

і ДР, зокрема за вмістом ядерних нуклеотидів у різних популяціях лімфоїдних клітин, що можна використовувати як прогностичні критерії прогресування розвитку автоімунних порушень, зокрема таких нейропатій, як діабетичні ретинопатії. «Високий» ступінь аутосенсibiliзації організму до антигенів сітківки та судинної оболонки ока при ДР супроводжується дисбалансом між проліферативною активністю імунокомпетентних клітин і вмістом ядерних нуклеотидів (ДНК і РНК) у популяціях імунокомпетентних клітин (а саме зниження кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів і В-лімфоцитів при підвищеному вмісті ДНК в ядрах цих клітин).

4. Виразність проявів автоімунних порушень супроводжується різним характером змін у функціональному стані генетичного апарату лімфоїдних клітин: Т-загальних, Т-хелперів, В-лімфоцитів. При ДА, коли автоімунні порушення ще відбуваються в умовах адаптивного типу реагування на патологічний процес, проліферативна активність імунокомпетентних клітин зростає, що призводить до підвищення адаптивних можливостей імуноного гомеостазу в організмі. Але при ДР, коли компенса-

торні ресурси адаптаційних механізмів імуноного гомеостазу вичерпуються і порушення стану імунореактивності прогресують, спостерігається підвищення рівня ДНК і зниження рівня РНК в ядрах Т-популяції лімфоїдних клітин, що вірогідно виступає як компенсаторний механізм, спрямований на гальмування проліферативної активності імунокомпетентних клітин із кілерною активністю, бо дозволяє дещо затримувати прогресування автоімунних уражень спеціалізованих структур сітківки ока.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Функціональний стан генетичного апарату Т-лімфоцитів і їх рецепція до антигенів / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькін, Г. Ф. Кривда, О. В. Богданова // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 1. — С. 49-50.*
2. *Дегтяренко Т. В., Макулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. В 2-х т. — Т. 1. Одеса: Маяк. — С. 52-58.*
3. *Дегтяренко Т. В., Усов Н. И. Вариабельность содержания ДНК в лимфоцитах у больных диабетической ретинопатией как показатель выраженности аутоиммунных нарушений // Тез. докл. конф. с участием иностр. спец. по вопр. патологии заднего отдела глаза. — Одесса, 1999. — С. 127-129.*
4. *Чеботарев В. Ф. Современные представления о механизмах аутоиммунного процесса. Аутоагрессия и проблема иммунореабилита-*

ции при эндокринной патологии // *Иммунология и аллергология. — 1998. — № 1. — С. 59-64.*

5. *Дегтяренко Т. В., Кашинцева Л. Т., Байбарза А. В. Особенности иммунологического статуса организма при начальных диабетических изменениях глазного дна и их прогностическое значение // Офтальмолог. журнал. — 1994. — № 6. — С. 145-149.*

6. *Акмаев И. Г., Гриневич В. В. От нейроэндокринологии до нейроиммуноэндокринологии // Бюл. экпер. биол. — 2001. — Т. 131, № 1. — С. 22-32.*

7. *Чаланова Р. И., Дегтяренко Т. В. Уровень Т-адренорецепции и толерантности организма к аутоантигенам роговицы при ожоговой травме // Офтальмолог. журнал. — 2003. — № 6. — С. 23.*

8. *Дегтяренко Т. В. Диабетические ретинопатии и состояние иммунологической реактивности организма: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1981. — 198 с.*

9. *Агроскин Л. С., Папаян Г. В. Цитофотометрия. — Л.: Наука, 1987. — С. 152-159.*

10. *Малышев В. А. Инсулинзависимый сахарный диабет как аутоиммунное заболевание. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика // Иммунология и аллергология. — 1998. — № 1. — С. 47-59.*

11. *Акмаев Г. Н. Нейроиммуноэндокринология — истоки и перспективы развития // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 1-14.*

12. *Крыжановский Г. Н. Введение в общую патофизиологию. — М., 2000. — С. 32.*

УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Одеський державний медичний університет

Серед гомеостатичних процесів, що підтримують життєдіяльність організму, чималу роль відіграють перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) й ан-

тиоксидантна система (АОС) [1], на які впливають різні фактори ендокринної регуляції. Надмірна інтенсифікація ПОЛ призводить до токсичного ура-

ження клітин і збільшення системної поліорганної патології [2].

У розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хво-



рих різного віку особливе значення мають гемодинамічні порушення (вираженість ураження коронарних артерій, зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, які корелюють зі стадіями ХСН і гіпертрофією лівого шлуночка), а також нейрогуморальні та мікроциркуляторні зрушення, що супроводжуються порушенням усіх видів обміну [3]. Цікаво, що в одних хворих незалежно від віку атеросклеротичні ураження або ревматичний процес зберігаються на однаковому рівні, в других — вони прогресують в ішемічну хворобу серця (ІХС) або ревматичний порок; у третіх — ураження серця з ХСН I–II функціональних класів (ФК за NYHA) затримується на цій стадії довгий час, а у четвертих — швидко прогресує аж до серцевої недостатності (СН) IIБ–III стадії, ХСН III–IV ФК.

Визначення активності ПОЛ і АОС при ХСН у хворих різних вікових груп, за даними доступної нам літератури, не проводилося.

**Мета** дослідження — вивчити вікові особливості змін ПОЛ АОС у хворих на СН на фоні ІХС і гіпертонічної хвороби (ГХ).

#### Матеріали та методи дослідження

На базі 411-го Центрального військового клінічного шпиталю (Одеса) у відділеннях кардіологічного профілю і кардіореанімації досліджено 238 чоловіків із СН різного ступеня тяжкості на фоні ІХС і ГХ. Із них 129 хво-

рих — у віці 46–59 років, 109 пацієнтів — 65–85 років.

Критерії виключення хворих із дослідження: гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, гострі порушення мозкового кровообігу, інфекційно-запальні захворювання серцево-судинної системи, тяжка симптоматична або злоякісна гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, декомпенсований цукровий діабет, онкозахворювання, порушення функції печінки, захворювання щитоподібної залози, психічні хвороби.

Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали за допомогою стандартних наборів реактивів згідно з методикою, уніфікованою за В. Г. Колбом, В. С. Камішніковим [4]. Оптичну щільність забарвленого комплексу вимірювали на спектрофотометрі. Стан процесів ПОЛ оцінювали на основі вивчення його первинних і вторинних продуктів — гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) і малонового діальдегіду (МДА); ГПЛ визначали спектрофотометричним методом після їх екстрагування з плазми сумішшю гептану й ізопропилового ефіру [5]. Результати вимірювань подавали в умовних одиницях оптичної щільності на 1 мл плазми або 1 мг ліпідів. Концентрацію МДА визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою за виникненням забарвленого комплексу [6]. Про стан антиоксидантного захисту його ферментативного та неферментативного ланцюгів свідчили активність глутатіонредуктази

(ГТР), яку визначали за методом Ф. Є. Путиліної [7], та стан тіол-дисульфідної системи (неферментативна частина АОС) — вміст сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп у водорозчинних білках плазми [8]. Враховували співвідношення SH/SS груп.

Отримані дані статистично обробляли за допомогою прикладних програм Excel (Statistica) і порівнювали з показниками здорових осіб відповідних вікових груп, яких обстежували в лабораторії кафедри шпитальної терапії ОДМУ. Вірогідність вимірювань оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Активність ПОЛ і АОС при однаковому ступені тяжкості СН залежить від віку хворих. Разом із тим, деякі показники ПОЛ і АОС вірогідно не відрізнялися від даних у здорових осіб. У хворих на СН віком 46–59 років порівняно з контролем значно збільшувалось утворення первинних і знижувалось — вторинних продуктів ПОЛ, підвищувались активність ГТР ( $P < 0,05$  порівняно з контролем) і співвідношення SH/SS (табл. 1). Відмічалось збільшення сульфгідрильних SH- і нормалізація або зниження дисульфідних SS-груп. Отже, спостерігалось посилення процесів антиоксидантного захисту (АОЗ), а саме його ферментативного та неферментативного ланцюгів. При СН IIA стадії відмічалися

