

ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ПОХИЛОГО ВІКУ, ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Трефаненко І.В., Каушанська О.В., Ткач Є.П., Каньовська Л.В.
Буковинський державний медичний університет

Стаття присвячена аналізу змін антиоксидантного захисту у хворих похилого віку з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та хронічного некаменевого холециститу. Встановлено можливість усунення дисбалансу між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з поєднаною патологією. Застосування в комплексному лікуванні хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС похилого віку кверцетину та аторвостатину сприяє зменшенню рівня в крові продуктів окисної модифікації білків та ліпідів. Комплексне лікування ІХС та ХНХ із включенням кверцетину та аторвостатину призводить до зниження у хворих продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок зменшення в крові ізольованих подвійних зв'язків і кетодієнових та спряжених трієнів. Також відбувається стабілізація глутатионової ланки антирадикального захисту за рахунок зменшення його використання глутатіонтрансферазою та глутатіонпероксидазою.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний некаменевий холецистит, похилий вік, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, кверцетин, аторвостатин.

Постановка проблеми. В теперішній час відмічається зростання поєднаної патології в структурі захворюваності, поліморбідність стала характерною рисою людей середнього, найбільш активного віку [2, 3, 10].

Аналіз останніх досліджень. Виявлений взаємозв'язок між змінами в печінці, жовчному міхурі та міокарді. Системні запальні явища, які індукуються хронічним холециститом, стають причиною розвитку метаболічних розладів, які проявляються міокардіодистрофією, холецисто-кардіальним синдромом [7, 9, 14, 17]. З іншої сторони процеси атеросклероза поглиблюють інсуючі зміни в усіх органах та системах організму людини [11, 12, 15]. Останніми роками в патогенезі атеросклерозу велике значення приділяють процесам ПОЛ, на тлі пригнічення АОЗ [4, 6, 8, 13]. ПОЛ відіграє важливу роль у синтезі біоактивних метаболітів, у тому числі і в процесах судинно-тромбоцитарного коагуляційного гемостазу. ВРОЛ мембран впливає на різні реакції системи гемостазу: активація синтезу індукторів агрегації ендпероксидів, простагландинів, тромбоксанів, активації процесу згортання крові.

Невирішені завдання. Однак, поліорганна патологія має свої шляхи розвитку та змінює загальну клінічну картину у хворого, тому актуальними залишаються питання до патогенетичного обґрунтування диференційованого лікування хворих саме з поєднаним перебігом ІХС та ХНХ.

Мета роботи. У зв'язку з вагомою соціальною актуальністю теми, метою нашої роботи було на основі вивчення стану пероксидного окиснення ліпідів, білків, системи антиоксидантного захисту удосконалити методику диференційованого лікування хворих із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного некаменевого холециститу (ХНХ) шляхом адекватного індивідуального підбору медикаментозних засобів.

У відповідності з метою та завданням роботи за допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження нами було проведено комплексне обстеження 109 хворих з поєднаним перебігом хронічного некаменевого холециститу та ішемічної хвороби серця та 36 осіб на ішемічну хворобу серця, 20 практично здорових осіб. Комплекс клініко-діагностичних обстежень включав визначення в крові стану пероксидного окиснення ліпідів, альдегідо- та кетопохідних динітрофе-

нілгідрозонів нейтрального та основного характеру, протеолітичної активності плазми, показників ліпідного спектру. Формували наступні групи: група А – хворі із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС – 109 пацієнтів (75,2% від загальної кількості обстежених хворих), група В – хворі на ІХС без біліарної патології – 36 пацієнтів (24,8%).

Отримані нами результати дослідження про стан ПОЛ та ОМБ, АОЗ організму свідчать про те, що ступінь глибини порушень цих показників у хворих на ІХС залежить від наявності патології біліарної системи. У хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС виявляються зміни інтенсивності ліпопероксидації та активності факторів протирадикального захисту, які залежать від віку ($p < 0,05$).

У хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС у похилому віці, за отриманими матеріалами дослідження, спостерігається декомпенсація активності глутатионової системи, поглиблення дисбалансу між АОЗ та ВРОЛ. Враховуючи значний приріст рівня малонового альдегіду після ініціації можна думати про те, що у хворих похилого віку виснажуються запаси НАДФН₂, аскорбінової кислоти. Стосовно ферментів, які беруть участь в обміні глутатиону, нами з'ясувано, що у хворих похилого віку при поєднаному перебігу ІХС та ХНХ відбувається пригнічення активності глутатіонпероксидази на тлі високої активності глутатіон-S-трансферази. Пов'язані з посиленням функціонування глутатіон-S-трансферази втрати відновленого глутатиону не можуть компенсуватись його синтезом через низькі рівні активності глутатіонредуктази та відновлених еквівалентів (НАДФН₂). Останні утворюються в меншому обсязі через знижену активність глюкозо-6-ФДГ. Виявлені зміни достовірно проявляються у хворих із поєднаною патологією, на відміну від ізольованого перебігу ІХС ($p < 0,05$).

Збільшення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС призводить до оксидантного стресу, дисбалансу цитокінів [1, 5], що веде до блокади експресії генів білкового синтезу і «запрограмованої» загибелі клітин – апоптозу, викликаючи незворотні ушкодження тканин серця, що є важливим чинником прогресування ішемічної хвороби [11, 16].

Окрім цього прогресуванню атеросклерозу сприяють атерогенні зміни в ліпідному обміні [238, 290, 257]. За результатами нашого дослідження, у разі приднання ХНХ у хворих на ІХС похи-

Вплив комплексного лікування на вміст продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів крові при поєднаному перебігу хронічного некаменевого холециститу та ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку (x±S)

Показники, що вивчалися	Умовно здорові особи (n=10)	Хворі, які були обстежені		
		До лікування	I група (n=9)	II група (n=10)
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл	4,79±0,13	6,15±0,84	5,26±0,45 p<0,05, p ₁ >0,05	5,24±0,37 p<0,05, p ₁ >0,05
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл	3,74±0,16	3,06±0,37	3,11±0,32 p>0,05, p ₁ <0,05	3,02±0,50 p>0,05, p ₁ <0,05
Кетодієнові та спряжені трієни, E ₂₇₈ /мл	1,78±0,17	0,99±0,22	0,79±0,07 p<0,05, p ₁ <0,05	0,77±0,08 p<0,05, p ₁ <0,05
МА без ініціації, мкмоль/л	6,02±0,23	5,94±0,27	5,92±0,26 p>0,05, p ₁ >0,05	5,89±0,23 p>0,05, p ₁ >0,05
МА з ініціацією аскорбатом, мкмоль/л	7,67±0,34	7,66±0,18	7,68±0,34 p>0,05, p ₁ >0,05	7,63±0,67 p>0,05, p ₁ >0,05
МА з ініціацією Fe ²⁺ , мкмоль/л	6,52±0,17	6,47±0,15	6,51±0,17 p>0,05, p ₁ >0,05	6,33±0,23 p>0,05, p ₁ >0,05
МА з ініціацією НАДФ*H ₂ , мкмоль/л	9,58±0,25	10,89±0,87	10,86±0,65 p>0,05, p ₁ <0,05	10,83±0,71 p>0,05, p ₁ <0,05
C370, о.о.г./г білку	2,09±0,12	2,41±0,06	2,32±0,21 p>0,05, p ₁ <0,05	2,09±0,30 p<0,05, p ₁ >0,05
C430, о.о.г./г білку	18,4±0,7	20,2±4,0	17,1±3,3 p>0,05, p ₁ >0,05	16,4±3,4 p<0,05, p ₁ >0,05
Пероксидна резистентність еритроцитів, %	5,19±0,14	16,2±2,1	16,6±1,8 p>0,05, p ₁ <0,05	16,8±2,0 p>0,05, p ₁ <0,05

Примітки:

1. p – ступінь достовірності різниць показників до та після лікування;
2. p₁ – ступінь достовірності різниць показників після лікування до контрольної групи;
3. n – число спостережень.

лого віку: збільшувався рівень ЛПНЩ (55,7±7,4% та 43,2±6,2%), загального холестерину (7,83±1,22 ммоль/л та 6,43±0,91 ммоль/л) та ліпідів (52,5±2,7 од. та 49,1±5,3 од.) та зменшився рівень ЛПВЩ (21,6±3,5% та 25,3±5,2%) в крові.

