

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-092:616.153.915-39:612

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХОБЛ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В РАМКАХ ГЕРОНТОГЕНЕЗА

Железнякова Н.М., Зеленая И.И., Гопций Е.В., Степанова Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина,
e-mail: nmz25@mail.ru

Цель исследования - изучение динамики показателей процессов ПОЛ и состояния системы антиоксидантной защиты в геронтологическом аспекте у больных с коморбидным течением ХОБЛ и хронического панкреатита. В статье представлены результаты исследования состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 95 пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и хронического панкреатита, среди которых 51 пациент в возрасте старше 60 лет и 44 osoby не достигшие 60-летнего возраста. Было показано, что в обеих группах больных происходит гиперактивация процессов перекисидации липидов, что сопровождается повышением концентрации E220 и E400 в сыворотке крови обследованных больных, причем выраженность таких девиаций имеет прямую корреляционную зависимость от возраста. Данные изменения происходят на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты, что проявляется значительным снижением активности супероксиддисмутазы, уровень которой имеет обратную корреляционную связь с возрастом пациента. Такие девиации в состоянии системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, возможно, являются отображением инволютивных процессов и могут рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор у данной категории больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, хронический панкреатит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, геронтогенез.

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT CAPACITY IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF COPD AND CHRONIC PANCREATITIS WITHIN GERONTOGENESIS

Zhelezniakova N.M., Zelena I.I., Goptsi O.V., Stepanova O.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: nmz25@mail.ru

Purpose - Studying dynamics of lipid peroxidation processes and system state protection antioksidantnoy gerontological aspect in patients with comorbid COPD and chronic pancreatitis. The article presents the results of investigation of lipid peroxidation and antioxidant protection system in 95 patients with combined course of COPD and chronic pancreatitis, including 51 patients aged 60 years and 44 individuals are under the age of 60. It has been shown that in both groups of patients occurs hyperactivation of lipid peroxidation, which is accompanied by increasing concentration of E220 and E400 in the serum of patients, and the severity of such deviations has a direct correlation to age. These changes occur against oppression antioxidant defense system, which is manifested a significant decrease in superoxidedismutase activity, the level of which has an inverse correlation with the age of the patient. Such deviations in the state of lipid peroxidation and antioxidant protection are probably displaying involutive processes and can be considered as a poor prognostic factor in such patients.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, lipid peroxidation, antioxidant protection, gerontogenesis.

Введение.

В свете современных представлений о патогенезе воспалительных заболеваний, одним из ведущих звеньев формирования и прогрессирования как ХОБЛ, так и хронического панкреатита (ХП) является нарушение равновесия в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к образованию реактивных метаболитов кислорода и запускает целый каскад реакций окисления, что, в свою очередь, обуславливает перегрузку системы антиоксидантной защиты и индуцирует запуск дестабилизирующих процессов [1, 5, 6]. Последнее ведет к глубоким, а, иногда, и необратимым, структурно-функциональным нарушениям клеточной мембраны и запускает процессы преждевременного старения [1, 3, 6].

Снижение концентрации биоантиоксидантов, которое имеет место при хроническом воспалительном процессе, способствует развитию дисбаланса системы АОЗ-ПОЛ. Процессы свободнорадикального окисления, с одной стороны, - необходимое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов, нуклеиновых кислот, иммунных реакций. С другой стороны, ПОЛ является пусковым механизмом в комплексе патофизиологических реакций при многих патологических состояниях.

Любое звено метаболизма подчинено окислительно-восстановительным процессам, которые обеспечивают как энергетические потребности, так доставку и утилизацию кислорода тканями [2, 7, 4]. Эти процессы в организме контролируются различными регуляторными системами с целью поддержания сбалансированного взаимодействия реакций образования продуктов окисления и механизмов контроля, которые ведут к торможению при чрезмерной активности реакций антиоксидации. В

окислительно-восстановительных реакциях, проходящих в организме образуются активные формы кислорода (АФК), супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород [2, 7, 4].

Активные формы кислорода продуцируются во многих ферментных и неферментных реакциях, являясь, таким образом, необходимой составляющей работы организма. В то же время, при нарушении стационарного равновесия, кислородные радикалы оказывают патогенетическое воздействие. Так, они легко вступают во взаимодействие с биомолекулами, нарушая их структуру и, следовательно, функцию. АФК влияют на некоторые аминокислоты, изменяя функции тех биологических образований, в структуру которых они входят. Они приводят к нарушению окислительно-восстановительных процессов энергетического обмена путем разобщение окислительного фосфорилирования. Иницируя и поддерживая реакции неконтролируемого перекисного окисления липидов, негативно влияют на биологические структуры, что приводит к изменению структурной и функциональной организации клеточных мембран, увеличению их проницаемости и формированию ионного дисбаланса [2, 7, 4].

