С. В. Ярцева
ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ПРОЦЕССЫ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Луганский государственный медицинский университет

Свободнорадикальное окисление — это процесс переноса активных форм кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов. Указанные вещества нарушают структуру клеточных мембран и, в частности, обуславливают их обеднение фосфолипидами. Это нарушает проницаемость и эластические свойства мембран вплоть до их разрыва [4]. В физиологических условиях существует равновесие между анти- и прооксидантной системами организма. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) контролирует уровень свободнорадикальных продуктов на всех этапах перекисного окисления липидов (ПОЛ), обеспечивая связывание и модификацию радикалов, предупреждая образование или разрушая перекиси; она включает витамины Е, А, С, глутатион, мочевую кислоту, церулоплазмин, трансферрин, а также антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, пероксидазы. Нарушения в системе ПОЛ-АОЗ у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сочетанным с ишемической болезнью сердца (ИБС), имеют генерализованный характер, что было подтверждено в эксперименте и клинических исследованиях [6]. Образующиеся в результате процесса ПОЛ свободные радикалы вступают в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран, содержащих в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (преимущественно семейства омега-6). Метаболиты омега-6 ПНЖК и, в частности, арахидоновой кислоты, способны активизировать воспалительные и иммунные реакции (пролиферацию лейкоцитов, образование антител и цитокинов, адгезию и киллерскую активность клеток) [7], гиперкоагуляцию крови и гиперагрегацию тромбоцитов [5], активизировать процессы ПОЛ, усиливать метаболизм оксида азота [12]. Имеются основания предполагать возможность коррекции системы ПОЛ-АОЗ включением в комплексную терапию омега-3 ПНЖК, способных на конкурентной основе частично замещать в клеточных мембранах омега-6 ПНЖК. Омега-3 ПНЖК являются родоначальником нового класса эйкозаноидов с более благоприятным профилем биологического действия. Так, ТхА₃ является неактивным тромбоксаном, а ПГ₃ — мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, стимулятором процесса образования иммуноглобулинов G, A и M, IgE, что повышает барьерную функцию слизистых оболочек бронхиального дерева; лейкотриены 5-й серии не обладают провоспалительной активностью, не влияют на хемотаксис нейтрофилов [10]. Отмечено, что омега-3 ПНЖК проявляют антиатерогенный, гиполипидемический, гипохолестеринемический, гипокоагуляционный и антиагрегантный эффекты, способны снижать артериальное давление, оказывать антиаритмическое действие [2]. Имеются сообщения об их бактерицидном действии при хронических заболеваниях

легких [11]. В Институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины разработан препарат эпадол, который содержит 43 % смеси эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3 ПНЖК. Информация о влиянии омега-3 ПНЖК на процессы ПОЛ противоречива. У курильщиков, употребляющих в пищу рыбий жир было отмечено усиление в крови процессов ПОЛ [8]. В то же время в эксперименте на мышах под влиянием омега-3 ПНЖК не было установлено изменений вызванного кислородом перекисного окисления легочных липопротеидов, а под действием эйкозапентаеновой кислоты было констатировано снижение образования лейкоцитами свободных радикалов и цитокинов, увеличение активности каталазы и СОД в эритроцитах [9].

Цель работы: изучение влияния омега-3 ПНЖК на свободнорадикальные процессы у больных ХОЗЛ, сочетанным с ИБС.

Материалы и методы исследований. Под наблюдением находилось 87 больных ХОЗЛ II стадии (65 мужчин и 22 женщины) в возрасте $44,6 \pm 3,2$ лет. У всех больных имело место сочетание ХОЗЛ с ИБС. Стабильная стенокардия напряжения (II функциональный класс) была диагностирована у 66 пациента (75,8 %), атеросклеротический миокардиосклероз — у 21 (24,2 %). Из числа обследованных были сформированы две группы: I — 37 и II — 50 человек. Пациенты I группы получали лечение, условно обозначенное нами как "базисное": бронхорасширяющие, мукорегуляторные и дезинтоксикационные средства, препараты иммуномодулирующего действия; одновременно проводилось лечение ИБС. Больным II группы к базисной терапии добавлялись омега-3 ПНЖК (эпадол) в дозе 1,0 г 4 раза в сутки на протяжении 4 недель (из лечения исключались иммуномодулирующие, дезагрегационные средства, антикоагулянты).