Таблиця 1

Показники ПОЛ й АОС у хворих на ХСН віком 46–59 років

Група	Загальні ліпіди, г/л	ГПЛ, $\Delta D_{233}$ /мл плазми	ГПЛ, $\Delta D_{233}$ /мг ліпідів	МДА, мкмоль/л	ГТР, нмоль/(с·мл)	SH/SS
Контроль	5,6±0,5	4,3±0,2	0,80±0,03	6,8±0,4	84,15±2,99	0,34±0,05
Хворі на СН I стадії	6,6±0,4	6,2±0,6*	1,0±0,1	5,4±0,4*	109,6±7,5*	2,19±0,23*
IIA стадії	7,0±0,4*	5,3±0,6	0,7±0,1	5,5±0,2*	110,8±8,2*	2,08±0,17*
IIБ–III стадії	5,7±0,3***	4,7±0,3	0,70±0,05	5,8±0,8	115,0±11,3*	2,01±0,13*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контролем; \*\* —  $P < 0,05$  порівняно з СН I стадії; \*\*\* —  $P < 0,05$  порівняно з СН IIA стадії.



збільшення концентрації ЗЛ, субнормальний вміст ГПЛ у перерахунку на 1 мг ліпідів, зниження концентрації МДА, підвищення ГТР і співвідношення SH/SS. Нормальна активність ПОЛ і підвищене антиоксидантне забезпечення свідчать про проєктивну їх роль у розвитку патології, що підтверджується ініціалізацією симптомів СН I стадії у хворих 65–85 років. При СН IIБ–III стадії визначалася тенденція до зростання рівня ГПЛ, підвищення вмісту МДА та ГТР, а співвідношення SH/SS невірогідно знижувалося внаслідок зростання кількості SS-груп і зниження SH-груп. Подібна динаміка, на наш погляд, вказувала на участь ПОЛ у виникненні початкових проявів СН у хворих цього віку, дисбаланс системи окисації — антиоксидації при прогресуванні захворювання до СН IIA і СН IIБ–III стадій і на можливе самостійне значення у цьому процесі АОС.

У багатьох роботах показано, що активність ПОЛ може первинно зумовлюватися зниженням активності антиоксидантних ферментів клітин крові, внаслідок чого формується стан компенсованого метаболічного алкалозу у крові хворих.

При СН I стадії у хворих віком 65–85 років відзначалися нормальні показники ГПЛ, вірогідне зниження порівняно з контролем рівня МДА, тенденція до зниження активності ГТР і зменшення SH/SS (табл. 2). У пацієнтів із СН IIA і IIБ–III стадіями спостерігалися односпрямовані зміни (порівняно з

пацієнтами із СН I стадії): тенденція до збільшення та зменшення вторинних продуктів ПОЛ, різке зниження вмісту ГТР (також порівняно з пацієнтами із СН IIA стадії), невірогідне зниження співвідношення SH/SS внаслідок збільшення кількості груп SS та зниження — груп SH у плазмі крові. Низька активність АОС при прогресуванні захворювання свідчить про зменшення компенсаторних можливостей у хворих цього віку.

Аналіз літературних даних показав, що немає єдиної точки зору відносно стану процесів ПОЛ і АОС у здорових осіб різного віку. Так, деякі автори стверджують [9], що з віком у практично здорових людей не спостерігається значних змін концентрації гідроперекисів у плазмі крові. При цьому в осіб середнього віку підвищуються концентрація МДА й активність ферментативної частки АОЗ. Разом із тим, іншими дослідниками визначено, що у здорових осіб віком 41–60 років прогресивно посилюється активність ПОЛ, про що свідчить збільшення первинних і вторинних продуктів пероксидації при паралельному збільшенні активності АОС, а в осіб старше 61 року на фоні відносного зниження інтенсивності ПОЛ (порівняно з групою віком 41–60 років) відмічається подальше збільшення активності АОС [10]. Виявлено також вірогідне збільшення концентрації МДА у здорових осіб похилого віку порівняно з особами середнього віку [11]. Порушення про- й антиоксидантної рівноваги су-