В нормально функционирующих клетках, несмотря на большое количество субстратов ПОЛ, содержание продуктов свободнорадикального окисления находится на крайне низком уровне. Это свидетельствует об адекватной работе защитной антиоксидантной системы организма, однако, при возникновении патологического процесса, компенсаторные механизмы истощаются, система подвергается перегрузке и выходит из-под контроля. Недостаточная реакция системы антиоксидантной защиты на увеличение образования продуктов ПОЛ сопровождается накоплением последних, что приводит к нарушению метаболических процессов и требует их коррекции [7, 4]. Возникающая структурная перестройка клеточных мембран, неизменно приводит к нарушению их функциональной активности, что обусловлено изменениями жирнокислотного спектра липидного слоя. 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, а хронический характер воспалительного процесса «замыкает» порочный круг.

Такой персистирующий, самостоятельно поддерживаемый характер хронического воспаления характерен для большинства заболеваний внутренних

органов. Особенно, в условиях коморбидности, когда имеет место не один, а два или больше, хронических воспалительных процессов, что может способствовать значительному ухудшению течения заболевания - более частым и длительным обострениям, скорейшему прогрессированию патологии, раннему формированию осложнений и инвалидизации больных.

Данная проблема приобретает особенное значение при её рассмотрении в геронтологическом аспекте. Поскольку, в условиях хронического воспаления, гипоксии и стресса, которые, как правило, имеют прямую зависимость от процессов геронтогенеза, наблюдается значительная интенсификация процессов ПОЛ на фоне одновременного угнетения антиоксидантного потенциала организма, что, в свою очередь, обуславливает запуск процессов преждевременного старения и, таким образом, формирует патологический «замкнутый круг».

Все выше сказанное послужило основанием для проведения данного исследования, **цель** которого - изучение динамики показателей процессов ПОЛ и состояния системы антиоксидантной защиты в геронтологическом аспекте у больных с коморбидным течением ХОБЛ и хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 95 пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и хронического панкреатита в возрасте от 47 до 65 лет, среди которых было 56 (58,9 %) мужчин и 39 женщин (41,1 %). Диагноз ХОБЛ был установлен на предыдущих этапах наблюдения за больными с учетом клинико-anamnestических данных. Продолжительность анамнеза ХОБЛ в среднем по группе составила $15,7 \pm 5,2$ лет, хронического панкреатита - $12,1 \pm 4,8$ лет. По результатам содержания эластазы-1 в кале у всех пациентов регистрировалось нарушение экскреторной функции поджелудочной железы: у 43 (45,2 %) – легкая степень и в 52 (54,8 %) случаях - средняя тяжести недостаточности.

Все обследованные больные были разделены на две группы: пациенты в возрасте старше 60 лет (51 человек – 53,7%) – основная группа, и особы не достигшие 60-летнего возраста (44 больных - 46,3%) – группа сравнения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, степени бронхиальной обструкции, степени экскреторной недостаточности поджелудочной железы, длительности ХОБЛ и хронического панкреатита. Для получения нормативных результатов также было обследовано 20 практически здоровых лиц (группа контроля) рандомизированных по полу и возрасту.

Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали путем определения содержания промежуточных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (E220) и оснований Шиффа (E400), методом Волгегорского Е.А и соавт. Также проводилось определение активности супероксиддисмутазы (СОД), как показателя системы антиоксидантной защиты, при этом использовалась методика Чевари С. и соавт.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом вычисляли средние значения (M), среднее стандартное отклонение (σ), коэффициент корреляции (r) и достоверность статистического показателя (p).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование показателей свободнорадикального окисления липидов у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и хронического панкреатита позволило говорить о значительной активации процессов ПОЛ у данной категории больных, причем обнаруженные изменения носили достоверный характер по всем показателям. Характеризуя изменения ПОЛ у обследованных лиц, следует отметить, что у всех больных наблюдалось повышение содержания диеновых конъюгатов (E220), уровень которых достоверно отличался от такового у пациентов группы контроля и превышал его в 4,5 раза. При анализе концентрации оснований Шиффа (E400) наблюдались аналогичные тенденции как и при изучении ДК: у пациентов основной группы данный показатель превышал контрольные значения в 6 раз (табл.1).

Таблица 1.

Показатели системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и хронического панкреатита, (M \pm σ)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ и ХП (n=95)	Группа контроля (n=20)
E220, у.ед.	3,62 \pm 0,07**	0,80 \pm 0,01
E400, у.ед.	0,06 \pm 0,001**	0,01 \pm 0,003
СОД, у.ед.	1,62 \pm 0,07**	2,25 \pm 0,11

Примечание: ** - p<0,01 при сравнении с показателями группы контроля

Для оценки антиоксидантных возможностей организма в условиях коморбидности ХОБЛ и хронического панкреатита было проведено определение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в сыворотке крови. Характеризуя изменения в системе АОЗ, следует отметить, что у всех обследованных больных наблюдалась выраженная депрессия данной системы, что проявлялось достоверным снижением активности СОД в 1,4 раза по отношению к нормативным показателям, полученным у практически здоровых лиц.

При более глубоком изучении процессов пероксидации липидов и антиоксидантного потенциала в зависимости от принадлежности пациента к той или иной возрастной группе установлено, что с возрастом девиации концентраций первичных продуктов ПОЛ приобретают более ярко выраженный характер (табл.2). Наряду с этим у пациентов основной группы наблюдалось более значимое подавление системы АОЗ - активность СОД была достоверно ниже показателей больных группы сравнения. Такой дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, возможно, является результатом наслоения инволютивных процессов, как неотъемлемого компонента геронтогенеза.

Таблица 2.

Показатели системы ПОЛ-АОЗ у пациентов обследованных групп, (M±σ)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ и ХП	
	Основная группа (n=51)	Группа сравнения (n=44)
E ₂₂₀ , у.ед.	3,7±0,04**	3,5±0,05
E ₄₀₀ , у.ед.	0,063±0,001**	0,057±0,002
СОД, у.ед.	1,55±0,04*	1,64±0,02

Примечание: * - p<0,05 при сравнении с показателями группы сравнения;
** - p<0,01 при сравнении с показателями группы сравнения

Также, необходимо отметить, что при более детальном статистическом анализе полученных результатов у больных с сочетанным течением ХОБЛ и хронического

панкреатита выявлена обратная корреляционная зависимость ферментного звена АОЗ, именно, активности СОД от возраста пациента ($r=-0,596$). В то же время, содержание промежуточных продуктов ПОЛ имело прямую корреляционную связь с данным показателем - E220 ($r=0,686$) и E400 ($r=0,631$).

Выводы. Таким образом, у больных с сочетанным течением ХОБЛ и хронического панкреатита наблюдалась активация ПОЛ, что проявлялось значительным повышением концентраций диеновых конъюгатов и оснований Шиффа в сыворотке крови обследованных больных. Данные изменения происходили на фоне истощения системы антиоксидантной защиты, что выражалось в значительном дефиците супероксиддисмутады у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и хронического панкреатита. При этом, следует отметить, что выраженность патологических изменений в системе ПОЛ-АОЗ имела корреляционную зависимость от возрастной категории пациента.

Выявленные девиации свидетельствуют о значительном патогенетическом влиянии процессов геронтогенеза на состояние системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и хронического панкреатита, а именно, усугублении процессов ПОЛ и угнетении системы АОЗ, что, возможно, является отображением инволютивных процессов и может рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор у данной категории больных.

Список литературы.

1. Вострикова Е.А. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А. Вострикова, О.В. Кузнецова, И.Т. Ветлугаева [и др.]. // Пульмонология. - 2006. - № 1. - С. 64 - 67.
2. Журавлёва Т.Д. Возрастные особенности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах здоровых людей / Т.Д. Журавлёва, С.Н. Суплотов, Н.С. Киянюк [и др.] // Клин. лаб. диагн. - 2003. - № 8. - С. 17 - 18.
3. Христич Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христич // Укр. терапевт. журн. - 2006. - № 2. - С. 88 - 91.

4. Foschino M.P. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Foschino, G.E. Carpagnano, A. Spanevello [et al.]. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 20, № 4. - P. 753 - 763.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // NHLBI/WHO workshop report. URL:[http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (дата обращения: 19.12.13).
6. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Richard X. Molero // *Gastroenterol. Hepatol.* - 2008. - Vol. 31, № 4. - P. 76 - 82.
7. Negre-Salvayre A. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala, H. Basaga, J. Boada, R. Brenke, S. Chapple, G. Cohen, J. Feher, T. Grune, G. Lengyel, G.E. Mann, R. Pamplona, G. Poli, M. Portero-Otin, Y. Riahi, R. Salvayre, S. Sasson, J. Serrano, i O. Shamn, W. Siems, R.C Siow., I. Wiswedel, K. Zarkovic, N. Zarkovic // *Free Radic Res.* – 2010. - Vol. 44, № 10. – P. 1125-1171.

References.

1. Vostrikova E.A., Kuznecova O.V., Vetlugaeva I.T. [et al.]. *Pul'monologija*. 2006, no. 1, pp. 64 - 67.
2. Zhuravljova T.D., Suplotov S.N., Kijanjuk N.S. [et al.]. *Klin. lab. diagn.* 2003, no. 8, pp. 17 - 18.
3. Hristich T.N. *Ukr. terapeut. zhurn.* 2006, no. 2, pp. 88 - 91.
4. Foschino M.P., Carpagnano G.E., Spanevello A., Cagnazzo M.G., Barnes P.J. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007, Vol. 20, no. 4, pp. 753 - 763.
5. NHLBI/WHO workshop report. Available at: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (accessed 19. December 2013).
6. Molero Richard X. *Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 31, no. 4, pp. 76 - 82.
7. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V., Basaga H., Boada J., Brenke R., Chapple S., Cohen G., Feher J., Grune T., Lengyel G., Mann G.E., Pamplona R., Poli G., Portero-Otin M., Riahi Y., Salvayre R., Sasson S., Serrano J., Shamni O., Siems W., Siow R.C., Wiswedel I., Zarkovic K., Zarkovic N. *Free Radic Res.* 2010. Vol. 44, no. 10, pp. 1125 - 1171.