Изучение состояния системы ПОЛ-АОЗ осуществлялось нами двумя способами — *in vivo* и *in vitro*. В клинических условиях исследование процессов ПОЛ проводилось путем определения в сыворотке крови содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) [1]. Состояние системы АОЗ определялось по активности каталазы и СОД [3]. *In vitro* определялся показатель перекисного гемолиза эритроцитов до и после 2-х часовой инкубации 0,1 мл эритроцитарной взвеси с 0,1 мл эпадола. Следует отметить, что по данным Центральной заводской лаборатории ЗАО Киевского витаминного завода, рН эпадола составляет 3,7–3,8 и, следовательно, препарат обладает прооксидантными свойствами. Контрольные исследования *in vivo* и *in vitro* проведены среди 30 здоровых лиц.

Результаты и их обсуждение. У больных обеих групп выявлялись существенные нарушения в системе ПОЛ-АОЗ — активизация процессов перекисидации липидов и угнетение функции эндогенной АОЗ. Увеличение в крови ДК в группах по сравнению с показателями референтной

Динамика некоторых показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных ХОЗЛ, сочетанным с ИБС, в условиях дифференцированной терапии ($M \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные I группы (n=37)		Больные II группы (n=50)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДК, Мкмоль/л	6,25±0,12	10,0±0,8*	8,0±0,4*)**	10,5±0,7*	7,2±0,4*)**
МДА, мкмоль/л	3,62±0,08	6,9±0,4*	5,2±0,3*)**	7,2±0,5*	4,3±0,2*)**)#
Каталаза, МЕ/мгНв	345,0±12,0	230,8±20,7*	260,0±20,7*	199,5±20,0*	315,2±20,9**)#
СОД, МЕ/мгНв	28,4±1,2	21,8±2,0*	22,2±2,1*	21,3±1,8*	26,6±1,7**

Примечание:

- * — $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами;
- ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей "до" и "после" лечения;
- # — $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

нормы происходило, соответственно в I и II группах в 1,6 и 1,7 раза и МДА — в 1,9 и 2,0 раза (табл.). Повышение МДА и ДК шло синхронно, достигая в отдельных случаях кратности увеличения по сравнению с показателями у здоровых лиц в 5,0–5,3 раза. Одновременно у пациентов выявлялось снижение каталитической способности ключевых энзимов системы АОЗ: каталазы — в 1,5 и 1,7 и СОД — соответственно, в 1,3 и 1,3 раза. Хотя усредненные показатели выявляли неэффективность функционирования системы АОЗ, персонифицированный анализ показателей выявлял определенные особенности. Так, в 78,3 % и 74,3 % случаев активность каталазы у больных была снижена, соответственно, в 10,8 % и 15,7 % — не изменена и в 10,9 % и 10,0 % — несколько повышена по сравнению со значениями референтной нормы. Сходная тенденция у больных выявлялась в изменении активности СОД: соответственно в 73,0 % и 74,3 % случаев таковая в группах была снижена и в 27,0 % и 25,7 % находилась в пределах референтной нормы. Угнетение активности каталазы и СОД во всех случаях имело место у больных с выраженной активностью эндобронхита (как правило, эндобронхит у пациентов был диффузным катарально-гнойным или гнойным) и свидетельствовало о снижении способности клеток утилизировать активные формы кислорода и истощении у больных резервов противорадикальной защиты. Отсутствие изменений в системе АОЗ (у части больных ее активизация), возможно, были обусловлены индукцией указанных ферментов супероксидным анион-радикалом и другими активными формами кислорода и являлись одним из механизмов компенсации при усилении процессов ПОЛ.

На момент выписки из стационара у пациентов I группы был констатирован замедленный темп снижения активности процессов ПОЛ и отсутствие восстановления должных величин показателей. У больных в крови уменьшалось содержание ДК и МДА, имела место тенденция к увеличению активности каталазы и СОД. Следует отметить, что к моменту выписки из стационара активность каталазы и СОД в данной группе несущественно отличалась от показателей в период обострения, хотя содержание в крови промежуточных и конечных продуктов ПОЛ к моменту выписки достоверно уменьшалось. Наиболее выраженная позитивная динамика имела место у больных с невысокой активностью и распространенностью эндобронхита.

