

3. *Блокатори АТІ-ангіотензинових рецепторів. Досвід використання при лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність і після інфаркту міокарда* / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, Т. М. Стеценко та ін. // Кардіологія. — 2003. — № 3. — С. 95-98.

4. *Ольбінська Л. І., Ігнатенко С. Б.* Роль цитокинової агресії у патогенезі серцевої кахексії у хворих на хронічну серцеву недостатність // Серц. недостатність. — 2001. — № 2. — С. 132-134.

5. *Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor*

receptors in human myocardium / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee et al. // *Cardiol.* — 1996. — Vol. 92. — P. 1487-1493.

6. *Мазур В. І., Столов С. В., Лінецька Н. Е.* Динаміка рівнів прозапальних цитокинів у хворих в залежності від різних форм ІХС // *Клін. медицина.* — 2001. — № 11. — С. 22-27.

7. *Angiotensin II augment cytokine-stimulated nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes* / U. Jkeda, Y. Marda et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 341. — P. 84-85.

8. *Role cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the*

PRICE heart failure trial / E. R. Mohler, L. C. Sorensen, J. K. Ghal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 30. — P. 35-41.

9. *Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy* / M. Munger, B. Jonson, I. J. Amber et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 93. — P. 123-130.

10. *Каймова З. Е.* Вплив медикаментозної терапії на стан імунітету у хворих на хронічну серцеву недостатність // *Рос. кардіол. журнал.* — 2001. — № 3. — С. 25-28.

УДК 616-005.8:547.367:577.115.4

Н. В. Костюшова, Л. В. Юрлова, І. І. Бокал, В. О. Ратушненко

ТІОЛДИСУЛЬФІДНА СИСТЕМА І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Одеський державний медичний університет

У медичній літературі достатньо широко дискутується питання про те, що тяжкість клінічного перебігу захворювань, їх ускладнення і результат багато в чому залежать від вираженості едогенної інтоксикації організму, яка часто зумовлена інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1; 2]. Нагромадження в організмі кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду, порушення його нейтралізації та утилізації прямо пов'язано з функціонуванням тіолдисульфідної окисно-відновної системи (ТДС), компонентами якої є сульфгідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи білків і низькомолекулярних тіолів [3]. Захист біомолекул від пошкодження продуктами ПОЛ здійснюється завдяки окисно-відновним перетворенням -SH і -S-S-груп [4]. З порушенням вказаних перетворень пов'язують надмірну окислювальну модифікацію біомолекул і формування пероксидних процесів — окси-

дативного стресу і дистресу [5; 6].

Проте в літературі недостатньо відображені особливості та загальні закономірності порушення окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH і -S-S-груп і вмісту малонового діальдегіду при критичних станах. Не описані критерії зміни вмісту цих показників при оксидативному стресі і дистресі, не уточнена їх інформативність при прогнозуванні виходу з критичних станів.

Мета роботи — обґрунтувати роль сульфгідрильних і дисульфідних груп і малонового діальдегіду в розвитку оксидативного стресу і дистресу, оцінити можливість використання цих показників для прогнозу виходу з критичних станів.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 46 пацієнтів з захворюваннями центральної нервової системи, органів дихання, а також з гострим інфарктом міокарда, по-

літравмою, тотальною формою алопеції, злоякісними та інфекційними захворюваннями. Усі хворі були розподілені на дві групи: I група — пацієнти зі сприятливим результатом захворювання, як-от: поліпшення, ремісія (27 осіб); II група — з летальним результатом (19 осіб). Контрольну групу утворили практично здорові донори (32 особи).

Про порушення рівноваги в тіолдисульфідній окисно-відновній системі свідчили зміна вмісту -SH і -S-S- груп у білковій і небілковій фракціях сироватки крові, а також показник білкового і небілкового тіолдисульфідного (SH/SS) окисно-відновного (ox/red) коефіцієнта (SH/SS ox/red коефіцієнт) [3]. Небілкову фракцію сироватки крові одержували шляхом осадження білків розчином метафосфорної кислоти (10%-ї) за методикою, описаною в роботі [7].

Детекцію -SH і -S-S- груп проводили методом зворотного амперометричного титрування



розчином азотнокислого срібла [8] у модифікації [3; 7]. За відношенням між кількістю -SH і -S-S-груп розраховували білковий і небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт [3]. На підставі цього коефіцієнта робили висновок про зсув окисно-відновних перетворень компонентів ТДС у бік відновлених (-SH) або окислених (-S-S-) форм тіолів.

Таблиця 1
Концентрація МДА
в сироватці крові обстежених

| Обстежені | Концентрація МДА, мкмоль/л | |
|-------------------------------------|----------------------------|----------|
| | M±m | min-max |
| Донори | 3,5±0,1 | 1,5-4,4 |
| Пацієнти зі сприятливим результатом | 4,3±0,1* | 2,3-7,3 |
| Пацієнти з летальним результатом | 24,0±0,9** | 9,2-56,8 |

Примітка. * — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05); ** — порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).

Вивчали ці показники за допомогою приладу для амперометричного титрування (виробництво «Химлаборприбор», Росія).

Ендогенну інтоксикацію визначали за вмістом кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК активних продуктів у сироватці крові [9]. Здійснювали щоденний моніторинг вказаних показників з моменту надходження пацієнтів у стаціонар і аж до закінчення терапії. Потім проводили ретроспективний аналіз зміни цих показників.

Результати дослідження та їх обговорення

У сироватці крові донорів при рівні МДА від 1,5 до 4,4 мкмоль/л були відсутні вільні небілкові SH-групи, а вміст небілкових -S-S-груп становив від 26,3 до 40,2 мкмоль/л; небілковий SH/SS ox/red коефі-

цієнт дорівнював 0. Вміст білкових -SH і -S-S-груп становив відповідно від 417 до 495 мкмоль/л і від 67 до 168 мкмоль/л, білковий SH/SS ox/red коефіцієнт — від 2,5 до 7,3. Згідно з цими даними, у сироватці крові здорових донорів функціонувала цілком збалансована тіолдисульфідна окисно-відновна система, завдяки злагодженим окисно-відновним перетворенням -SH і -S-S- груп білків і низькомолекулярних тіолів, що відповідають за генерацію, нейтралізацію й утилізацію продуктів ПОЛ. Тому середні величини показників, одержаних у практично здорових донорів (табл. 1–3), нами було прийнято за фізіологічні значення.

У 9 пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання рівень МДА у сироватці крові був підвищений (до 7,3 мкмоль/л), у 7 — відмічено появу вільних небілкових SH-груп (від 4 до 27 мкмоль/л), у 4 — зниження

Таблиця 2
Вміст небілкових -SH і -S-S-груп у сироватці крові обстежених

| Обстежені | Небілкові -SH-групи, мкмоль/л | | Небілкові -S-S-групи, мкмоль/л | | Небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт, абс. | |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--|-----------|
| | M±m | min-max | M±m | min-max | M±m | min-max |
| Донори | 0,0 | 0,0-0,0 | 31,8±0,3 | 26,3-40,2 | 0,0 | 0,0-0,0 |
| Пацієнти зі сприятливим результатом | 3,9±0,5 | 0,0-27,0 | 32,6±0,4* | 18,8-57,0 | 0,5±0,1 | 0,07-1,10 |
| Пацієнти з летальним результатом | 40,9±0,9** | 11,0-66,0 | 23,9±1,1*** | 7,0-48,0 | 2,4±0,3** | 0,4-16,5 |

Примітка. * — статистично невірогідно порівняно з донорами (P<0,05); ** — статистично вірогідно порівняно з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05); *** — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).

Таблиця 3
Вміст білкових -SH і -S-S-груп у сироватці крові обстежених

| Обстежені | Білкові -SH групи, мкмоль/л | | Білкові -S-S-групи, мкмоль/л | | Білковий SH/SS ox/red коефіцієнт, абс. | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------|------------------------------|------------|--|-----------|
| | M±m | min-max | M±m | min-max | M±m | min-max |
| Донори | 465,9±2,9 | 417,0-495,0 | 98,0±3,4 | 67,0-168,2 | 5,1±0,1 | 2,5-7,3 |
| Пацієнти зі сприятливим результатом | 451,5±5,6* | 222,0-608,0 | 127,5±3,9* | 40,0-365,3 | 4,3±0,1* | 0,7-12,3 |
| Пацієнти з летальним результатом | 281,8±10,1** | 45,0-650,0 | 245,2±9,9** | 55,9-585,0 | 1,6±0,1** | 0,15-6,30 |

Примітка. * — статистично невірогідно порівняно з донорами (P<0,05); ** — статистично вірогідно порівняно з донорами (P<0,05) і з пацієнтами зі сприятливим результатом захворювання (P<0,05).



вмісту небілкових -S-S- груп (до 18,8 мкмоль/л) і у 3 — підвищення їх вмісту (до 57 мкмоль/л); величина небілкового SH/SS ox/red коефіцієнта була вище 0 (від 0,07 до 1,1) у 7 осіб. У цих же пацієнтів відзначалося незначне зниження вмісту білкових -SH і істотне підвищення білкових -S-S- груп, чим пояснювалося зниження білкового SH/SS ox/red коефіцієнта. Принциповим є і той факт, що у 18 з 27 пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання рівень МДА, вміст небілкових і білкових компонентів ТДС і показники SH/SS ox/red коефіцієнтів не істотно відрізнялися від аналогічних показників групи здорових донорів. Важливо відзначити, що в усіх пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання вказані порушення мали лише транзиторний характер. Як видно з наведених даних, у сироватці крові деяких пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання все ж таки спостерігалися порушення окисно-відновних перетворень -SH і -S-S- груп білків і низькомолекулярних тіолів, які супроводжувалися підвищенням рівня МДА.

Оскільки результат захворювання у цих пацієнтів був сприятливий, а виявлені порушення мали лише транзиторний характер, тому середні значення цих показників (див. табл. 1–3) було прийнято за критерії оксидативного стресу.

При летальному кінці захворювання разом із суттєвим підвищенням рівня МДА (від 9,2 до 56,8 мкмоль/л) відзначалася поява вільних небілкових -SH груп (від 11 до 66 мкмоль/л); у 9 пацієнтів виявлено зниження вмісту небілкових -S-S- груп (до 7 мкмоль/л) і у 6 пацієнтів — підвищення їх вмісту (до 48 мкмоль/л); небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт був значно підвищений (від 0,38 до 16,5). Суттєво знижувався вміст білкових -SH і підвищувався — білкових -S-S- груп, з чим і по-

в'язано істотне зниження білкового SH/SS ox/red коефіцієнта. Важливо відзначити, що впродовж усього періоду моніторингу тяжкі порушення показників, що вивчалися, були досить стійкими, і нам не вдалося відмітити їх нормалізації аж до летального результату критичного стану. Одержані дані дають підстави вважати, що в усіх пацієнтів з летальним кінцем захворювання відбулося суттєве розбалансування окисно-відновних перетворень білкових та небілкових компонентів тіолдисульфідної системи, яке супроводжувалося затримкою нейтралізації та утилізації МДА. З урахуванням того, що впродовж усього періоду спостереження не вдалося відмітити нормалізації цих показників, аж до летального кінця, тому середні їх значення (див. табл. 1–3) було прийнято за критерії оксидативного дистресу.

Одержані результати доповнюють дані літератури про важливу роль -SH і -S-S- груп у молекулярних механізмах життєдіяльності. В першу чергу, це пов'язано з їх участю у структурно-функціональній організації білків, біохімічних і фізіологічних процесах [3]. У такому аспекті і слід розглянути причини та можливі наслідки виявлених нами порушень функціонування тіолдисульфідної окисно-відновної системи та інтенсифікації ПОЛ при критичних станах. По-перше, найважливіші біологічні властивості -SH-груп зумовлені тим, що вони вирізняються підвищеною реакційною здатністю та різними хімічними властивостями. Завдяки цьому і проявляється біологічна активність багатьох білків і низькомолекулярних сполук, до складу яких входять -SH-групи. По-друге, реакції, в які вступають дисульфідні групи білків, не такі різноманітні, як реакції -SH-груп. Стійкість -S-S-зв'язків до різних впливів при фізіологічних значеннях рН і тем-

пературі добре відповідає їх основній функції — участі у стабілізації макромолекулярної структури білків. Тому виявлені нами порушення вмісту -SH і -S-S-груп можуть бути опосередковані структурно-конформаційними перебудовами білкових молекул, що, як правило, відбувається при їх денатурації. Згідно з даними літератури, ці процеси супроводжуються так званими супровідними реакціями, до яких належать «маскування» або «демаскування» -SH-груп, утворення внутрішньо- і міжмолекулярних -S-S-зв'язків. Внаслідок відновлення змішаних -S-S-зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білком відбувається вивільнення небілкових -SH-груп [10]. По-третє, виключно висока реакційна здатність -SH-груп робить можливою їх участь в окисно-відновних перетвореннях, під час яких вони легко окислюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань, які, у свою чергу, знову регенерують при їх відновному розщепленні [3]. Виникаюча на основі цих перетворень зворотна тіолдисульфідна система має важливе значення в регуляції окисно-відновної рівноваги в клітинах і тканинах організму, з нею пов'язані механізми багатьох біологічних і фізіологічних процесів.

Разом з тим відомо, що порушення окисно-відновних перетворень -SH і -S-S-груп приводить до радикальної перебудови режимів життєдіяльності клітини, інтенсивності метаболізму, активації та інактивації багатьох біологічно активних речовин [3; 10]. Тому цілком зрозуміло, що виявлене при критичних станах підвищення рівня малонового діальдегіду, який має тіолопривний ефект [3], може впливати на залежні від -SH і -S-S-груп біохімічні та фізіологічні процеси.

Згідно з даними літератури, рівень МДА є показником ен-



догенної інтоксикації, а -SH і -S-S-групи білків і низькомолекулярних тіолів — одним із важливих знешкоджуючих тандемів, тому одержані нами результати можуть свідчити про зниження компенсаторних можливостей систем детоксикації у пацієнтів зі сприятливим результатом захворювання, а також декомпенсацію цих систем — у пацієнтів з летальним кінцем захворювання. Завдяки цьому можна оцінювати характер пероксидних процесів за показниками порушень окисно-відновних перетворень -SH і -S-S-груп, нейтралізації та утилізації МДА. На практиці такі показники доцільно використовувати як додаткові лабораторні тести при обстеженні пацієнтів, що перебувають у критичних станах, оскільки одержані результати підтверджують їх інформативність при прогнозуванні клініч-

ного перебігу і результату захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Критерии* оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С. Б. Матвеев, Т. Г. Спиридонова, Е. В. Клычникова и др. // КЛД. — 2003. — № 10. — С. 3-6.

2. *Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome* / J. M. Alonso de Vega, J. Diaz, E. Serrano, L. F. Carbonell // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, N 8. — P. 1782-1788. — [Intensive Care Unit, Hospital Naval del Mediterraneo, Cartagena, Spain) Медицинский реферативно-обзорный журнал. — 2003. — № 1. — С. 7].

3. *Соколовский В. В.* Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма // Мед. акад. последиплом. образования: СПб., 1996. — 33 с.

4. *Мещишен І. Ф., Григор'єва Н. П.* Глутатіонова система організму за норми та патології // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 103.

5. *Каліман В. А.* Оксидативний стрес і регуляція метаболізму в екстремальних умовах // Там же. — С. 9.

6. *Костюшов Е. В., Джанашия М. М., Омелянюк Е. В.* Антиоксиданти в генезе пиелонефрита у беременных. — СПб.: Петрополис, 2002. — 156 с.

7. *Патент* 20935 А UA, МПК 6 А 61 В 10/00, G 01 N 27/26. Спосіб визначення інфаркту та пристрій для його здійснення / Костюшов В. В. — № 96124935; Заявл. 27.12.96; Опубл. 27.02.98.

8. *Kolthoff I. M., Harris W. E.* Amperometric Titration of Mercaptan with silver nitrate Using the Rotating Platinum Electrode // Ind. Eng. chem. Anal. — 1946. — N 3. — P. 161-162.

9. *Данилова Л. А.* Справочник по лабораторным методам исследования. — М., 2003. — С. 396-397.

10. *Можаяев В. В., Мартинек К.* Инактивация и реактивация белков (ферментов) // Молекул. биология. — 1982. — Т. 16, вып. 4. — С. 676-694.

УДК 617.735-007.281-06-07:611

О. О. Путієнко

РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕПІРЕТИНАЛЬНИХ МЕМБРАН У ХВОРИХ ІЗ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНИМ ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України

Розвиток периретинальної тканини та рубцевих тяжів у порожнині склистого тіла є головним проявом проліферативної вітреоретинопатії (ПВР) і зустрічається у 10–14 % випадків [3; 5; 11].

Сучасні можливості хірургії цього ускладнення дозволяють досягнути прилягання сітківки у 75–80 % пацієнтів, що супроводжується появою фор-

меного зору не більш ніж у 55–60 % випадків [1; 5; 8]. Частота розвитку епіретинальних мембран (ЕРМ) після інтравітреальних втручань коливається від 25 до 70 % випадків і залежить від вихідного ступеня ПВР, наявності увеального синдрому до операції, особливостей хірургічного втручання та деяких інших факторів [1; 5; 8]. Переважна локалізація мем-

бран у макулярній ділянці значно знижує гостроту зору [1; 5].

Патогенез розвитку ЕРМ пов'язаний із проліферативною активністю пігментного епітелію, процес трансформації якого у фібробласти з наступним синтезом колагену займає у середньому 8–10 тиж [3; 4; 7; 9]. Клітинна метаплазія відбувається за участі багатьох факторів: компонентів

