

В.Г. Дейнега, В.В. Кривенко

Вплив оксидативного стресу на серцево-судинні показники у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: оксидативний стрес, серцево-судинні показники, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

Наведено результати дослідження показників окислювальної модифікації білків та описано їх зв'язок з серцево-судинними показниками у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічною хворобою. Виявлено, що у хворих з поєднаним перебігом спостерігають достовірно підвищені рівні спонтанних і металкаталізованих альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів. Отримано статистично значущі взаємозв'язки між показниками оксидативного стресу, параметрами лівого і правого шлуночків, товщиною комплексу інтима-медіа й ендотеліальної функцією.

Влияние оксидативного стресса на сердечно-сосудистые показатели у больных с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни

В.Г. Дейнега, В.В. Кривенко

Представлены результаты исследования показателей окислительной модификации белков и описана их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми показателями у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни. Обнаружено, что у больных с сочетанной патологией отмечают достоверное увеличение уровней спонтанных и металкатализируемых альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов. Получены статистически значимые взаимосвязи между показателями оксидативного стресса, параметрами левого и правого желудочков, толщиной комплекса интима-медиа и эндотелиальной функцией.

Ключевые слова: оксидативный стресс, сердечно-сосудистые показатели, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь.

Патология. – 2013. – №1 (27). – С. 20–23

Influence of oxidative stress on cardio-vascular parameters in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension

V.G. Deinega, V.V. Kryvenko

The article presents the research results of oxidative protein modification and link with cardiovascular parameters in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. It was revealed that in patients with combined course of COPD and AH levels of spontaneous and iron induced aldehydephenylhydrazones and ketondinitrophenylhydrazones were significantly increased. Correlation links between oxidative stress values and systolic, diastolic parameters of left and right ventricles, vascular intima-media thickness and endothelial function were found.

Key words: oxidative stress, cardio-vascular parameters, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

Pathologia. 2013; №1 (27): 20–23

Активні форми кисню (перекис водню, супероксид-аніони, гідроксильні радикали тощо) є продуктами клітинного метаболізму. При низьких концентраціях вони впливають на фізіологічні клітинні процеси, водночас їх збільшення може викликати незворотні зміни у клітинній структурі протеїнів, ліпідів і ДНК. Доведено, що збільшення активних форм кисню призводить до клітинного некрозу, апоптозу, аутофагії, виникнення запалення, ендотеліальної дисфункції, інактивації антипротеаз і погіршення регенерації тканин [1]. Зсув у балансі між оксидантами та антиоксидантами в бік оксидантів, що характеризується патологічним збільшенням активних форм кисню, визначається терміном «оксидативний стрес». За даними спеціалізованої літератури відомо, що оксидативний стрес, імовірно, впливає на розвиток багатьох патологічних станів, зокрема, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, діабету, хронічного

обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та астми [2,3]. Незважаючи на велику кількість робіт з дослідження поєданого перебігу ХОЗЛ і ГХ, стан оксидантної і антиоксидантної систем і вплив оксидативного стресу на серцево-судинну систему у цієї категорії хворих залишається не достатньо вивченим.

Мета роботи

Виявлення особливостей і взаємозв'язків між показниками оксидативного стресу та ураженням серця і судин у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежено 101 хворого з хронічним обструктивним захворюванням легень, гіпертонічною хворобою II стадії та їх поєднаним перебігом, які перебували на лікуванні в ННМУ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Критерії залучення пацієнтів у дослідження: інформована згода

пацієнта, підтверджений діагноз ГХ II стадії (згідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів від 2011 р.), встановлений діагноз ХОЗЛ II–III стадії у фазі ремісії (згідно до наказу МОЗ №128 від 12.03.2007 р.), вік від 40 до 65 років. Критерії виключення: стадія загострення ХОЗЛ, симптоматична артеріальна гіпертензія, серцева недостатність вище за II функціональний клас за NYHA, фібриляція передсердь, важка мітральна недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, новоутворення та системні захворювання сполучної тканини. Усі хворі розподілені на 3 групи. Першу склали 29 хворих з ГХ II стадії; другу групу сформували 29 хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень II та III стадії; третю групу (44 особи) склали пацієнти з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби. Сформовані групи зіставлялися за статтю пацієнтів і тривалістю хвороби. У хворих з поєднанням ХОЗЛ і ГХ діагноз ХОЗЛ за даними анамнезу встановлено пізніше, ніж розвиток ГХ. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи, репрезентативних за віком і статтю.