Включение в комплексную терапию больных II группы омега-3 ПНЖК (эпадола) увеличивало позитивную динамику показателей ПОЛ-АОЗ. Как и в условиях базисной терапии, у пациентов II группы после завершения лечения

имело место уменьшение в сыворотке крови содержания ДК и МДА, однако концентрация МДА у больных II группы к моменту выписки из стационара была существенно меньше, чем в I. Следует отметить, что у больных обеих групп значения показателей к моменту завершения лечения не достигали контрольных величин. В первом случае мы объясняли данный факт неспособностью базисной терапии в полном объеме устранять активное бронхолегочное воспаление. У последних, несмотря на более выраженные позитивные изменения в содержании промежуточных и конечных метаболитов ПОЛ, повышенная концентрация таковых в сыворотке крови, возможно, была обусловлена активацией процессов ПОЛ под влиянием омега-3 ПНЖК, обладавших умеренно выраженным прооксидантным действием. Одновременно с этим у пациентов II группы к моменту выписки мы отмечали восстановление должных параметров активности каталазы и СОД, что отсутствовало у больных I группы. Приведенные данные свидетельствовали, что включение в комплексную терапию больных омега-3 ПНЖК (эпадола) улучшало у них процессы ПОЛ-АОЗ. В наибольшей степени позитивные изменения касались увеличения каталитической активности каталазы и СОД. Ослабление процессов ПОЛ под влиянием лечения было менее значительным.

Исследования *in vitro* выявило, что показатель перекисного гемолиза эритроцитов у здоровых лиц составлял $8,3 \pm 0,6$ %. В острой фазе заболевания величина показателя равнялась $12,6 \pm 1,2$ % ($P < 0,05$), что свидетельствовало о развитии у них проантиоксидантного дисбаланса на клеточных мембранах эритроцитов. Так, у 40 пациентов в период обострения заболевания показатель гемолиза составлял: до инкубации с эпадолем — $9,37 \pm 0,62$ % и после — $10,2 \pm 0,7$ %. У этих больных был диагностирован катаральный и катарально-гнойный эндобронхит, продолжительность ХОЗЛ составляла $6,8 \pm 0,7$ лет, число рецидивов за 3 года — $2,3 \pm 0,2$ %. У 47 пациентов исходная величина показателя составляла $9,73 \pm 0,91$ %, после инкубации с эпадолем — $21,8 \pm 2,0$ % ($p < 0,05$). У этих пациентов имело место более тяжелое течение ХОЗЛ: отмечался диффузный катарально-гнойный и гнойный эндобронхит, длительность составляла $11,6 \pm 1,8$ лет, число рецидивов за 3 года — $4,2 \pm 0,5$ %. Таким образом, после 2-х часовой инкубации эритроцитов с эпадолем у больных было выявлено разнонаправленное влияние омега-3 ПНЖК на показатель перекисного гемолиза эритроцитов. Интенсивность такового зависела от активности и распространенности эндобронхита, определявших напряжение системы АОЗ клеточных мембран. При достаточной эффективности последней 2-х часовая инкубация

с омега-3 ПНЖК существенно не влияла на показатель перекисного гемолиза эритроцитов и умеренно выраженное прооксидантное действие омега-3 ПНЖК устранялось за счет активации эндогенной системы АОЗ. При более тяжелом и часто рецидивировавшем течении ХОЗЛ прооксидантное действие омега-3 ПНЖК на мембраны эритроцитов не устранялось усилением активности эндогенной системы АОЗ, что свидетельствовало о ее декомпенсированном состоянии. Данное наблюдение позволяет полагать, что определение показателя перекисного гемолиза эритроцитов после 2-х часовой инкубации с омега-3 ПНЖК (эпадол) можно использовать в клинике как диагностический тест, характеризующий эффективность функционирования эндогенной системы АОЗ.

Выводы

1. Обострение ХОЗЛ, сочетанного с ИБС, сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и снижением каталитической активности ферментов системы АОЗ.

2. Лечение средствами базисной терапии обуславливает позитивные изменения показателей системы ПОЛ-АОЗ, однако к моменту завершения лечения таковые не достигают значений нормы.

