

УДК: [616.24-002: 616.12-008.46-036.12]-085.27: 612.015.1

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПОСЛЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПНЕВМОНИИ ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Павлова Е.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина,
slegg@mail.ru*

Установлено, что при пневмонии возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности с тяжелыми нарушениями гемодинамики, в крови больных до лечения наблюдается выраженная активация перекисного окисления липидов. Стандартное лечение пневмонии не приводит к нормализации ПОЛ, что, вероятно, обусловлено истощением возможностей антиоксидантной системы. Включение антиоксидантов в комплексное лечение пневмонии приводит к увеличению активности каталазы и супероксиддисмутазы и стабилизации процессов пероксидации, что обосновывает необходимость раннего их включения в комплексное лечение болезни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пневмония, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Стрессорное адренергическое и как следствие ишемическое и реперфузионное повреждение сердца является одной из основных причин, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), на фоне которой часто возникает пневмония обусловленная хронической недостаточностью кровообращения [1-7]. Легочная ткань принимает активное участие в формировании свободнорадикального статуса организма [8]. Свободнорадикальное окисление липидов (ПОЛ) аутокаталитически нарастает в условиях дисбаланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля и является основным патогенетическим механизмом мембранодеструкции [5-8].

Целью настоящего исследования явилось изучение процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы (АОС) после применения антиоксидантов в дополнение к стандартной терапии пневмонии возникающей на фоне

хронической недостаточности кровообращения

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 27 человек в возрасте 55 — 65 лет. Из них 9 человек (группа А) — здоровые лица: 9 человек (группа В, контроль) с пневмонией, возникшей на фоне тяжелых нарушений гемодинамики, III-ий функциональный класс (ФК) (одышка, ангинозные боли возникали при любой нагрузке), проводилась стандартная терапия. 9 — (группа С) — больные пневмонией, возникшей на фоне тяжелых нарушений гемодинамики, III- ФК, проводилась антиоксидантная терапия в дополнение к стандартной. Длительность заболевания от 3-х до 5-ти лет В качестве антиоксидантов использовали титриазолин, который вводили по 2 мл 2,5 % раствора в/м два раза в сутки в — 10 дней, и кверцетин — 0,5 г, растворенного в 50 мл изотонического раствора NaCl, в/в капельно 1 раз в сутки — 7 дней.. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались кри-

териями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, 6 — мин. теста ходьбы [9].

Изучение показателей ПОЛ и АОС проводили в плазме крови и эритроцитах до и после терапии. О состоянии ПОЛ судили по содержанию в образцах диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА), о функционировании АОС — по активности в эритроцитах каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Для определения показателей ПОЛ и АОС плазму отбирали в пробирки, эритроциты трижды отмывали охлажденным 0,9 % NaCl и гемолизировали дистиллированной водой (1: 1), часть гемолизата (0,1–0,5 мл) разводили в 200 раз дистиллятом, брали необходимое количество для определения активности ферментов АОС. К остатку гемолизата добавляли равный объем хлороформ-этанольной (1: 1) смеси, центрифугировали 15 мин. при 3000 об/мин., затем брали необходимое количество жидкости для определения ДК и МДА. Определение проводили на спектрофотометре СФ-4А. Определение ДК проводили по методу А.М. Карпищенко [10] при длине волны 233 нм (против этилового спирта) и выражали в мкМ/л крови. МДА определяли при длине волны 532 нм по методу Т.К. Федоровой [11]. Активность КАТ определяли по методу М.А.Королюка и сотр. [12], при длине волны 410 нм., рассчитывали и выражали в мккат/мгНв. Активность СОД определяли методом окисления кверцетина в модификации В.А.Костюка и сотр.[12]. Оптическую плотность проб определяли при длине волны 406 нм сразу и через 20 мин. инкубации при температуре 37°C затем рассчитывали по формуле и выражали в мккат/мгНв. Статистическую обработку результатов исследований осуществляли непараметрическим (ранговым) методом Манна-Уитни на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA v.6.0 (компания StatSoft,

Inc ©)[13].

Результаты исследований

Анализ показателей, характеризующих состояние ПОЛ, показал, что в крови больных пневмонией, осложнившейся ХСН тяжелой степени, до начала лечения концентрации продуктов ПОЛ: МДА и ДК были повышены против таковых у здоровых лиц, но мало отличались от контроля.

После завершения лечения наметилась тенденция к повышению концентрации МДА в группе В — по сравнению с исходной в то время как в группе С концентрация МДА снижалась и была в 1,3 раза меньше исходной и в 1,37 раза ($p < 0,05$) меньше таковой в контроле. После лечения в группе С отмечалось некоторое снижение концентрации ДК — в 1,29 раза относительно исходного уровня и в 1,1 раза относительно контроля (табл. 1).

Таким образом, под влиянием общепринятой терапии в группе В сохраняются стабильно высокие концентрации ДК и МДА, что свидетельствует о продолжающемся, несмотря на лечение, токсическом действии «ранних перекисей» на клеточные мембраны. В то же время под влиянием сочетанной — общепринятой и антиоксидантной — терапии в группе С концентрация МДА была существенно ($p < 0,05$) ниже показателей группы В, а концентрация ДК стала ниже исходной, что отражает позитивное влияние антиоксидантной терапии на процессы ПОЛ и, более благоприятное течение заболевания.

Активность ферментов АОС (КАТ и СОД) в крови больных с ХСН тяжелой степени и осложненной пневмонией, до начала лечения мало отличались от таковых в контрольной группе, но были достоверно (КАТ ($p < 0,05$) и СОД ($p < 0,05$)) выше таковых у здоровых лиц (табл. 2).

После лечения отмечалось некоторое увеличение активности КАТ в исследуемой группе С — в 1,12 раза по сравнению с исходными значениями и

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в крови больных пневмонией возникшей на фоне хронической недостаточности кровообращения, после стандартной и с добавлением антиоксидантов терапии (М (m), n = 9)

Показатель ПОЛ	Группа А	До лечения		После лечения	
		группа В	группа С	группа В	группа С
МДА (нМ/л)	5,04 (0,09)	7,65 (0,11)	7,59 (0,66) ^{oo}	8,01 (0,49)	5,86 (0,27)
ДК (мк М/л)	53,32 (0,98)	133,95 (15,00)	133,12 (12,42) ^{oo}	134,30 (15,11)	112,14 (7,97) ^{*##oo}

Примечание: В — ХСН (тяжелая степень) с пневмонией, обычная терапия, С — ХСН (тяжелая степень), пневмония, обычная и антиоксидантная терапия. * - p < 0,05 достоверность различий с контролем. ## - p < 0,01- различия показателей в группе С до и после лечения. oo- p < 0,01-достоверность различий до и после лечения со здоровыми лицами (группа А).

Таблица 2

Активность ферментов АОС в крови больных пневмонией возникшей на фоне хронической недостаточности кровообращения, после стандартной и комбинированной (с добавлением антиоксидантов) терапии. (М (m), n = 9)

Показатель АОС	Группа А	До лечения		После лечения	
		группа В	группа С	группа В	группа С
КАТ (мккат/мгНв)	4,84 (0,26)	12,01 (1,49)	12,21 (2,72) ^o	10,70 (2,65)	13,72 (2,00) ^{oo}
СОД (мккат/мгНв)	21,35 (0,64)	26,38 (1,96)	24,57 (1,02) ^o	27,59 (3,10)	29,28 (1,53) ^{#oo}

Примечание: В — ХСН (тяжелая степень), пневмония, обычная терапия; С — ХСН тяжелая степень, пневмония, обычная и антиоксидантная терапия. # - p < 0,05 — достоверность различий с данными этой же группы (С) до лечения. o - p < 0,05; oo- p < 0,01-достоверность различий до и после лечения со здоровыми лицами (группа А).

достаточности кровообращения, позволяет существенно снизить накопление продуктов ПОЛ в организме и, уменьшить их токсическое действие на клетки и ткани, и, наряду со своевремененно начатым базисным лечением, влиять на течение и исход болезни, существенно снижая летальность.

Перспективы дальнейших исследований возможны, в частности, в виде изучения закономерностей процессов ПОЛ и АОС при ишемической болезни сердца после применения базисной и комбинированной терапии.

Выводы

1. При пневмонии возникшей на фоне тяжелых нарушений гемодинамики до начала терапии наблюдается выраженная активация ПОЛ, что вероятно, отражает существование зависимости между тяжестью течения заболевания и накоплением свободных радикалов и продуктов перекисидации.
2. Стандартная терапия пневмонии, не оказывает влияния на процесс ПОЛ, что, вероятно, обусловлено истощением возможностей АОС. Сочетание стандартной и антиоксидантной терапии увеличивает активность антиоксидантных ферментов (КАТ и СОД), что стабилизирует процессы перекисидации и восстанавливает ПОЛ-АОС гомеостаз обосновывая необходимость раннего включения антиоксидантов в лече-

в 1,28 раза — с контролем и достоверно (p < 0,01) по сравнению с таковым у здоровых лиц. Наблюдалось также достоверное увеличение активности СОД — в 1,2 раза по сравнению с исходной и в 1,06 раза — с контролем, что так же было достоверно выше данных группы контроля (табл. 2).

