

УДК 616.12 – 009.72 – 085:615.2/3]: 616 – 008.939.15

Ю. С. Медянка

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАНДАРТНЫМ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ КОМПЛЕКСОМ

Одесский Национальный медицинский университет (г. Одесса)

Работа выполнялась в рамках госбюджетной НИР по теме: «Дифференцированные подходы к липидкорректирующей терапии больных ишемической болезнью сердца» (№ ГР 0108U011005).

Вступление. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений главенствующая роль атеросклероза в формировании ишемической болезни сердца (ИБС), причём основным морфологическим субстратом при этом является атеросклеротическая бляшка, а основной причиной её формирования – дислипидемии [5,7,11,13]. Однако, несмотря на вышеизложенные постулаты, в последнее время в литературе появляются работы, свидетельствующие, что метаболические сдвиги, происходящие в стенке сосудов при атерогенезе, не могут быть полностью объяснены влиянием только гиперхолестеринемии (ХС) и увеличением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [4,9].

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этиологии и патогенезе атеросклероза. Свободнорадикальная теория атерогенеза была сформулирована около 20 лет назад [14], позже ею пристально занимались российские учёные [12], в последние годы она получила веские экспериментальные подтверждения [10]. Суть её сводится к тому, что наиболее атерогенными являются не обогащенные ХС ЛПНП, а частицы ЛПНП со структурой, модифицированной вследствие свободнорадикального окисления их наружного фосфолипидного слоя. Именно эти модифицированные частицы с высокой скоростью захватываются клетками стенки сосуда, что и приводит к накоплению ХС, в частности, в аорте и коронарных сосудах [10,12,14].

Следует подчеркнуть, что обе указанные гипотезы развития атеросклероза не исключают, а лишь дополняют друг друга, т.е. атерогенны и высокий уровень ХС в ЛПНП, и свободнорадикальное окисление ЛПНП, причём оба этих фактора могут действовать независимо и одновременно [6].

Учитывая, что проблема совершенствования фармакотерапии ИБС продолжает оставаться одной из актуальных задач в современной кардиофармакологии [1,2] давно разработаны, утверждены и внедрены в практику стандартные медикаментозные схемы практически всех её нозологических форм (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, диффузный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность и т.д.). Алгоритмы этих схем основываются на большом числе клинических исследований,

общеизвестны и в настоящее время приобрели характер постулата [3,8].

В традиционный медикаментозный комплекс стабильной стенокардии напряжения входят, в основном, гемодинамические средства (нитраты, –блокаторы, антагонисты Са), реализующие свои эффекты за счёт уменьшения частоты сердечных сокращений, уменьшения пред- и постнагрузки, а также аспекард и гиполипидемические средства, в основном, статины, являющиеся сегодня также обязательным компонентом лечебной схемы данной нозологии [3]. Несмотря на то, что влияние данного медикаментозного комплекса на клинические проявления стенокардии и атеросклероза давно доказано, его способность влиять на состояние ПОЛ таких больных изучено гораздо хуже и в литературе практически не представлено.

Цель данной работы – изучить динамику окислительно-восстановительного гомеостаза у больных стабильной стенокардией напряжения I–III ф.кл. под воздействием стандартного для данной нозологии медикаментозного комплекса.

Объект и методы исследования. Исследуемую группу составили 22 больных стабильной стенокардией напряжения I–III ф.кл., в возрасте от 44 до 80 лет (средний возраст $58,45 \pm 2,13$), мужчин – 16 чел, женщин – 6 чел., находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Военно-медицинского клинического центра г.Одессы. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, ЭКГ – исследования и результатов тредмил-теста. Средний период наблюдения составил $28,14 \pm 2,48$ суток.

Стандартный медикаментозный комплекс, рекомендованный украинской ассоциацией кардиологов [14] включал в себя нитраты, –блокаторы, статины, аспекард. У больных с сопутствующей артериальной гипертензией (12 чел. из 22 – 54,5%) применялись также гипотензивные средства (наиболее часто – ингибиторы АПФ), а с сопутствующей сердечной недостаточностью I–IIA ст. (4 чел. из 22 – 18,2%) – мочегонные препараты (фуросемид, верошпирон).

Всем больным до и после лечения проводилось исследование окислительно-восстановительного гомеостаза. Анализировались показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – содержание первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов ПОЛ и показатели антиоксидантной системы (АОС) – активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов глутатионредуктазы (ГТР) и супероксиддисмутазы (СОД). О состоя-

нии неферментативного звена антиоксидантной системы судили по количеству сульфгидрильных и дисульфидных групп (SH и SS), также рассчитывалось тиолдисульфидное отношение (ТДО), отражающее редокс-равновесие или редокс-потенциал.

Все данные, полученные в исследовании, были подвергнуты обработке методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Отличия между изучаемыми параметрами считались достоверными в диапазоне $p < 0,05$. Фактический материал обрабатывался с исполь-

зованием статистической программы «STATISTICA 5.0».

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что у больных стабильной стенокардией наблюдаются значительные изменения окислительно-восстановительного гомеостаза. В нижепредставленной **табл.1** приведены данные изучаемых у больных показателей ПОЛ в сравнении с нормативными показателями.

Из **таблицы 1** видно, что содержание первичных продуктов ПОЛ - диеновых

Таблица 1

Состояние ПОЛ у больных стабильной стенокардией I-III ф.кл.

Показатели ПОЛ	Здоровые	Больные
Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	0,25±0,01	0,8±0,12*
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	1,26±0,103	5,6±0,56*
Активность глутатионредуктазы, нмоль/(с мл)	84,2±2,98	106,0±3,79*
Активность супероксиддисмутазы, у.е.	0,180±0,02	0,190±0,01
SH – группы, мкмоль/мл	1,82±0,14	8,75±0,68*
SS – группы, мкмоль/мл	5,39±0,30	0,35±0,12*
Тиолдисульфидное отношение, абс.	0,34±0,03	25,0*

Примечание: * - для всех данных $p < 0,05$.

конъюгатов – у больных стабильной стенокардией увеличено практически в 3 раза ($p < 0,05$), что, естественно, способствует их накоплению в билипидном слое плазмолеммы. Содержание конечного продукта ПОЛ - малонового диальдегида, способного сшивать молекулы липидов и понижать текучесть мембраны, было повышено в плазме крови у больных изучаемой группы в 4,44 раза по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Вследствие этого мембрана становится более хрупкой, устойчивость клеток к деформации снижается, уменьшается активность многих ферментов и гормонов, что ускоряет процессы старения клеток. Столь значительное увеличение свободных радикалов должно было бы привести к быстрому разрушению клеточных структур, но в естественных условиях этого не происходит благодаря наличию в организме сложной и многокомпонентной системы естественных антиоксидантов, способных ингибировать свободно-радикальное окисление липидов. Состояние АОС у больных исследуемой группы изучали в сравнении со здоровыми по активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы. При этом активность СОД у больных стабильной стенокардией имела лишь лёгкую тенденцию к увеличению по сравнению с референтными значениями ($0,180 \pm 0,02$ и $0,190 \pm 0,01$ соответственно, $t = 0,45$), в то время как активность ГТР была статистически достоверно увеличена по сравнению со здоровыми лицами в 1,26 раза ($106,0 \pm 3,79$ против $84,2 \pm 2,98$, $t = 4,52$, $p < 0,05$), что свидетельствует о формировании компенсаторных

реакций, направленных на восстановление равновесия нарушенного окислительно-восстановительного гомеостаза.

Изучение неферментативного звена АОС посредством исследования SH- и SS-групп показало достоверное ($p < 0,05$ при $t = 10,04$) увеличение содержания тиолов плазмы крови в 4,8 раза при одновременном высокодостоверном снижении дисульфидов в 15,4 раза ($p < 0,05$ при $t = 15,6$). Одним из механизмов этого, на наш взгляд, является значимое увеличение активности ГТР, активизация которой является, как известно, определяющим фактором, поддерживающим восстановительный потенциал глутатиона. О значительном напряжении АОС свидетельствовало также ТДО, достигшее 25,0 у больных при $0,34 \pm 0,03$ у здоровых лиц.

