

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12-008.315 + 616.379-008.64 + 616.12-008.331.1 + 577.115 + 615.22

Белегай Р.І.

Активність процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну серцеву недостатність, що виникла на ґрунті артеріальної гіпертензії з ознаками метаболічного синдрому

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

belegay@bigmir.net

Резюме: Метою дослідження було вивчення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантного захисту (АОЗ) у 130 хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). У 100 пацієнтів основної групи верифіковано метаболічний синдром (МС), контрольну групу склали пацієнти з артеріальною гіпертензією. Комплексне дослідження показників ПОЛ свідчить про інтенсивне накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ у крові хворих із ХСН, що виникла на ґрунті МС. Встановлено, що в обох групах вміст продуктів ПОЛ зростає при II-III ФК ХСН та дещо знижується при IV ФК. Така ж тенденція спостерігалася при дослідженні активності церулоплазміну. Аналіз показників ПОЛ і АОЗ залежно від типу ремоделювання серця виявив найбільший ступінь зміни цих значень в осіб з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка. Можна припустити, що інтенсифікація ПОЛ є фактором, що збільшує ураження міокарда з наступним порушенням його геометрії та функціонального стану й інтенсифікує ремоделювання судин.

Ключові слова: серцева недостатність, метаболічний синдром Х, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Численні дослідження останніх десятиліть свідчать про велике значення в загальній патології перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран. Вважається, що надмірна активація цього процесу відіграє основну роль в пошкодженні клітини, а накопичення продуктів ПОЛ призводить до значних порушень в організмі і посилення ендотоксикозу. За даними деяких авторів, продукти ПОЛ викликають ушкодження ендотелію судинної стінки, підсилюють процеси апоптозу клітин, у тому числі ендотеліоцитів та кардіоміоцитів, сприяючи тим самим зниженню скоротливої здатності міокарда і розвитку ХСН [1, 6, 8].

Проблемі вільнорадикального окислення ліпідів у хворих із серцевою недостатністю (ХСН) присвячені лише окремі роботи, причому поза зв'язком із метаболічним синдромом (МС) [5]. Окремі несистематизовані дані тільки поверхнево висвітлюють проблему патогенезу і шляхів корекції цих процесів. Немає сумніву, що посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграє провідну роль в пошкодженні мембран кардіоміоцитів, а надмірне накопичення його продуктів призводить до значних порушень в організмі хворих з ХСН, що виникла на ґрунті МС.

Метою нашого дослідження було вивчення процесів ПОЛ та стану антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих з ХСН, що виникла на ґрунті артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому, оскільки в доступній нам літературі таких даних ми не знайшли.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 130 хворих обох статей (середній вік $52 \pm 9,2$ року) із ХСН та 15 практично здорових осіб такого ж віку. До основної групи (ОГ) віднесли 100 пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому (верифіковано згідно з критеріями АТР III, 2001), контрольну групу (КГ) склали 30 хворих на артеріальну гіпертензію; у кожній групі пацієнти були розподілені відповідно до функціонального класу (ФК) ХСН (II - IV) на підгрупи. Всім пацієнтам проводилося загальноклінічне обстеження, оцінка серцевої недостатності за шкалою ШОКС, тест з 6-ти хвилинною ходиною, ЕхоКС, ЕКГ; якість життя оцінювали за допомогою Міннесотського опитувальника. Вміст первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові вивчали спектрофотометрично [3]; вміст кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА)

аналізували за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою [7]. Вивчення стану АОЗ проводили шляхом визначення активності церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові [2]. Ступінь достовірності результатів дослідження оцінювали за допомогою варіаційно-статистичного методу аналізу за допомогою програми MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Процеси ПОЛ активуються як в ОГ, так і в КГ, значення їх є достовірно вищими, ніж у здорових людей ($p < 0,001$). Однак, як видно з табл. 1, у пацієнтів ОГ вони були вираженішими.

Так, у пацієнтів з МС рівень ДК в 2,1 раз перевищував значення здорових осіб, а рівень МДА був майже в 3 рази вищий за показники здорових. У пацієнтів КГ дані показники були на 85% та 74% відповідно вищі за дані здорових людей. Активність ЦП була підвищена в обох групах порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$).