Ці факти відповідають науковим дослідженням. Разом із тим, нами отримані пріоритетні дані про зв'язок дисбалансу ліпопротеїдного спектру в крові з активністю ферментів глутатіонової ланки АОЗ. Так можна засвідчити, що високий рівень ЛПНЩ при зниженому рівні ЛПВЩ у крові призводить до активації глутатіон-пероксидази, яка виявляє високу активність стосовно органічних гідропероксидів. Підвищення активності глутатіон-S-трансферази спостерігається при збільшенні ЛПВЩ та зменшенні ЛПНЩ у крові, що проходить паралельно пригніченню ПОЛ та утворенню відновленого глутатіону. Збільшення рівня ЛПНЩ також призводить до активації ферментів глутатіон-редуктази та глюкозо-6-ФДГ у відновлюючому циклі глутатіону. Доцільно передбачити, що кожне загострення ХНХ викликає нейрогуморальні зсуви в організмі, а останнє в свою чергу призводить до загострення коронарного атеросклерозу та підсилення стенокардії. У наших хворих цьому відповідає гіперхолестеринемія (p<0,05), гіперпротеїнемія з диспротеїнемією – зменшення альбумінів, збільшення альфа-2- та гама-глобулінів (p<0,05).

Таким чином, враховуючи наші дослідження та опубліковані наукові дослідження можна вважати, що порушення АОЗ у хворих на ХНХ та ІХС похилого віку поглиблюються при патології біліарної системи, як за рахунок недостатнього поступлення в організм природних антиоксидантів (наслідок симптому порушеного харчування та екологічного, вікового, аліментарно факторів), так і за рахунок посиленого утворення ендогенних продуктів ВРОЛ та окисної модифікації білків (наслідок поліорганної патології). Разом з тим, дисбаланс в обміні ліпідів у бік утворення атерогенних сполук стимулює

атеросклеротичні процеси в інтимі судин органів, тим самим потенціює ішемічні зміни в міокарді, гепато-біліарній системі.

Результати дослідження впливу комплексного лікування з використанням кверцетину та аторвостатину на пероксидне окиснення ліпідів та активність систем протирадикального захисту у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС похилого віку наведені у таблиці 1.

У хворих I-ї групи на тлі отриманого базисного лікування зменшився вміст в крові ізольованих подвійних зв'язків на 14,5% (p<0,05) і кетодієнів та спряжених трієнів на 20,2% (p<0,05). Застосування кверцетину та «Магне-В6» у лікуванні хворих похилого віку із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС сприяло більш значному зменшенню інтенсивності ліпопероксидації – вміст у крові ізольованих подвійних зв'язків та кетодієнів та спряжених трієнів у крові знижувався відповідно на 14,8% (p<0,05) та на 22,2% (p<0,05) і наближався до обстежуваних осіб контрольної групи. На рівень в крові малонового альдегіду комплексне лікування майже не вплинуло (p>0,05).

Значно більшої ефективності було досягнуто у впливі на рівень продуктів ОМБ. Отримано зниження вмісту в крові альдегідо- та кетоніохідних динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру на 13,3% (p<0,05) до рівня контрольного показника. Аналогічно досягнуто зменшення рівня в крові альдегідо- та кетоніохідних динітрофенілгідрозонів основного характеру на 18,8% (p<0,05) і досяг величини на 10,9% меншої за контрольне значення.

У хворих, які отримували кверцетин та аторвостатин рівень відновленого глутатіону в крові зріс на 26,8% (p<0,05) по відношенню до рівня на початку лікування та на 10,9% більше – ніж в I-й групі хворих. Це наблизило його до рівня в контрольній групі хворих. Такі зміни викликані зменшенням його використання ферментами глутатіонпероксидазою та глутатіотрансферазою, активність яких достовірно

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування на стан антиоксидантної системи крові при поєднаному перебігу хронічного некаменевого холецистититу та ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку (x±S)

Показники, що вивчалися	Умовно здорові особи (n=10)	Хворі, які були обстежені		
		До лікування	I група (n=9)	II група (n=10)
Активність СОД, од. активності за 1 хв на 1 г Hb	2,21±0,14	1,91±0,25	2,6±1,56 p>0,05, p ₁ >0,05	2,04±1,67 p>0,05, p ₁ >0,05
Вміст Гл-SH, ммоль/л	0,79±0,04	0,56±0,10	0,64±0,05 p<0,05, p ₁ <0,05	0,71±0,07 p<0,05, p ₁ <0,05
Активність Гл-пероксидази, нмоль Гл-SH за 1 хв на 1 г Hb	262,0±2,59	226,0±19,9	211,7±18,1 p<0,05, p ₁ <0,05	206,5±21,2 p<0,05, p ₁ <0,05
Активність Гл-S-трансферази, нмоль Гл-SH за 1 хв на 1 г Hb	97,9±4,4	154,2±10,1	146,8±12,7 p>0,05, p ₁ <0,05	139,6±14,7 p<0,05, p ₁ <0,05
Активність Гл-редуктази, мкмоль НАДФН2 за 1 хв на 1 г Hb	2,45±0,08	2,30±0,13	2,38±0,17 p>0,05, p ₁ <0,05	2,41±0,24 p>0,05, p ₁ >0,05
Глюкозо-6-ФГ, мкмоль НАДФН2 за 1 хв на 1 г Hb	2,23±0,08	2,21±0,13	2,34±0,21 p>0,05, p ₁ >0,05	2,33±0,24 p>0,05, p ₁ >0,05

Примітки:

1. p – ступінь достовірності різниць показників до та після лікування;
2. p₁ – ступінь достовірності різниць показників після лікування до контрольної групи;
3. n – число спостережень.

зменшилась після отриманого лікування (p<0,05), що відображено в таблиці 2.

За відсутності змін із боку активностей глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (p>0,05) і глутатіонредуктази (p>0,05) активність глутатіонтрансферази зменшилась на 9,5% (p<0,05), але була на 42,6% вище, ніж у контрольній групі хворих.

Таким чином, у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС похилого віку після проведеного комплексного лікування з включенням кверцетину та аторору, можна відзначити зменшення рівня проміжних продуктів ВРОЛ та окисної модифікації білків за умов збільшення глутатіонової ланки антирадикального захисту, нормалізацію утворення ліпопротеїнів високої щільності при зменшенні ліпопротеїнів низької щільності.

У хворих із поєднаним перебігом ІХС та ХНХ похилого віку застосування кверцетину та аторору в комплексному лікуванні призвело до зменшення ЛПНЩ з 55,7±7,4% до 46,5±3,6% (p<0,05). Рівень ЛПНЩ в цій групі на 7,4% (p<0,05) нижче за рівень ЛПНЩ в групі хворих, які отримували лише

традиційне лікування (відповідно рівень ЛПНЩ склав 50,2±2,3%). Також слід зазначити збільшення ЛПВЩ на 32,9% (відповідно з 21,6±3,5% до 28,7±2,1%, p<0,05), що наблизило рівень до показників контрольної групи (29,0±3,2%, p>0,05). Достовірних змін зі сторони показників протеїнограми не спостерігалось (p>0,05).

Висновки.

1. Застосування в комплексному лікуванні хворих із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС похилого віку кверцетину та аторвостатину сприяє зменшенню рівня в крові продуктів окисної модифікації білків та ліпідів.

2. Комплексне лікування ІХС та ХНХ із включенням кверцетину та аторвостатину призводить до зниження у хворих продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок зменшення в крові ізолюваних подвійних зв'язків і кетодієнових та спряжених трієнів, стабілізує глутатіоновою ланку антирадикального захисту за рахунок зменшення його використання глутатіонтрансферазою та глутатіонпероксидазою.

Список літератури:

1. Ассоциация жирнокислотного состава крови с липидным составом желчи у больных холелитиазом / В.В. Цуканов, Е.Ю. Куперштейн, Ю.Л. Тонких, Е.П. Бронникова // Терапевт, арх. 2008. – № 2. – С. 71-75.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Украшський терапевт, журн. 2006. – № 3. – С. 4-9.
3. Бартош Л.Ф., Балакина И.В., Гриднева Л.М. Новые подходы к диагностике и лечению гиперкинетических дискинезий желчного пузыря в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом // Клинич. медицина. 2004. – № 9. – С. 57-59.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. 2-е изд. / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
5. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом // Рос. мед. вести. – 2008. № 4(13). – С. 3-10.
6. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин и др. // Клинич. медицина. 2009. – № 1. – С. 27-30.
7. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. – № 6(17). – С. 17-21.
8. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе // Клинич. медицина. – 2006. – № 5. – С. 25-30.
9. Кокуева О.В., Новоселян Н.В., Елисева Л.Н. Дискуссионность понятия «сочетанные гастроэнтерологические заболевания» и тактика их ведения // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2005. – № 2. – С. 70-74.
10. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 1. – С. 26-36.
11. Метаболические особенности дислипидемий, не связанных с повышенным уровнем холестерина крови / Н.В. Перова, И.Н. Озерова, О.В. Александрович и др. // Кардиология. 2008. – № 12. – С. 42-46.
12. Панин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 15-22.

13. Титов В.Н. Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии // Клинич. лаб. диагностика. 2009. – № 4. – С. 3-14.
14. Accumulation of triglyceride-rich lipoprotein in subjects with abdominal obesity / J.M. Bard, M.A. Charles, Juhan-Vague I. et al. // Atheroscler. Tromb. Vase. Biol. 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 407-414.
15. Khovichunkit W., Kim M.S., Memon R.A. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // J. Lipid Res. 2004. – Vol. 45. – P. 1169-1196.
16. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease / W. Marz, H. Scharnagl, K. Winker et al // Circulation. 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 3068-3074.
17. Mendez-Sanchez N., Arrese M. Current concept in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver Intern. 2007. – Vol. 27. – P. 423-433.

Трефаненко И.В., Каушанская Е.В., Ткач Е.П., Каневская Л.В.
Буковинский государственный медицинский университет

ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Аннотация

Статья посвящена анализу изменений антиоксидантной защиты у больных пожилого возраста при сочетании ишемической болезни сердца и хронического некалькулезного холецистита. Установлены возможности устранения дисбаланса между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у людей пожилого возраста с сочетанной патологией. Назначение больным пожилого возраста с сочетанием ишемической болезни сердца и хронического некалькулезного холецистита кверцетина и аторвостатина приводит к уменьшению в крови продуктов окисления липидов и белков. Комплексное лечение ишемической болезни сердца и хронического некалькулезного холецистита с включением кверцетина и аторвостатина снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов преимущественно за счет снижения в крови изолированных подвоенных связей и кетодиеновых и сопряженных триенов. Также наблюдается стабилизация глутатионового звена антирадикальной защиты, за счет уменьшенного его использования глутатиотрансферазой и глутатионпероксидазой.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронический некалькулезный холецистит, пожилой возраст, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, кверцетин, аторвостатин.

Trefanenko I.V., Kaushanska O.V., Tkach E.P., Kaniowska L.V.
Bukovinian State Medical University

CHANGES OF ANTIOXYGEN DEFENCES FOR PATIENTS WITH THE UNITED FLOW OF ISCHEMIC HEART DISEASES AND CHRONIC CHOLECYSTITIS IN OLD AGES, WAYS OF THEIR CORRECTION

Summary

The article is devoted the analysis of changes of antioxygen defences for patients in old ages with the united flow of ischemic heart disease and chronic cholecystitis. Possibility of removal of disbalance is set between the processes of oxidization of peroxide of lipids and antioxygen defence for patients with the united pathology. Application in the holiatry of patients with the united motion of of ischemic heart disease and chronic cholecystitis in patients in old ages with Quercetin and atorvastatin is instrumental in diminishing of level in blood of products of oxidizing modification lipids to diminishing in blood of the isolated double connections and ketodiens and conjugating tryens. Also there is stabilizing of glutation link of antiradical defence to diminishing of his use of glutationtransferaza and glutationperoksidaza.

Keywords: ischemic heart disease, chronic cholecystitis, old age, oxidization of peroxide of lipids, antioxygen defence, Quercetin, atorvastatin