Таким образом, комбинация общепринятой и антиоксидантной терапии положительно влияет на динамику активности антиокислительных ферментов — КАТ и СОД, увеличивая резервы АОС организма у больных с тяжелыми нарушениями гемодинамики. Увеличение активности ферментов АОС сдерживает процессы накопления в клетках перекиси водорода и тормозит агрессивное, разрушающее действие супероксиданиона, что является критерием эффективности антиоксидантной терапии.

Таким образом, раннее назначение антиоксидантов при пневмонии возникшей в условиях хронической не-

ние пневмонии.

Литература

1. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барбой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов. - Санкт-Петербург: Наука, 1992. - 148 с.
2. Динаміка активності перекисного окиснення ліпідів в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда / С. І. Крижна, М. Є. Березнякова, О. М. Литвинова [та ін.] // Клінічна фармація. - 2015. - Т. 19, № 1. - С. 59-62.
3. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная и гиполипидемическая терапия больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / В. А. Капустник, О. Д. Кучеренко, В. В. Брек [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2014. - № 1. - С. 64-68.
4. Серцево-судинні події та окиснення ліпопротеїнів низької щільності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця / О. М. Ломковський, Т. І. Гавриленко, Л. С. Мхітарян [та ін.] // Український кардіологічний журнал. - 2014. - Дод. 4. - С. 80-81.
5. Такташов Г. С. Изменения метаболизма липидов и процессов их перекисного окисления при хронической болезни сердца / Г. С. Такташов // Український ревматологічний журнал. - 2015. - № 2. - С. 9-13.
6. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction / M. Neri, V. Fineschi, M. Di Paolo [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. - 2015. - Vol. 13, N 1. - P. 26-36.
7. Tsutsui H. Oxidative stress and heart failure / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2011. - Vol. 301, N 6. - P. H2181-2190. - DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2011.
8. Новоженев В.А. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога / В.А. Новоженев // Врач. — 2005. — № 10. — 31- 34.
9. Перепеч Н. Б. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. Б. Перепеч, А. Э. Кутузова, А. О. Недошивин // Клиническая медицина. - 2000. - № 12. С. 31-33.
10. Каясова Л. С. ПОЛ и методы определения продуктов пероксидации в биологических средах / Л. С. Каясова, Н. А. Маркин // Лабораторное дело. - 1994. - № 9. - С. 56-58.
11. Федорова Т. К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 25-28.
12. Практикум по биохимии / Н. В. Алексахина, Н. Н. Зайцева, Н. П. Мешкова и др.]; подбщ. С. Е. Северина. - Москва: Изд-во МГУ, 1979. - 429 с.
13. Халафян А. А. STATISTICA 6: статистический анализ данных / А. А. Халафян. - 3-е изд. - Москва: Бином, 2008. — 503 с.

References

1. Baraboj, V.A, Brehman, I.I., Golotin, V.G., & Kudrjashov, Ju.B. (1992). *Perekisnoeokislenie i stress [Peroxidation and stress]*. Sankt-Peterburg: Nauka [in Russian].
2. Kryzhna, S.I., Berezyakova, M.Ye., Lytvynova, O.M., Fomina, H.P., Karabut, L.V., & Avidzba, Yu.N. (2015). Dynamika aktyvnosti perekysnoho okysnennya lipidiv v umovakh hostroyi regionaranoi ishemiyi miokarda [The dynamics of the activity of lipid peroxidation in acute regional myocardial ischemia]. *Klinichna farmatsiya "Clinical pharmacy*, 19, 1, 59-62. [in Ukrainian].
3. Kapustnik, V.A, Kucherenko, O.D., Brek, V.V., Telegina, N.D., Butenko, L.B., & Galagura, N.I. (2014). Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidantnaya i gipolipidemicheskaya terapiya bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca i saharnym diabetom [Lipid peroxidation, antioxidant and hypolipidaemic therapy in patients with ischemic heart disease and diabetes]. *Eksperymental'na i klinichna medytsyna - Experimental and clinical medicine*, 1, 64-68. [in Ukrainian].
4. Lomakovs'kyi, O.M., Havrylenko, T.I., Mkhitaryan, L.S., Pidhayna, O.A., Yevstratova, I.N., & Mostov'yak, M.P. (2014). Sertsevo-sudyinni podiyi ta okysnennya lipoproteyniv nyz'koyi shchil'nosti u khvorykh na khronichnu ishemichnu khvorobu sertsya [Cardiovascular events and lipoprotein low-density oxidation in patients with chronic ischemic heart disease]. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal - Ukrainian Journal of Cardiology*, Suppl. 4, 80-81. [in Ukrainian].
5. Taktashov, G.S. (2015). Izmeneniya metabolizma lipidov i processov ih perekisnogo okisleniya pri hronicheskoy bolezni serdca [Changes in lipid metabolism and the processes of their peroxidation in patients with chronic heart disease]. *Ukrayins'kyi revmatologichnyy zhurnal - Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2, 9-13. [in Ukrainian].
6. Neri, M., Fineschi, V., Di Paolo, M., Pomara, C., Riezzo, I., Turillazzi, E., & Cerretani, D. (2015) Cardiac oxidative stress and inflam-

matory cytokines response after myocardial infarction. *Current vascular pharmacology*, 13 (1), 26-36.

7. Tsutsui, H., Kinugawa, S., & Matsushima, S. (2011) Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301, (6), H2181-2190. <http://doi.org/10.1152/ajp-heart.00554.2011>
8. Novozhenov V.A. (2005) Antioksidantnaya terapiya v praktike pulmonologa [Antioxidant therapy in pulmonologist practice]. V.A. Novozhenov // *Vrach*, 10, 31- 34[inRussian].
9. Perepech, N.B. Kutuzova, AJe., & Nedoshivin, A.O. (2000).Primenenie proby s 6-minutnoj hod'boj dlja ocenki sostojanija bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [The use of the test with a 6-minute walk test to assess the condition of patients with chronic heart failure].*Klinicheskajamedicina- Clinical-Medicine*, 12, 31-33[inRussian]
10. Kajasova, L.S., &Markin, N.A. (1994). POL i metody opredelenija produktov peroksidacii v biologicheskix sredax [LPO and methods for the determination of peroxidation products in biological fluids].*Laboratornoedelo – Laboratory work*, 9, 56-58[inRussian]
11. Fedorova, T.K. Korshunova, T. S., &Larskaja, Je.T. (1983). Reakcija s TBK dlja opredelenija MDA krovi metodom fljuorometrii [The reaction with TBA to determine the MDA blood by fluorimetry].*Laboratornoedelo – Laboratory work*, 3, 25-28. [inRussian]
12. Aleksahina, N.V., Zajceva, N.N., & Meshkova, N.P. (1979). *Praktikum po biohimii [Biochemistry practicum]*. S. E. Severina (Ed.). Moscow: Izd-vo MGU [inRussian]
13. Halafjan, A.A. (2008). *STATISTICA 6: statisticheskij analiz dannyh [STATISTICA 6 Statistical analysis of the data] (3rd ed.)*. Moscow: Binom [inRussian]

Резюме

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПІСЛЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПНЕВМОНІЇ ЩО ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ КРОВООБІГУ

Павлова О.О.

Встановлено, що при пневмонії яка виникла на тлі хронічної серцевої недостатності з тяжкими порушеннями гемодинаміки, в крові хворих до лікування спостерігається виражена активація

перекисного окислення ліпідів. Стандарне лікування пневмонії не призводить до нормалізації ПОЛ, що, ймовірно, обумовлено виснаженням можливостей антиоксидантної системи. Включення антиоксидантів в комплексне лікування пневмонії призводить до збільшення активності каталази і супероксиддисмутази і стабілізації процесів пероксидації, що обґрунтовує необхідність раннього їх включення в комплексне лікування хвороби.

Ключевые слова: хронічна серцева недостатність, пневмонія, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

Summary

FREE RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND STATE OF ANTIOXIDANT PROTECTION AFTER ANTIOXIDANT THERAPY FOR PNEUMONIA HAS ARISEN ON THE BACKGROUND OF CHRONIC FAILURE OF BLOOD CIRCULATION

Pavlova Ye.A.

It established, that pneumonia occurred against a background of chronic cardiac insufficiency with severe impaired hemodynamics in the blood of patients before treatment there is registered activation of lipid peroxidation. The standard treatment of pneumonia does not lead to normalization of lipid peroxidation, which is probably due to the depletion of the antioxidant capacity of the system. The inclusion of antioxidants in complex treatment of pneumonia increases the activity of catalase and superoxide dismutase and leads to stabilization processes peroxidation, which justifies the need for early inclusion in the complex treatment of the disease.

Key words: chronic cardiac insufficiency, pneumonia, lipid peroxidation, antioxidant system.

Впервые поступила в редакцию 14.04.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования