

УДК: 616.24-007.272-036.12:616.37-002-036.12:577.155.08

Состояние ПОЛ и липидного комплекса липопротеинов у больных с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита

Н.М. Железнякова¹, Т.С. Брюзгина²*Харьковский национальный медицинский университет¹, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца²***Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, перекисное окисление липидов, жирные кислоты

Любое звено метаболизма подчинено окислительно-восстановительным процессам, которые обеспечивают как энергетические потребности, так доставку и утилизацию кислорода тканями [1,11]. Эти процессы в организме контролируются различными регуляторными системами с целью поддержания сбалансированного взаимодействия реакций образования продуктов оксидации, а также механизмов контроля, ведущих к их торможению при избыточной активности реакций антиоксидации. В проходящих в организме окислительно-восстановительных реакциях образуются активные формы кислорода (АФК), супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород [1,5,11].

Активные формы кислорода вырабатываются во многих ферментных и неферментных реакциях, являясь, таким образом, необходимой составляющей работы организма [1,5]. В тоже время, при нарушении стационарного равновесия кислородные радикалы оказывают негативное действие. Так, они легко вступают во взаимодействие с биомолекулами, нарушая их структуру и, следовательно, функцию. АФК воздействуют на некоторые аминокислоты, изменяя функции тех биологических образований, в структуру которых они входят [5,11]. Они приводят к нарушению окислительно-восстановительных процессов энергетического обмена посредством разобщения окислительного фосфо-

рилирования. АФК отрицательно воздействуют на биологические структуры посредством инициации и поддержания реакций неконтролируемого перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к изменению структурной и функциональной организации клеточных мембран, их проницаемости и ионному дисбалансу [1,5,11].

В нормально функционирующих клетках содержание продуктов свободнорадикального окисления (СРО) находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов ПОЛ. Это свидетельствует о достаточно мощной антиоксидантной защитной системе (АОС) организма. Однако при возникновении заболеваний внутренних органов данная система подвергается определенной нагрузке и выходит из-под контроля. Недостаточная реакция АОС на увеличение образования продуктов ПОЛ сопровождается накоплением последних, что приводит к нарушению метаболических процессов и требует их коррекции [1,6,7]. Возникающая структурная перестройка клеточных мембран и, тем самым, нарушение их функциональной активности, связано с изменениями жирнокислотного спектра липидного слоя биомембран. При этом на этапе усиления процессов свободнорадикального окисления липидов наблюдается усиление структурной дезорганизации и функциональной недостаточности митохондриального аппарата, что, в свою очередь, усиливает процессы ПОЛ [7,8]. При этом хронический характер

воспалительного процесса «закрывает» порочный круг. Такой постоянный самостоятельно поддерживаемый характер хронического воспаления характерен для многих заболеваний внутренних органов.

Среди таких нозологических форм, протекающих по типу хронического воспаления, довольно распространенными являются хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и хронический панкреатит (ХП). По данным ВОЗ, ХОЗЛ зарегистрировано более чем у 210 млн. пациентов во всем мире, однако предполагается, что таких больных значительно больше и наблюдается тенденция к их увеличению [12,14]. В тоже время распространенность ХП в Европе и США составляет 26 случаев на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост регистрируется в пределах 8-10 человек [2,13]. Оба заболевания довольно часто сочетаются между собой, чему способствует не только значительная их распространенность, но и отдельные этиологические (влияние курения, алкоголя, токсических продуктов и ряда других) и патогенетические звенья заболеваний.

Так, работами Христинич Т.Н. и соавт. было показано, что при сочетанном течении хронического обструктивного бронхита и хронического панкреатита (ХП) изменения в системе ПОЛ-АОС характеризуются нарастанием продукции реактогенных свободных радикалов, поражением липидно-белковой основы биомембран с нарушением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, эндотелиоцитов и форменных элементов крови [9].

В норме структура клеточной мембраны представляет собой определенное соотношение жирных кислот, что обеспечивает ее основные функции. В таком ракурсе установление жирнокислотного спектра липидов липопротеинов плазмы позволит определить уровень нарушений и обеспечить адекватную терапию больных.

Цель работы

– определение состояния реакций ПОЛ и жирнокислотного спектра липидов сыворотки крови у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита.