Усім пацієнтам виконано загальне клінічне обстеження, спірографічне дослідження за допомогою комп'ютерного комплексу «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Україна). Забір крові для біохімічних досліджень проводили натще. Вплив оксидативного стресу оцінювали за показниками окислювальної модифікації білків (ОМБ) за методикою В. Halliwell [4]. При спектрофотометричному аналізі досліджували такі показники: альдегідфенілгідрозони (АФГ), кетондинітрофенілгідрозони (КФГ) та молекули середньої маси (концентрація кислоторозчинних пептидів, що утворюються на пізніх етапах руйнування білкової молекули) на довжинах хвиль 254 нм, 272 нм та 280 нм. Для отримання цілісної картини про окислення білків вивчали як спонтанну ОМБ, що характеризує початкові зміни білкових молекул, так і металкаталізовану ОМБ, що визначає резервно-адаптаційні можливості організму, зокрема стан антиоксидантної системи [5].

Ехокардіографія, доплерографія серця та дослідження судин виконано на ультразвуковому діагностичному приладі «My Lab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням фазованого та лінійного датчиків. Оцінювали морфометричну, систолічну та діастолічну функцію лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в правій і лівій

загальній сонній артерії (ЗСА). Ендотеліальну функцію досліджували за допомогою проби ендотеліалізалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД). Оцінку кардіогемодинаміки ЛШ та ПШ виконано згідно до рекомендацій Європейської та Американської асоціації з ехокардіографії [6,7]. Оцінку ураження судин і дослідження ендотеліальної функції проводили згідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії та товариства судинної медицини та біології [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0. Оскільки розподіл більшості показників не відповідав законам нормальності (згідно з тестом Шапіро-Уїлка), описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Ме (Q25 – Q75). Порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела-Уолісса, апостеріорний аналіз – за критерієм Манна-Уїтні з поправкою Бонферонні. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За даними спеціалізованої літератури, процеси окислювальної модифікації білків сироватки крові є маркерами оксидативного стресу [9]. При довжині хвилі 274 нм реєструють альдегідфенілгідрозони – ранні маркери окисної деструкції (аліфатичні альдегіди основних амінокислотних залишків), при 363 нм – кетондинітрофенілгідрозони – маркери пізньої деструкції білків (карбонільні групи основних амінокислотних залишків). Аналіз показників спонтанної ОМБ у обстежених хворих виявив істотні відмінності інтенсивності оксидативного стресу між основною групою та групами порівняння (табл. 1). У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ зареєстровано вірогідне збільшення абсолютної величини АФГ на 38,7% ($p < 0,01$) порівняно з першою групою та на 48,3% ($p < 0,01$) – з другою. Показник КФГ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ статистично значущо відрізнявся лише при порівнянні з контрольною групою.

При аналізі показників молекул середньої маси виявлено зміни, наведені в таблиці 2. Так, концентрація пептидів на довжині хвилі $\lambda = 254$ вища у групі з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ на 12,3% ($p < 0,05$), $\lambda = 272$ на

Таблиця 1

Показники спонтанної окислювальної модифікації білків у досліджуваних групах

Показники	Контрольна група (n=22)	Група 1 Хворі на ГХ (n=29)	Група 2 Хворі на ХОЗЛ (n=28)	Група 3 Хворі на ХОЗЛ і ГХ (n=44)
АФГ (274 нм), ум.од./г	1,9 (1,47; 2,59)	2,9 (1,71; 3,24)*	3,1 (2,77; 3,43)**	4,3 (3,88; 4,61)***§§¶¶
КФГ (363 нм), ум.од./г	1,2 (0,82; 1,59)	2,3 (1,7; 2,69)***	2,2 (1,88; 2,47)***	2,4 (2,14; 2,68)***

Примітки: різниця вірогідна порівняно з контрольною групою: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; порівняно з хворими на ГХ: § $p < 0,05$; §§ $p < 0,01$; порівняно з хворими на ХОЗЛ: ¶ $p < 0,05$; ¶¶ $p < 0,001$.

Показники молекул середньої маси у досліджуваних групах

Показники	Контрольна група (n=22)	Група 1 Хворі на ГХ (n=29)	Група 2 Хворі на ХОЗЛ (n=28)	Група 3 Хворі на ХОЗЛ і ГХ (n=44)
$\lambda=254$ нм, ум.од./г	2,17 (1,9; 2,32)	2,25 (1,89; 2,47)	2,4 (2,13; 2,83)	2,5 (2,24; 2,68)*** [§]
$\lambda=272$ нм, ум.од./г	0,89 (0,62; 1,23)	0,99 (0,77; 1,36)	1,18 (0,93; 1,35)*	1,29 (0,98; 1,46)*** [§]
$\lambda=280$ нм, ум.од./г	1,14 (0,88; 1,52)	1,25 (0,68; 1,37)	1,39 (1,15; 1,65)*	1,42 (1,15; 1,69)** ^{§§}

Примітки: різниця вірогідна порівняно з контрольною групою: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; порівняно з хворими на ГХ: [§] $p<0,05$; ^{§§} $p<0,01$; порівняно з хворими на ХОЗЛ: [†] $p<0,05$; ^{††} $p<0,001$.

Таблиця 3

Показники металкаталізованої окислювальної модифікації білків у досліджуваних групах

Показники	Контрольна група (n=22)	Група 1 Хворі на ГХ (n=29)	Група 2 Хворі на ХОЗЛ (n=28)	Група 3 Хворі на ХОЗЛ та ГХ (n=44)
АФГ (274 нм), ум.од./г	3,6 (3,21; 4,16)	6,1 (5,21; 7,18)***	6,4 (5,56; 7,36)***	7,9 (6,68; 8,04)*** ^{§§†††}
КФГ (363 нм), ум.од./г	1,6 (1,28; 2,21)	2,6 (2,18; 2,97)**	2,5 (2,09; 2,81)**	3,8 (3,31; 4,29)*** ^{§§§††††}

Примітки: різниця вірогідна порівняно з контрольною групою: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; порівняно з хворими на ГХ: [§] $p<0,05$; ^{§§} $p<0,01$; ^{§§§} $p<0,001$ порівняно з хворими на ХОЗЛ: [†] $p<0,05$; ^{††} $p<0,01$; ^{†††} $p<0,001$.

30,3% ($p<0,05$), а $\lambda=280$ на 13,6% ($p<0,01$) ніж у групі хворих з ізольованою ГХ. Статистично значущої різниці з показниками у групі ХОЗЛ не визначено.

Зі спеціалізованої літератури відомо, що у хворих на ХОЗЛ і ГХ негативний вплив окислативного стресу відбувається не тільки при збільшенні продукції активних форм кисню, але і за рахунок зниження антиоксидантних систем захисту [10,11]. Тому, у подальшому дослідженні використали показники металкаталізованої ОМБ, що визначають ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму. Ініціація ОМБ відбувається під дією іонів заліза, які в цьому випадку відіграють роль прооксидантів. У хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ мала місце значно вища інтенсивність металкаталізованої ОМБ, як АФГ, так і КФГ, порівняно з хворими на ХОЗЛ, ГХ і контрольною групою (табл. 3). Це підтверджується вірогідним підвищенням АФГ і КФГ відповідно на 23,4% ($p<0,01$) та 52% ($p<0,001$) порівняно з хворими на ХОЗЛ; на 29,5% ($p<0,01$) і 46,2% ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами з ГХ. Характер виявлених змін свідчить, що найбільше зниження резервно-адаптаційних можливостей та антиоксидантних систем захисту відбувається у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ, що може бути проявом синдрому «взаємного обтяження» при одночасному впливі двох патологій.

У подальшому дослідженні у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ проаналізували взаємозв'язки між показниками окислювальної модифікації білків і серцево-судинними параметрами. Отримані кореляційні зв'язки між плазмовим рівнем спонтанної АФГ і кінцево-діастолічним розміром ЛШ ($R=-0,39$; $p<0,05$), систолічним тиском у легеневій артерії ($R=+0,37$;

$p<0,05$), співвідношенням ранньої та пізньої швидкості потоку, швидкості потоку наповнення правого шлуночка ($R=+0,44$; $p<0,05$). Підвищення рівня металкаталізованої АФГ призводило до збільшення товщини стінки ПШ ($R=+0,43$; $p<0,05$), ударного об'єму ЛШ ($R=+0,40$; $p<0,05$) та діаметру легеневої артерії ($R=+0,42$; $p<0,05$). При зростанні спонтанної КФГ спостерігали збільшення індексу відносної товщини стінки ЛШ ($R=+0,37$; $p<0,05$), часу ізольюмічного розслаблення ЛШ ($R=+0,41$; $p<0,05$), ТКІМ лівої ЗСА ($R=+0,39$; $p<0,05$) та ТКІМ правої ЗСА ($R=+0,41$; $p<0,05$). Отримані взаємозв'язки між рівнем металкаталізованої КФГ і систолічним тиском у легеневій артерії ($R=+0,45$; $p<0,05$), діаметром і товщиною стінки ПШ ($R=+0,39$; $p<0,05$ та $R=+0,41$; $p<0,05$). Зі зростанням металкаталізованої АФГ та КФГ ($R=-0,41$; $p<0,05$ та $R=-0,39$; $p<0,05$ відповідно) зменшувався показник ЕЗВД плечової артерії.

Виявлено, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ має місце статистично значуще збільшення рівнів спонтанної та металкаталізованої ОМБ, що свідчить про збільшення впливу оксидантів і виснаження антиоксидантних можливостей організму. Наявність взаємозв'язків між показниками АФГ і КФГ може свідчити про роль окислативного стресу у формуванні кардіоваскулярних порушень у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ і ГХ.

Висновки

У хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ має місце збільшення оксидантного впливу та зменшення активності антиоксидантних систем, що підтверджується достовірним збільшенням рівнів спонтанної та металкаталізованої ОМБ порівняно з хворими на ХОЗЛ і ГХ.

У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ і ГХ визначено

зворотні кореляційні взаємозв'язки між показниками АФГ і КФГ та індексом відносної товщини стінки ЛШ, кінцево-діастолічним розміром ЛШ, ударним об'ємом ЛШ, діаметром і товщиною стінки ПШ, систолічним тиском у легеневій артерії, часом ізвольюмічного розслаблення ЛШ.

При коморбідній патології ХОЗЛ і ГХ паралельно збільшенню маркерів ОМБ відбувається зростання ТКІМ лівої та правої ЗСА, погіршення ЕНЗД плечової артерії.

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення впливу оксидативного стресу на серцево-судинні параметри та обґрунтування можливості медикаментозної корекції виявлених порушень з метою запобігання негативним наслідкам одночасного перебігу ХОЗЛ і ГХ.

Список літератури

1. *Rahman I.* Antioxidant pharmacological therapies for COPD / I. Rahman, W. MacNee // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 256–265.
2. *Paravicini T.M.* NADPH Oxidases, reactive oxygen species, and hypertension / T.M. Paravicini, R. Touyz // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 170–180.
3. *Yao H.* Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Yao, I. Rahman // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2011. – Vol. 254. – P. 72–85.
4. *Halliwell B.* Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.
5. *Дубиніна О.Є.* Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О.Є. Дубиніна // *Медична хімія*. – 2000. – №3. – С. 5–12.
6. Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology / L.G. Rudski, W.W. Lai, J.J. Afilalo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
7. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the american society of echocardiography / Rudski L.G., Lai W.W., J. Afilalo. [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – P. 685–713.
8. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the american society of echocardiography and the society of vascular medicine and biology / M.J. Roman, T.Z. Naqvi, J.M. Gardin [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2006. – P. 943–954.
9. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling / S.B. Wall, J.Y. Oh, A.R. Diers, A. Landar // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 369–378.
10. *Rahman I.* Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.
11. *Fanelli C.* Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension / C. Fanelli., R. Zatz // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 373–374.

Відомості про авторів:

Дейнега В.Г., заслужений діяч науки і техніки України, д. мед. н., професор каф. сімейної медицини та терапії ФПО ЗДМУ.
Кривенко В.В., аспірант каф. сімейної медицини та терапії ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 04.02.2013 р.