проводжувалося збільшенням концентрації продуктів ПОЛ у тканинах і рідинах організму, спостерігався віковий спад активності антиоксидантних ферментів. Вважається, що ПОЛ може стати однією з причин ушкодження клітинної мембрани при старінні [12], й існує зворотний зв'язок між тривалістю життя та рівнем окиснювальних процесів. Деякі дослідники вважають, що вікові порушення метаболізму пов'язані з поступовим нагромадженням необоротних ушкоджень клітинних структур, спричинених негативним впливом вільних радикалів [13], а вільнорадикальне ушкодження — один із механізмів, які зумовлюють зв'язок між старінням і патологією [10].

Звертає на себе увагу той факт, що при старінні здорових людей концентрація первинних і вторинних продуктів ПОЛ (ГПЛ, МДА) або зберігається на попередньому рівні, або має тенденцію до збільшення. Можливо, це пов'язано з розвитком атеросклерозу, одним із проявів якого є підвищена активність ПОЛ і АОС. Зайва активізація ПОЛ при атеросклерозі призводить до змін коронарного кровообігу [14], зменшення синтезу простагліцину в артеріальній системі, збільшення агрегації тромбоцитів і підвищення кількості ушкоджених клітин інтими судин, а нагромадження продуктів ПОЛ і пов'язане з ним збільшення вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і зниження кількості насичених жирних кислот є патогенетичними ознаками атеросклерозу

Таблиця 2

Показники ПОЛ й АОС у хворих на ХСН віком 65–85 років

Група	Загальні ліпіди, г/л	ГПЛ, ΔD233/мл плазми	ГПЛ, ΔD233/мг плазми	МДА, мкмоль/л	ГТР, нмоль/(с·мл)	SH/SS
Контроль	5,8±0,5	4,5±0,7	0,70±0,03	7,7±0,4	66,12±1,08	0,19±0,03
Хворі на СН I стадії	5,5±0,7	4,2±0,4	0,7±0,1	5,1±0,3*	62,23±2,40	0,18±0,01
IIA стадії	6,5±0,4	5,3±0,7	0,8±0,1	5,1±0,4*	61,08±1,70*;**	0,17±0,02
IIБ–III стадії	5,5±0,9	4,8±0,3	0,8±0,1	5,6±0,4*	54,13±0,50*;**/**	0,15±0,03



[15]. При цьому внутрішньоклітинний дефіцит ПНЖК розцінюється як ключовий фактор складного багатоповерхового патогенезу атеросклерозу. Згідно з перекисною теорією патогенезу атеросклерозу, проникнення у стінку судини ліпопротеїдів, які містять окислені фосфоліпідні ацило- та гідроперекиси холестерину, або утворення перекисів ліпідів у самій стінці можуть спричинити первинне ушкодження інтими й посилити перебіг атеросклеротичного процесу [16]. Окислені похідні холестерину дають ліпопротеїдам низької щільності (ЛПНЩ) здатність гальмувати залежну від оксиду азоту релаксацію судин [3]; перекисно-модифіковані ЛПНЩ можуть завдяки своїй цитотоксичності ушкоджувати ендотеліальний покрив артерій [17], стимулювати хемотаксис моноцитів у інтиму [18]. Доказом провідної ролі ПОЛ в атерогенезі, разом з іншими порушеннями, є те, що підвищення рівня перекисних похідних у тканинах зазвичай передують клінічним ознакам хвороби або визначається на ранніх стадіях захворювання. Іншими словами, активізація ПОЛ і вираженість СН є як причиною, так і наслідком цього захворювання.

Отримані результати свідчать про те, що зменшення активності ПОЛ і збільшення рівня АОЗ характеризується пізнім розвитком ХСН і є більш сприятливим фоном для її перебігу, ніж інтенсифікація ПОЛ і АОЗ або активація ПОЛ під час пригнічення АОС.

Таким чином, зазначені особливості ПОЛ у хворих із СН на фоні ІХС і ГХ зумовлюють необхідність диференційованого підходу до лікування існуючих порушень ліпопереокиснення залежно від віку хворого.

## Висновки

1. Активність ПОЛ і АОС при однаковому ступені тяжкості СН залежить від віку хворих.

2. У пацієнтів із СН віком 46–59 років відмічається тенденція до збільшення первинних продуктів ПОЛ (ГПЛ), невірогідного зниження вторинних продуктів ПОЛ (МДА) при різко вираженому посиленні АОЗ — як ферментативного, так і неферментативного ланцюгів.

3. Хворі на СН старшої вікової групи (65–85 років) характеризувалися пригніченням ПОЛ і різким зниженням АОЗ — і ферментативного, і неферментативного його ланцюгів. Помітна інактивація АОС відмічалась і у здорових осіб цієї вікової групи, а концентрація продуктів ПОЛ (ГПЛ, МДА) або зберігалася на попередньому рівні, або мала тенденцію до збільшення.

4. У всіх хворих показники SH- і SS-груп змінювалися невірогідно.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease* / B. D. Horne, J. B. Muhlestein, J. F. Carlquist et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, N 6. — P. 1774-1780.

2. *Goto J. Lipid Peroxides in Biology and Medicine* / Ed. K. Yagi. — N. Y., 1982. — P. 295-303.

3. *Inhibitors of arterial relaxation among components of human oxidized low density lipoprotein* / V. Deckert, L. Persegol, L. Viens et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 723-731.

4. *Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.* — Минск: Изд-во «Беларусь», 1976. — 311 с.

5. *Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови* // *Лабор. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-36.

6. *Гончаренко М. С., Латинова А. М. Метод оценки перекисного окисления липидов* // *Лабор. дело.* — 1985. — № 1. — С. 60-61.

7. *Путилина Ф. Е. Определение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы* // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под ред. проф. М. И. Прохоровой. — М.: Медицина, 1982. — С. 181-183.

8. *Веревкина И. В., Точилкина Л. Г., Полова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5'-дифитобис (2-нитробензойной кислоты) — ДТНБК* // *Современные методы в биохимии* / Под ред. акад. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1997. — С. 223-231.

9. *Жебель В. М. Вікові особливості оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на ішемічну хворобу серця і гіпертонічну хворобу. Шляхи корекції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — К., 1995. — 45 с.

10. *Портус Р. М., Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф. Возрастные аспекты перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы* // *36. наук. праць Запоріж. держ. ін-ту удосконалення лікарів за матеріалами 61-ї підсумкової наук.-практ. конф.* — Запоріжжя, 2000. — С. 85.

11. *Ширяєва М. Т. Характеристика порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу і вмісту ліпідів в крові у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому і старечому віці і методи корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 2003. — 20 с.

12. *Halliwell B. Free radicals, oxygen toxicity and aging* // *Age pigments* / Ed. R. S. Sohal. — Amsterdam: Elsevier, 1981. — P. 2-62.

13. *Harman D. The free-radical theory of aging* // *Free Radic. Biol. Med.* — 1982. — Vol. 5. — P. 256-275.

14. *Circulated oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease* / S. Toshima, A. Hasegawa, M. Kurabayashi et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, N 10. — P. 2243-2247.

15. *Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis* // *Circulation.* — 1987. — Vol. 76. — P. 508-514.

16. *Карпов Р. С., Дудко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение.* — Томск: STT, 1998. — 655 с.

17. *Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity* / J. R. Hessler, D. W. Morel, J. Lewis, G. M. Chisolm // *Arteriosclerosis.* — 1983. — Vol. 3. — P. 215-222.

18. *Quinn M. T., Parthasarathy S., Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoproteins* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 1985. — Vol. 82. — P. 5949-5953.