Материал и методы исследования

В исследовании приняло участие 75 пациентов с ХОЗЛ, средний возраст которых составил $42,5 \pm 5,4$ лет. Все больные находились на стационарном лечении в связи с обострением заболевания. Мужчин было 51 (68%), женщин – 24 (32%). Диагноз ХОЗЛ был установлен на предыдущих этапах обследования и наблюдения с учетом жалоб больных, оценки результатов клинико-биохимических и инструментальных (спирометрия) методов исследования. Длительность анамнеза ХОЗЛ в среднем по группе составила $14,2 \pm 2,9$ лет. При этом 1 стадия заболевания была зарегистрирована в 13 (17,3%) случаях (ОФВ1 в среднем по группе составил $76,1 \pm 3,8\%$); 2-я стадия - с умеренной степенью тяжести (среднее значение ОФВ1 – $63 \pm 5,1\%$) - у 62 (82,7%) пациентов. В 43 наблюдениях (57,3%) ХОЗЛ сочеталось с хроническим панкреатитом, с длительностью анамнеза последнего $9,6 \pm 3,7$ лет. При этом нарушение экскреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) регистрировалось у всех больных с хроническим панкреатитом: у 19 – легкая и в 24 случаях – средняя степень тяжести (по результатам теста на наличие эластазы-1 в кале). У 14 больных с ХП также было установлено нарушение толерантности к глюкозе при проведении классического ГТТ.

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили с использованием методов Волгегорского Э.А. и соавт. [3] Определяли содержание промежуточных продуктов перекисаации липидов - диеновых конъюгатов (Е220) и оснований Шиффа (Е400), а также активность супероксиддисмутазы (СОД), как показателя системы антиоксидантной защиты по методу Чевари С. и соавт. [10].

Жирнокислотный спектр крови оценивали по содержанию 9 наиболее информативных жирных кислот липидов сыворотки крови: миристиновой (С14:0); пентодекановой (С15:0); пальмитиновой (С16:0); маргариновой (С17:0); стеариновой (С18:0); олеиновой (С18:1); линолевой (С18:2); линоленовой (С18:3) и арахидиновой (С20:4) - методика Гичка С.Г. и соавт. [4]. Пики жирных кислот (ЖК) идентифицировали методом сравнения со временем удержания пиков стандартных жирных кислот. Количественную оценку ЖК липидов крови проводили методом нормирования площадей пиков метиловых производных ЖК и определяли их содержание в процен-

Табл. 1

Показатели реакций свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты у обследованных больных

Исследуемые показатели	Группы обследованных больных		
	Контрольная (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=32)	Больные с ХОЗЛ+ХП (n=43)
Е220 у.ед.	$0,80 \pm 0,01$	$2,34 \pm 0,03^{**}$	$3,65 \pm 0,04^{**}$
Е400 у.ед.	$0,01 \pm 0,003$	$0,04 \pm 0,01^*$	$0,063 \pm 0,01^{**}$
СОД ед.	$2,25 \pm 0,11$	$1,87 \pm 0,12^*$	$1,61 \pm 0,09^*$

Примечание: * - при $P < 0,05$ при сравнении аналогичных показателей с контролем; ** - $P < 0,001$ при сравнении аналогичных показателей с контролем.

Состояние жирнокислотного спектра крови у больных ХОЗЛ (%)

ЖК	ХОЗЛ (n=32)	Контроль (n=20)
C14:0	8,1±0,7	-
C15:0	3,4±0,4	-
C16:0	23,9±1,2*	41,9 ± 0,9
C17:0	1,8±0,2	-
C18:0	7,1±0,7*	15,1 ± 1,1
C18:1	17,0±1,1*	24,2 ± 0,6
C18:2	24,2±1,3*	16,0 ± 1,4
C18:3	1,8±0,4	-
C20:4	14,1±0,9*	2,8 ± 0,3

Примечание: *-p< 0,05 при сравнении аналогичных показателей с контролем

тах. Одновременно определяли сумму насыщенных (НЖК), ненасыщенных (ННЖК) и полиненасыщенных (ПНЖК) жирных кислот [4].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакет лицензионных программ "Microsoft Excel", "Stadia.6.prof", "Statistica.6"). Оценивали среднее значение (M) и их ошибки (m).

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование показателей реакций свободнорадикального окисления липидов дало возможность говорить об активации процессов ПОЛ, причем выявленные изменения носили достоверный характер в обеих группах больных (табл.1).

В тоже время, наличие сочетанной патологии приводило к усилению пероксидации липидов на фоне выраженного в сравнении с контролем (в 1,4 раза) и изолированной патологией (1,2 раза) снижения одного из показателей ферментного звена АОС. В таком случае стало интересным установление структуры фосфолипидов клеточных мембран, на которых развиваются процессы ПОЛ.

Так, у больных с изолированным ХОЗЛ стадия обострения заболевания сопровождалось снижением содержания пальмитиновой кислоты (в 1,7 раза), являющейся основной составляющей фосфолипидного биослоя мембран. В тоже время уровень миристиновой кислоты достоверно (в 1,5 раза) увеличивался (табл.2).

Работами ряда исследователей показано, что как пальмитиновой, так и миристиновой кислотам присущ антиоксидантный эффект [6,7]. В таком случае данные изменения можно трактовать следующим образом: с одной стороны наблюдается активация АОС как один из защитных механизмов гомеостаза (повышение миристиновой ЖК), а с другой – эти процессы явно недостаточны (снижение содержания пальмитиновой кислоты), т.к. длительный хронический процесс приводит к ее истощению, что и обуславливает выход из-под контроля нейтрализацию продуктов ПОЛ.

Одновременно отмечено увеличение содержания арахидоновой и линолевой кислот, что обеспечивает усиление ненасыщенности жирных кислот и их суммарного значения ПНЖК (32,9±1,2% при норме 18,8±1,4%), при этом соотношение классов омега-3 и омега-6 ЖК в ПНЖК является определяющим в формировании патологии [7]. Отмеченное повышение синтеза линолевой кислоты, предшественника арахидоновой ЖК, которая конкурирует с последней в составе липидных мембран, включает конкурентный контрольный механизм синтеза воспалительных эйкозаноидов. Такой дисбаланс в содержании арахидоновой и линолевой кислот может привести в нарушению микровязкости в липидном биослое клеточных мембран, что обусловит нарушение процессов микроциркуляции [7].

При сочетанном течении ХОЗЛ и хронического панкреатита также отмечаются достоверно выраженные изменения в показателях жирнокислотного спектра крови, однако эти изменения по большинству параметров отличаются от таковых при изолированном ХОЗЛ (табл.3).

Так, в основной группе больных снижение уровня пальмитиновой кислоты сопровождалось снижением содержания миристиновой кислоты, что приводило к более выраженным изменениям в системе АОЗ, истощение которой можно объяснить наличием двух хронических часто рецидивирующих заболеваний. Уровень ПНЖК продолжал увеличиваться (до 43,1±1,7% против 32,9±1,2% в группе сравнения, при норме 18,8±1,4%), что указывало на усиление процессов ПОЛ, а в сочетании со снижением уровня пальмитиновой кислоты обеспечивало поражение клеточной мембраны за счет деструкции лецитиновой фракции фосфолипидов. Таким образом, сочетанная патология (ХОЗЛ и ХП) усиливает ненасыщенность липидного комплекса сыворотки крови, тем самым обеспечивая нарушения образования эйкозаноидов.

Выводы

Хронический рецидивирующий характер ХОЗЛ и хронического панкреатита сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов на

Жирнокислотний спектр сыворотки крови у больных с коморбідним течением ХОЗЛ и ХП (%)

ЖК	Больные с ХОЗЛ (n=32)	Больные с ХОЗЛ+ХП (n=43)	Контроль (n=20)
C14:0	8,1±0,7	6,8±0,6	-
C15:0	3,4±0,4	2,9±0,4	-
C16:0	23,9±1,2*	24,7±1,1*	41,9 ± 0,9
C17:0	1,8±0,2	1,4±0,4	-
C18:0	7,1±0,7*	6,0±0,6*	15,1 ± 1,1
C18:1	17,0±1,1*	16,5±1,1*	24,2 ± 0,6
C18:2	24,2±1,3*	28,3±1,4*	16,0 ± 1,4
C18:3	1,8±0,4	1,5±0,4	-
C20:4	14,1±0,9*	13,6±1,1*	2,8 ± 0,3

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с аналогичными показателями контроля

фоне неадекватного ответа системы АОЗ, что обеспечивает прогрессирование патологического процесса.

Изменения в показателях ПОЛ обусловлены количественными изменениями в составе жирнокислотного спектра крови, что приводит к нарушениям фосфолипидного биослоя мембран.

Наиболее выраженные изменения в ЖК спектре крови у больных ХОЗЛ и при ее сочетании с ХП обусловлены подавлением образования пальмитиновой кислоты, являющейся основной составляющей клеточных мембран, что определяет степень тяжести патологии.

Нарушения взаимоотношения ЖК в составе клеточной мембраны приводят к микроциркуляторным изменениям, обеспечивающим хронизацию патологического процесса.

Литература

1. Афонина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афонина, Л.А. Кулон // - Киев, 2000.- 286 с.
2. Бабак О.Я. Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом / О.Я. Бабак, А.Е. Гриднев, В.М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 2 (58). - С. 49-55
3. Волггорский Э.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / Э.А. Волггорский, А.Г. Налимов, Е.Г. Яровинский // Вопросы мед. химии.-1989. - Том 35. - №1.- С.127-131.
4. Гичка С.Г. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретык, С.Н. Рева // Укр. кардиолог. журнал.- 1998. - №7-8. -С.50-52.

5. Гула Н. М. Жирині кислоти та їх похідні при патологічних станах / Н. М. Гула, В. М. Маргітич. – К. : Наукова думка, 2009. – 335с.
6. Дудка П.Ф. Клініко-патогенетичні аспекти жирно кислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі / П.Ф. Дудка, І.І. Сахарчук, Н.Г. Бичкова та інші. // Укр. пульмонологічний журнал. - 2003. - № 3. - С.44-48.
7. Кірсанова М. П. Оцінка жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією / М. П. Кірсанова, М. І. Говт-Коринська, Т. С. Брюзгіна // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - №2. – С.52-54
8. Соколова А.І. Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А.І. Соколова // Укр. пульмонологічний журнал. - 2009. - № 3. - С.55-57.
9. Христинич Т.М. Значення синдрому системної запальної відповіді у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христинич, Я.М. Телекі // Вісник Вінницького Національного мед. університету. – 2008. – №12(1). – С. 213.
10. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и метод определения ее в биологических материалах / С.Чевари, П.Чаба, П.Секей // Лаб.дело. - № 11. - С.678-681.
11. Das U. N. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology / U. N. Das // Biotechnol. J. – 2006. – Vol. 1 – P. 420-439.
12. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
13. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Richard X. Molero // Gastroenterol. Hepatol. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 4. - P. 76-82.
14. Source: World Health report. World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.

Стан ПОЛ та ліпідного комплексу ліпопротеїнів у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

Н.М. Железнякова, Т.С. Брюзгіна

У 75 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, серед яких 43 мали супутній хронічний панкреатит проведено вивчення стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та жирнокислотного (ЖК) спектру крові. Було доведено, що в обох групах хворих відбуваються зсуви в показниках ПОЛ, виразність яких збільшується при поєднаній патології. Зміни в клітинній мембрані залежали від кількісного вмісту ЖК та

їх співвідношення в фосфоліпідному біошарі. Вони обумовлюють мікроциркуляторні порушення, хронізацію патології та визначають тяжкість патологічного стану.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, перекисне окиснення ліпідів, жирні кислоти.

State of lipid peroxidation and lipoproteins lipid complex in patients with comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

N.M. Zhelezniakova, T.S. Bryuzgina

In 75 patients with chronic obstructive pulmonary disease, among whom 43 had concomitant chronic pancreatitis studied the state of lipid peroxidation (LPO) and fatty acid (FA) spectrum of blood. It was shown that in both groups of patients is shifting in terms of lipid peroxidation, the severity of which increases in comorbidity. Changes in the cell membrane depend on the quantification of FA and their ratio in the phospholipids layer. They are responsible for microcirculatory disorders, chronization of the diseases and determine the severity of the pathological state.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, lipid peroxidation, fatty acid.