Суммируя состояние окислительно-восстановительного гомеостаза больных стабильной стенокардией напряжения I-III ф.кл. можно сделать вывод об усилении у них свободнорадикальных процессов и о формировании компенсаторной «мобилизации» АОС, проявляющейся наиболее значительно в интенсификации реакций тиолдисульфидной системы.

Учитывая, что каждый из гемодинамических препаратов, применяемых в лечении стабильной стенокардии имеет свой возможный «вклад» в прооксидантное или антиоксидантное звено окислительно-восстановительного гомеостаза, изучение их суммарного влияния при использовании стандартного медикаментозного комплекса представлялось нам чрезвычайно важным и его результаты представлены в **табл.2**.

Таблиця 2

Динамика показателей ПОЛ у больных стабильной стенокардией I-III ф.кл. под воздействием стандартного медикаментозного комплекса

Показатели ПОЛ	Здоровые	Больные д/леч.	Больные п/леч.
Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	0,25±0,01	0,8±0,12*	0,8±0,13
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	1,26±0,103	5,6±0,56*	4,5±0,67
Активность глутатионредуктазы, нмоль/(с мл)	84,2±2,98	106,0±3,79*	99,0±2,36
Активность супероксиддисмутазы, у.е.	0,180±0,02	0,190±0,01	0,180±0,01
SH – группы, мкмоль/мл	1,82±0,14	8,75±0,68*	10,1±1,04
SS – группы, мкмоль/мл	5,39±0,30	0,35±0,12*	0,61±0,32
Тиолдисульфидное отношение, абс.	0,34±0,03	25,0*	16,56

Примечание: * - $p < 0,05$ (между значениями ПОЛ у здоровых и больных на старте лечения).

Из таблицы 2 видно, что в процессе лечения количество ДК практически не претерпевает изменений ($0,8 \pm 0,12$ до леч. и $0,8 \pm 0,13$ после леч.), а количество МД хоть и имеет тенденцию к уменьшению ($5,6 \pm 0,56$ до леч. и $4,5 \pm 0,67$ после леч.), но далеко не достигает нормы. При этом активность ферментов СОД остаётся неизменной, а активность ГТР имеет выраженную тенденцию ($t=1,57$, $p > 0,05$) к снижению. Это свидетельствует о начальных проявлениях нормализации ферментативной системы защиты, которое при уменьшении гипоксии под воздействием стандартной терапии ещё больше проявляется в некоторой нормализации ($p > 0,05$) дисбаланса тиоловых групп - наиболее лабильных компонентов АОС. Их изменения выражались тенденцией ($t=1,09$) к увеличению SH-групп (восстановленные формы), на фоне тенденции к увеличению ($t=0,55$, $p > 0,05$) SS-групп (окисленные формы), что снизило ТДО после лечения в 1,51 раза.

Таким образом, можно сделать вывод, что у больных стабильной стенокардией имеется выраженное усиление процессов пероксидации на фоне незначительного усиления ферментативного звена АОС и значительной компенсаторной интенсификации реакций тиол-дисульфидной системы. При этом следует отметить, что применение стандартного медикаментозного комплекса для больных стабильной стенокардией (без применения антиоксидантов), несколько улучшает окислительно-восстановительный гомеостаз этих больных, на наш взгляд за счёт уменьшения гипоксии, но изменения незначительны и носят нестойкий характер.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших, более углубленных исследований по нарушению дисбаланса окислительных и восстановительных процессов у больных стенокардией с целью их коррекции различными антиоксидантными средствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза // Д. М. Аронов. – М. : Триада, 2000. – 412 с.
2. Калашник Д. Н. Дозозависимые эффекты симвастатина на липидный спектр крови и клиническое течение ишемической болезни сердца / Д. Н. Калашник, А. С. Исаева // Укр. тер. журнал. – 2008. - № 2. – С. 9-12.
3. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай – К., МОПІОН. – 2002. – 72 с.
4. Коган А. Х. . Свободнорадикальные перикисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А. Х. Коган, А. Н. Кудрин, Л. В. Кактурский [и др.] // Патологическая физиология. - 1992, - №2. – С. 5–15.
5. Копица Н. П. Оценка риска при остром коронарном синдроме / Н. П. Копица // Практична ангіологія. – 2009. - № 6/2, спецвипуск. – С. 12-16.
6. Ланкин В. З. О роли свободных радикалов в атерогенезе / В. З. Ланкин // Кардиологический вестник. – 2009. - № 1. – С. 61-63.
7. Лутай М. И. Дислипидемии: клиническое значение / М. И. Лутай // Мистецтво лікування. – 2003. - № 1(1). – С. 12-16.
8. Пархоменко А. Н. Миокардиальная цитопротекция в лечении пациентов со стенокардией: вчера, сегодня, завтра / А. Н. Пархоменко // Здоров'я України. – 2009. - № 10. – С. 26.
9. Couzin J. Cholesterol veers off script / J. Couzin // Science, - 2008. - № 322. – P. 220-223.
10. Johnston N. Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers / N. Johnston, T. Jernberg, B/ Lagerqvist [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. - № 97. – P. 640–645.
11. Kannel W. B. Contribution of the Framingham study to preventive cardiology / W. B. Kannel // J. Amer. Col. Cardiol. – 1990. – Vol.15(1). – P. 206-211.
12. Mechanisms of Oxidative Modification of Low Density Lipoproteins under Conditions of Oxidative and Carbonyl Stress / V. Z. Lankin, A. K. Tikhaze, V. I. Kapel'ko [et al.] // Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation, NATO Science Series. – 2003. - № 344. – P. 218–231.
13. Noronha B. Optimal medical management of angina / B. Noronha, E. Duncan, J. A. Byrne // Curr. Cardiol. Rep. - 2003. - Vol. 5(4). - P. 59-65.
14. Steinberg D. Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew [et al.] // New Engl. J. Med. – 1989. - № 320. – P. 915-924.

УДК 616.12 – 009.72 – 085:615.2/.3]: 616 – 008.939.15

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАНДАРТНЫМ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ КОМПЛЕКСОМ

Медянка Ю. С.

Резюме. В работе приведены данные выраженного усиления процессов перекисного окисления липидов на фоне незначительного усиления ферментативного звена антиоксидантной системы и значительной компенсаторной интенсификации реакций тиол-дисульфидной системы у больных стабильной стенокардией. Показано, что применение стандартного медикаментозного комплекса (без применения антиоксидантов), улучшает окислительно-восстановительный гомеостаз незначительно и недостоверно, что диктует необходимость включения антиоксидантов в терапию больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: атероматоз, стабильная стенокардия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

УДК 616.12 – 009.72 – 085:615.2/.3]: 616 – 008.939.15

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ СТАНДАРТНИМ МЕДИКАМЕНТОЗНИМ КОМПЛЕКСОМ

Медянка Ю. С.

Резюме. У роботі приведені дані вираженого посилення процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі незначного посилення ферментативної ланки антиоксидантної системи і значній компенсаторній інтенсифікації реакцій тиол-дисульфідної системи у хворих стабільною стенокардією. Показано, що застосування стандартного медикаментозного комплексу (без застосування антиоксидантів), покращує окиснювально-відновлювальний гомеостаз незначно і недостовірно, що диктує необхідність включення антиоксидантів в терапію хворих стабільною стенокардією.

Ключові слова: атероматоз, стабільна стенокардія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

UDC 616.12 – 009.72 – 085:615.2/.3]: 616 – 008.939.15

STATUS of LIPID PEROXIDATION in PATIENTS with STABLE ANGINA during STANDARD MEDICATION TREATMENT COMPLEX

Medianka Yu.

Summary. The data, shown in the work, describes dynamic pronounced increase of lipid peroxidation on the background of a slight increase of antioxidant enzyme system and a considerable intensification of compensatory reactions thiol-disulfide system in patients with stable angina. Shown that the use of standard medical treatment (without antioxidants) improves redox homeostasis unreliably, and this dictates the need to include antioxidants in therapy of patients with stable angina.

Key words: atheromatosis, stable angina, lipid peroxidation, antioxidant system.

Стаття надійшла 16.12.2010 р.