3. Включение в комплексную терапию больных ХОЗЛ, сочетанным с ИБС, омега-3 ПНЖК сопровождается позитивными изменениями системы ПОЛ-АОЗ, показателем которой при выписке из стационара не отличаются от таковых у здоровых лиц.

4. Проведенные исследования *in vitro* по определению показателя перекисного гемолиза эритроцитов показали, что при достаточной эффективности функционирования эндогенной АОЗ инкубация эритроцитарной взвеси с омега-3 ПНЖК (эпадол) не влияет на показатель перекисного гемолиза эритроцитов и увеличивает его при декомпенсированном состоянии АОЗ. Данный метод может быть рекомендован для использования в клинике как диагностический тест, характеризующий эффективность функционирования эндогенной системы АОЗ.

5. Перспективным направлением является дальнейших изучение действия омега-3 ПНЖК на гемореологические процессы у больных ХОЗЛ, сочетанным ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33–35.
2. Лещенко С. И. Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в коррекции системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем // Таврический медико-биологический вестник. — 2001. — № 3–4. — С. 66–70.
3. Метод определения активности каталазы / Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
4. Неверов И. В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — № 18. — С. 54–56.
5. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва: Спорт и культура, 1999. — 464 с.
6. Сагатова Г. А. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при бронхообструктивных заболеваниях легких у рабочих угольной промышленности. // Пульмонология: Приложение. 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11–15 ноября 2002: Сб. Резюме. — Москва, 2002. — С. 259 (XLV. 8).
7. *Differential* regulation of prostaglandin E₂ and thromboxane A₂ production in human monocytes: implications for the use of cyclooxygenase inhibitors. / Penglis P. S., Cleland L. G., Demasi M. // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. — № 3. — P. 1605–1611.

8. *Fish oil* ingestion in smokers and nonsmokers enhances peroxidation of plasma lipoproteins / Harats D., Dabach Y., Hollander G. et al. // *Atherosclerosis*. — 1991. — Vol. 90. — P. 127–139.
9. *Kremer J. M.* Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids // *Lipids* — 1996. — Vol. 31. — S. 243–247.
10. *Physiological* compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans / Pawlosky R. J., Hibbeln J. R., Novotny J. A., Salem N. Jr. // *J. Lipid Res.* — 2001. — Vol. 42. — № 8. — P. 1257–1265.
11. *Schwartz J.* Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — № 1. — P. 393–396.
12. *Stephan S., Purcell W. M., Chander C. L.* Colony stimulating factors regulate nitric oxide and prostaglandin E₂ production in rat cartilage chondrocytes // *Int. J. Tissue react.* — 1999. — Vol. 21. — № 4. — P. 113–119.

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. В. Ярцева

Резюме

У 87 больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с ишемической болезнью сердца, *in vivo* и *in vitro* проанализирована активность процессов свободнорадикального окисления липидов. Обострение заболевания при исследовании *in vivo* сопровождалось интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и снижением каталитической активности ферментов эндогенной системы антиоксидантной защиты. Включение в комплексную терапию больных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (эпадола) сопровождалось угнетением процессов перекисного окисления липидов и усилением каталитических ферментов антиоксидантной защиты. Определение *in vitro* показателя перекисного гемолиза эритроцитов констатировало его разнонаправленные изменения: при достаточной эффективности эндогенной антиоксидантной защиты инкубация эритроцитарной взвеси с эпадолом не влияла на величину показателя и увеличивала его при декомпенсированном состоянии антиоксидантной защиты.

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES COMBINED WITH CORONARY ARTERY DISEASE

S. V. Yartseva

Summary

An activity of free radical lipid peroxidation has been analyzed in 87 patients with chronic obstructive pulmonary diseases combined with coronary artery disease *in vivo* and *in vitro*. The exacerbation of underlying disease was accompanied by intensification of lipid oxidation and decrease of enzymes catalytic activity of antioxidant system (*in vivo*). The inclusion of omega-3 polyunsaturated fatty acids (epadol) in complex therapy led to suppression of lipid peroxidation and improved activity of catalytic enzymes. A determination of peroxidation erythrocytes haemolysis index *in vitro* demonstrated its multidirectional changes: in case of sufficient endogen antioxidant protection the incubation of erythrocytes with epadol didn't influence the index and raised it in case of antioxidant system decompensation.