У міру прогресування ХСН в обох групах спостерігалася достовірне збільшення в сироватці крові рівнів як початкових, так і кінцевих продуктів пероксидації, порівняно зі здоровими людьми (табл.2.), а також ідентичні зміни щодо динаміки показників первинних і вторинних продуктів ПОЛ: максимальний вміст ДК в сироватці крові був зареєстрований у хворих з II ФК ХСН, мінімальний – при IV; найвищі показники МДА зафіксовані при III ФК ХСН, найнижчі – при IV. Більш виражені зміни були виявлені у пацієнтів ОГ: рівень ДК у пацієнтів II-III ФК ХСН ОГ зростав у 2,5 та 2,2 рази відповідно, порівняно зі здоровими особами.

Подібна тенденція спостерігалася і при вивченні вторинних продуктів ПОЛ. У пацієнтів з метаболічним синдромом і III ФК ХСН рівень МДА, порівняно зі здоровими особами зростав у 3,5 рази, а у хворих II і IV ФК ХСН у 2,4 і 2,6 разів ($p < 0,001$); у КГ – в 1,9, 1,7, 1,6 рази відповідно ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Зміни показників ПОЛ і АОЗ у пацієнтів КГ й ОГ в порівнянні зі здоровими людьми

	здорові	КГ	ОГ
ДК, ммоль/л	1,27±0,09	2,36±0,04 ¹	2,59±0,04 ^{1,2}
МДА нмоль/л	2,28±0,11	3,97±0,04 ¹	6,50±0,05 ^{1,2}
Церулоплазмін, ум.од.	25,59±0,51	38,43±0,09 ¹	29,10±0,46 ^{1,2}

Примітки: ¹ – різниця достовірна відносно показників здорових осіб, $p < 0,001$; ² – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,001$

Таблиця 2. Динаміка показників рівня початкових і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці хворих КГ й ОГ (M±m) залежно від функціонального класу ХСН

Група	ФК ХСН	ДК, нмоль/мл	МДА нмоль/мл
Здорові (n = 15)		1,27±0,09	2,28±0,11
КГ (n = 25)	II	2,67±0,06 ¹	3,97±0,05 ¹
	III	2,46±0,05 ¹	4,29±0,02 ¹
	IV	1,95±0,04 ¹	3,65±0,07 ¹
ОГ (n = 100)	II	3,20±0,07 ^{1,2}	5,95±0,06 ^{1,2}
	III	2,79±0,05 ^{1,2}	7,89±0,05 ^{1,2}
	IV	1,78±0,03 ^{1,2}	5,67±0,07 ^{1,2}

Примітки: ¹ – різниця достовірна відносно показників здорових осіб, $p < 0,001$; ² – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,001$

Таблиця 3. Динаміка показників активності церулоплазміну (ум. од.) у сироватці крові хворих КГ й ОГ згідно з ФК ХСН (M±m)

	Здорові (n = 15)	КГ (n = 25)	ОГ (n = 100)
II	25,59±0,51	28,45±0,52 ¹	38,38±0,78 ^{1,2}
III		32,39±0,49 ¹	47,20±1,10 ^{1,2}
IV		26,47±0,47	29,72±0,70 ^{1,2}

Примітки: ¹ – різниця достовірна відносно показників здорових осіб, p<0,001; ² – різниця достовірна відносно показників КГ, p<0,001

При порівнянні показників МДА в ОГ зареєстровано зростання останніх на 50% у пацієнтів з II ФК ХСН, на 83% – III ФК і на 55% у осіб IV ФК ХСН, відповідно (p<0,001), порівняно з пацієнтами КГ.

У пацієнтів обох груп було виявлено зростання активності ЦП у пацієнтів II – III ФК ХСН та тенденція до нормалізації цього показника в осіб IV ФК ХСН (табл. 3). Це свідчить про те, що дистрофічні зміни при вираженій декомпенсації ХСН сприяють порушенню процесів білкового синтезу в клітинах ретикулоендотелію, які супроводжуються зниженням активності антиоксидантних ферментів у зв'язку з порушенням їхнього синтезу [4]. Найбільше зростання активності даного металоферменту було виявлене у хворих ОГ з III ФК серцевої недостатності – майже в 2 рази. При порівнянні активності ЦП в КГ та ОГ відзначалося зростання у пацієнтів з метаболічним синдромом на 34,9% з II ФК ХСН, на 45,7% – з III ФК та 12,3% у хворих із IV ФК ХСН, відповідно (p < 0,001).

Аналіз показників ПОЛ і АОЗ залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) виявив найбільший ступінь зміни цих значень у осіб з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), хоча істотних відмінностей у їхній зміні при концентричній і ексцентричній гіпертрофії не було (табл. 4).

У хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ кількість МДА зростала в 2 рази, а у пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією – у 3 рази. Приріст вмісту ДК у даній категорії пацієнтів становив більше 60%, порівняно з особами з нормальною геометрією ЛШ, тоді як у пацієнтів з концентричним ремоделюванням даний показник зростає лише на 23%.

Аналогічно змінювалася активність ЦП: у пацієнтів з концентричним ремоделюванням активність металоферменту зростала на 19,3%, а у осіб з вираженою гіпертрофією (як кон-

Таблиця 4. Показники ПОЛ і АОЗ в плазмі крові (M±m) хворих КГ й ОГ при різних типах ремоделювання серця

Показники	Нормальна геометрія (n = 7)	Концентричне ремоделювання ЛШ (n = 6)	Концентрична ГЛШ (n = 52)	Ексцентрична ГЛШ (n = 35)
ДК, нмоль/л	1,58±0,08	1,95±0,05 p ₁₋₂ <0,01	2,67±0,07 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	2,59±0,09 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ >0,05
МДА, нмоль/л	2,34±0,12	4,9±0,09 p ₁₋₂ <0,001	6,61±0,04 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	6,58±0,07 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ >0,05
ЦП, ум.од.	26,84±0,52	32,02±0,04 p ₁₋₂ <0,001	39,49±0,09 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	38,98±0,07 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ >0,05

Примітки: p₁₋₂ – достовірність розходжень між показниками в порівнянні з групою, що має нормальну геометрію ЛШ; p₂₋₃ – достовірність розходжень між показниками в порівнянні з групою, що має концентричне ремоделювання ЛШ; p₃₋₄ – достовірність розходжень між показниками в групах з КГЛШ та ЕГЛШ

центричною ГЛШ, так і ексцентричною ГЛШ) більш, ніж на 45%.

Отже, можна припустити, що інтенсифікація ПОЛ є фактором, що збільшує ураження міокарда з наступним порушенням його геометрії й функціонального стану та інтенсифікує ремоделювання судин.

Висновки

1. Комплексне дослідження показників ПОЛ свідчить про інтенсивніше накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ у крові хворих із ХСН, що виникла на ґрунті МС. Інтенсифікація процесів ПОЛ має ушкоджуючу дію на клітинні мембрани, що призводить до збільшення утворення вазоактивних продуктів, які впливають на тонус судин і периферичний опір, і тим самим сприяє розвитку й прогресуванню серцевої недостатності.

2. Оксидантний стрес є значним індуктором апоптозу кардіоміоцитів, який необхідно розглядати як патофізіологічний маркер малозворотності процесу ремоделювання серця при III – IV ФК серцевої недостатності.

3. Активність церулоплазміну в сироватці крові хворих зростає в міру розвитку декомпенсації кровообігу, досягаючи максимального рівня при III ФК ХСН, різко знижуючись практично до контрольних показників у хворих при IV ФК ХСН, що свідчить про зрив компенсаторних можливостей АОЗ.

Література

- Амосова Е.Н. Диастолическая и систолическая сердечная недостаточность: попытка сравнительного анализа клинических характеристик, ремоделирования левых отделов и качества лечения / Е.Н. Амосова, Я.В. Шпак // Український терапевтичний журнал. – 2005. – №4. – С. 4 – 9.
- Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г.О. Бабенко – К.: Здоров'я, 1968. – 137 с.
- Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60 – 64.
- Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных сердечной недостаточностью / В.Н. Васильев, И.П. Кайдашев, М.С. Расин [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – Т. 1, №6(21). – С. 4 – 11.
- Малюкова Н.Г. Экстракардиальные причины декомпенсации кровообращения при метаболическом синдроме и его отдельных компонентах / Н.Г. Малюкова // Український терапевтичний журнал. – 2011. – №1. – С. 53–64.
- Масляева Л.В. К проблеме сочетаний артериальной гипертензии с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью: ВСЕ ЛИ ИЗУЧЕНО? Часть II. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность / Л.В. Масляева, С.Н. Коваль // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №4. – С. 96–103.
- Тимитбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности СРО липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение: Лабораторное дело. / Тимитбулатов Р.А., Е.М. Селезнев – 1981. – №4. – С. 209–211.
- Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fisher, A. Rossa, U. U. Landmesser [et al.] // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 65–69.

Белегай Р.И.

Активность процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на почве артериальной гипертензии с признаками метаболического синдрома

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина, belegay@bigmir.net

Резюме: Целью исследования было изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) у 130 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В 100 пациентов основной группы верифицирован метаболический синдром (МС), контрольную группу составили пациенты с артериальной гипертензией. Комплексное исследование показателей ПОЛ свидетельствует о интенсивном накоплении первичных и вторичных продуктов ПОЛ в крови больных с ХСН, воз-

нижшеї на почве МС. В обох групах содержание продуктів ПОЛ возрастает при ІІІ ФК ХСН и снижается при ІV ФК. Такая же тенденция наблюдалась при исследовании активности церулоплазмина. Анализ ПОЛ и АОЗ в зависимости от типа ремоделирования сердца обнаружил наибольшую степень изменения этих значений у лиц с выраженной гипертрофией левого желудочка. Можно предположить, что интенсификация ПОЛ является фактором, увеличивающим поражение миокарда с последующим нарушением его геометрии и функционального состояния и интенсифицирует ремоделирования сосудов.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, метаболический синдром X, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита*

R.I. Belehai

Activity of Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense Processes in Patients with Chronic Heart Failure Related to Hypertension with the Signs of Metabolic Syndrome

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. The objective of this study was to investigate lipid

peroxidation (LP) and antioxidant defense (AOD) state in 130 patients with chronic heart failure (CHF). Metabolic syndrome (MS) was verified in 100 patients of the main group. The control group consisted of patients with hypertension. Complex research of LP markers indicated intense accumulation of primary and secondary lipid peroxidation products in the blood of patients with CHF related to MS. We have found that the content of LP products increased with CHF in FC II-III and slightly reduced in FC IV in both groups. The same tendency was observed in the study of ceruloplasmin activity. Analysis of LP and AOD indices depending on the type of heart remodeling showed the highest degree of changes in these values in patients with severe left ventricular hypertrophy. We may assume that the LP intensification is a factor that increases myocardial damage with subsequent abnormality of its geometry and functional condition and intensifies vascular remodeling.

Keywords: *heart failure, metabolic syndrome X, lipid peroxidation, antioxidant defence.*

Надійшла 25.05.2015 року.

УДК 616.381-002:616.366]-092-08

Білоокій О.В., Роговий Ю.С., Білоокій В.В.

Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу при експериментальному жовчному перитоніті

Кафедра патологічної фізіології (зав. - проф. Ю.С.Роговий), кафедра хірургії (зав. - проф. І.Ю.Полянський)

Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна

Резюме. Робота присвячена вивченню в нирках процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу при експериментальному жовчному перитоніті.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження є 76 білих нелінійних статевозрілих щурів – самців із експериментальним жовчним перитонітом, змодельованим шляхом дискретного надходження аутожовчі із загальної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції.

Результати. Встановлені нові негативні кореляційні зв'язки дистального транспорту іонів натрію з відносною реабсорбцією води і клубочковою фільтрацією та позитивні кореляційні зв'язки відносною реабсорбції води з клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною реабсорбціями іонів натрію.

Висновки. Виявлені істотні порушення клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу при експериментальному жовчному перитоніті.

Ключові слова: *нирки, клубочково-канальцевий баланс, канальцево-канальцевий баланс, жовчний перитоніт.*

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.

Виконання ниркою осмо-, волю-, кислото-, іонорегульовальних функцій щодо забезпечення гомеостазу організму істотно залежить від процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу [2], розлади яких досить глибоко вивчені за введення 2,4-динітрофенолу, сулеми, розвитку гарячки [1, 6, 11]. За експериментального жовчного перитоніту [3] зміни функції нирок характеризуються порушенням дистальної та проксимальної реабсорбції іонів натрію. Такі зміни функції нирок повинні супроводжуватися характерними розладами процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу. Водночас, ця проблема до сьогоднішнього дня залишається недостатньо вивченою.

Мета роботи. З'ясувати стан процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за експериментального жовчного перитоніту, змодельованого шляхом дискретного надходження аутожовчі із загальної жовчної

протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції.

Матеріал і методи дослідження

Досліди проведено на 76 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання жовчного перитоніту проводили шляхом дискретного надходження аутожовчі із загальної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції [4].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили водопровідну воду, підігріту до температури 37°C в кількості 5% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год · 100 г. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали у пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} - концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно. Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) оцінювали за формулою: $RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100\%$. Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) розраховували за формулою: $RFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+ - V \cdot UNa^+$. Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+). Розрахунки проводили за формулами: $T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$; $T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V$ [5, 6].

Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу оцінювали шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносною реабсорбції води [2, 6, 11].

Усі дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви