

Вахобов Б.М.,
Кодирова Г.И.,
Усманова Д.Н.,
Юлдашева Г. Т.

О РОЛИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КАТЕХОЛАМИНОВ И ПРОЦЕССОВ ПОЛ В РАЗВИТИИ ИБС ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Андижанский Государственный медицинский институт

ABOUT ROLE THE INFRINGEMENTS METABOLIZME CATECHOLAMININES AND PROCESSES OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN DEVELOPMENT ISCHEMIC HEART DISEASE BY FAMILIAL HYPERCHOLESTERINEMIA. The goal of the research was to study the infringements of metabolizmes catecholamines and processes of peroxide oxidation of lipids (POL) at the patients with familial hypercholesterinemia. The subjects of the study were 92 patients with familial hypercholesterinemia and 15 practically healthy individuals. The study condition sympatic-adrenal system (SAS) (increase excretions of catecholaminines: adrenaline (A), noradrenaline (NA), dopamine (DA), DOPA), total cholesterol, cholesterol of low - density lipoproteins cholesterol of high - density lipoproteins, triglycerides, processes of peroxide oxidation of lipids and monoamooxydase in plasma of blood . The study revealed that abnormalities activity of SAS patients with familial hypercholesterinemia. low activity monoamooxydase in plasma of blood and significantly higher level of POL, it was verified by increased level of malonic dialdehyde - final substance of peroxidation.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) - наследственное нарушение метаболизма липопротеинов, вызываемое мутациями гена рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), встречающееся в большинстве популяций с частотой 1:500, с аутосомно-доминантным типом наследования. СГХС - характеризуется выраженным повышением уровня холестерина (ХС) в плазме крови и развитием ИБС у гетерозиготных пациентов на 15-20 лет раньше, чем в среднем популяции (1-3). Однако некоторые семейные исследования показали, что развитие ИБС у пациентов с СГХС определяется не только уровнем липидов в крови, но и наличием ИБС у родственников, т.е. зависит от генетических факторов не связанных с обменом липидов [4,5]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что для понимания патогенеза ИБС необходимо дальнейшее изучение систем регуляции кровообращения, в частности симпато-адреналовой системы (САС) [6]. В метаболизме биогенных аминов ключевое значение имеет реакция их окислительного дезаминирования, катализируемая моноаминоксидазой (МАО), поэтому, определение активности МАО в сыворотке крови, получило широкое распространение в клиникоэкспериментальных исследованиях [7]. Известно, что при ИБС имеет место усиление процессов ПОЛ в биомембранах [8,9].

Целью исследования явилось изучение нарушения метаболизма катехоламинов и процессов перекисного окисления липидов при СГХС.

Материал и методы. Обследовано 92 человек с СГХС: 70 мужчин, 22 женщин в возрасте от 20 до 62 года (средний возраст $42,4 \pm 8,2$) года и 15 практически здоровых лиц: 10 мужчин и 5 женщин в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $35,4 \pm 4,7$ года). Клинический диагноз СГХС основывался на критериях MEDPED [10]. Исследуемых осматривали на наличие типичных симптомов СГХС - (липоидная дуга роговицы, ксантомы, ксантелазмы). Отмечали объективные признаки ИБС - наличие стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, положительный результат ЭКГ - пробы. В исследование не включались пациенты с

возможными причинами вторичных дислипидемий: приём лекарственных препаратов, механическая желтуха, нефротический синдром, сахарный диабет, болезни щитовидной железы. В период исследования пациенты не получали стационарное и амбулаторное лечение. 38 (41,3%) пациентов в течении 5-10 лет находились на диспансерном учёте. В зависимости от проявлений клинических признаков ИБС все обследуемые были рандомизированы на 3 группы: I - контрольная, здоровые; II - СГХС без признаков ИБС; III - СГХС с признаками ИБС. Из 92 человек с СГХС, включённых в обследование, у 36 (39,1%) клинические проявления ИБС не отмечались, у 56 (60,9%) отмечаются клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение общего ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов проводили биохимическими экспресс - анализаторами «Reflotron Plus» («Roche» Германия). Содержание ЛПНП, ЛПОНП рассчитывали по формуле А.Н. Климова. Исследовалась суточная экскреция с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА) флюориметрическим методом в модификации Э.Ш. Матлиной (1965). Определение продуктов ПОЛ в сыворотке крови производили по методу Б.В.Гаврилова (1987). Определение МАО в сыворотке крови проводили по методу А.И. Балаклеевского (1976). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика показателей липидного спектра крови исследуемых групп приведены в

таблице 1. В группе контроля уровень ОХС колебался в пределах 2,7-5,0 ммоль/л. В остальных группах уровень ОХС был в пределах от 5,3 до 12,8 ммоль/л. У 58 (63,0%) обследуемых уровень ОХС - 5,3 - 7,2 ммоль/л, 16- (17,4%) уровень 7,2 - 8,4 ммоль/л, 18 - (19,6%) - 8,4 - 12,8 ммоль/л. В контрольной группе, показатели фракции липидов были в пределах нормы. При изучении фракций липидов между показателями больных других групп достоверные различия не выявлены.

При изучении суточной экскреции КА, ДОФА наблюдаются следующие изменения (табл. 2). Во II-й группе отмечается статистически достоверное ($p<0,001$) повышение суточной экскреции адреналина (А) свободного на 24,4%, конъюгированного на 28,9 % и суммарного на 26,5% по отношению к контрольной группе. Экскреция свободного норадреналина (НА) увеличена на 12,1%, конъюгированного - на 16,8% и суммарного - на 14,4% по

отношению к группе контроля ($p<0,001$). Дофамин (ДА) свободный, конъюгированный, суммарный повышен на 8,5%; 10%; 9,3% соответственно по отношению к контролю ($p<0,05$). ДОФА на 4,5% увеличена по отношению к контрольной группе ($p<0,001$). В III - й группе отмечается понижение суточной экскреции катехоламинов, в частности; А свободного на 31,1%, конъюгированного на 23,7%, суммарного на 27,7% по отношению к контрольной группе ($p<0,001$). НА свободный, конъюгированный, суммарный уменьшен на 31,3%, 25,3%, 29,3% соответственно по сравнению со здоровыми ($p<0,001$). Происходит уменьшение экскреции ДА: свободного - на 51,1%. конъюгированного - 46,6%, суммарного - на 48,8% по отношению к контролю ($p<0,001$). ДОФА снижена на 22,0% по отношению к I -й группе ($p<0,001$).

Таблица 1

Некоторые клинические и биохимические показатели липидов и продуктов ПОЛ в сыворотке крови обследованных с СГХС и у здоровых

Показатели	Здоровые (n=15)	СГХС без ИБС (n=36)	СГХС без ИБС (n=56)
Сухожильные ксантомы, абс (%)	-	24(66)	42(75)
ОХС, ммоль/л	4,5±0,3	7,4±1,2*	8,13±1,3 ^А
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1	1,6±0,1*	1,8±0,1 ^А
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ±0,3	6,3±0,4*	6,9±0,4 ^А
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,0±0,1*	1,1±0,1 ^А
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,02	0,34±0,02*	0,36±0,02 ^А
ИА, ед	3.1±0,1	6.4±0,2*	6.7±0,2 ^А
МДА, нмоль/л	3.6±0,5	6,2±0.8*	7,8±0,7 ^А

Примечание: ОХС - общий холестерин; ТГ - триглицериды; ЛПВП - липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности; ИА - индекс атерогенности. МДА - малоновый диальдегид; * - различия по отношению к контрольной группе достоверны ($P<0,001$). ^А - различия по отношению к контрольной группе достоверны ($P<0,001$).

Таблица 2

Суточная экскреция катехоламинов и показатели активности моноаминоксидаз у здоровых и пациентов с СГХС

Группы	Катехоламины				МАО ед/экс.
	А мкг/сут	НА мкг/сут	ДА мкг/сут	ДОФА мкг/сут	
I -контр. (n=15)	св. 4,5±0,1 кон. 3,8±0,1 сум. 8,3±0,2	св. 9,9±0,1 кон. 8,7±0,1 сум. 18,8±0,2	св. 140,4±5,2 кон. 152,8±5,5 сум. 293,2±9,4	46,4±0,6	0,07±0,001
II (n=36)	св. 5,6±0,1 кон. 4,9±0,1 сум. 10,5±0,2	св. 11,1±0,1 кон. 10,4±0,1 сум. 21,5±0,4	св. 152,4±6,3 кон. 167,0±5,2 сум. 319,4±10,0	48,5±0,8	0,05±0,003
III (n=56)	св. 3,1±0,1 кон. 2,9±0,1 сум. 6,0±0,2	св. 6,8±0,1 кон. 6,5±0,1 сум. 13,3±0,2	св. 68,6±3,4 кон. 81,1 ±4,2 сум. 149,7±7,4	36,2±0,6	0,04±0,004
P1-2	P<0,001	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,001
P1-3	P0.001	P<0.001.	P<0,001	P<0,05	P<0,001
P2-3	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,05

При исследовании активности МАО при СГХС выявили достоверное снижение активности фермента во всех обследуемых группах по отношению к контрольной группе (табл. № 2). В группе контроля активность МАО составила $0,07 \pm 0,001$ ед/экс. Во II -й группе активность МАО составила $0,05 \pm 0,003$ ед/экс., что на 28,6% ниже контроля ($p < 0,001$). В III-й группе отмечается значительное понижение активности фермента на 42,9% по отношению к группе контроля и составила $0,04 \pm 0,004$ ед/экс. ($p < 0,001$).

Показатели ПОЛ во всех исследуемых группах достоверно отличались от таковых в контрольной группе. В контрольной группе, уровень малонового диальдегида (МДА)- вторичного продукта ПОЛ, колебался в пределах 2,1 - 4,4 нмоль/мл, в среднем $3,6 \pm 0,5$ нмоль/мл. Во II - й группе отмечается статистически достоверное повышение уровня МДА на 72,2% по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). В III - й группе отмечается повышение уровня МДА на 116,6 % по отношению показателям контроля ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таким образом, проблема функционального состояния САС у больных ИБС, её взаимосвязь с особенностями течения заболевания, формированием осложнений является предметом обсуждений. Одно из центральных мест сложном взаимодействии различных систем регуляции принадлежит САС, что связано с широчайшим спектром её эффектов (6). Активация САС, путём прямых трофических эффектов, сопровождается целым рядом структурных изменений, прежде всего в сосудистой стенке и миокарде. Структурные изменения в сосудах принимают непосредственное участие в формировании ишемии миокарда, инсульта и поражение других органов мишеней (11).

Активация САС оказывает влияние и на нарушение липидного обмена и при СГХС. В наших исследованиях дислипидемии, вызванные активацией САС, проявились снижением уровня антиатерогенных ЛПВП, который является одним из факторов развития ИБС.

Повышение активности САС на начальных этапах формирования ИБС при семейной гиперхолестеринемии может расцениваться как компенсаторное, обеспечивающее мобилизацию защитных сил организма, повышение энергоснабжения миокарда. Дальнейший рост напряжения активности САС направлен на мобилизацию внутренних резервов организма. Однако на одной из стадий этого процесса начинает проявляться катаболическая направленность эффектов САС, а дальнейшее повышение активности которой, становится одной из основных элементов формирования ИБС и её осложнений.

Одним из важных защитных механизмов от системного воздействия катехоламинов в нормальных условиях является, наступающее с возрастом, физиологическое снижение числа адренорецепторов или уменьшение их сродства к адренергическим агонистам. Возможно, при СГХС ещё не наступает

физиологическое снижение адренорецепторов, что может являться причиной повышения физиологической ответной реакции организма на повышение активности САС.

Результаты проведённых исследований показали, что при СГХС происходит умеренная активация САС, связанная с повышением экскреции катехоламинов: А, НА, ДОФА в 1,27; 1,14; 1,05 раза соответственно ($p < 0,001$), ДА в 1,09 раза ($p < 0,05$) по отношению к здоровым. Эти данные совпадают с данными Л.М. Доброджигинидзе, Н.А.Грацианского и соавт., А.И. Нестеровой (2000 г). В свою очередь при СГХС у пациентов с хроническими формами ИБС происходит равнозначное уменьшение суточной экскреции катехоламинов: А, НА, ДА в 1,38; 1,41; 1,96 раза соответственно ($p < 0,001$), ДОФА в 1,28 раза ($p < 0,05$) по отношению к контролю. У пациентов СГХС с наличием хронических форм ИБС угнетение активности САС проявляется понижением гормонального и медиаторного звена, также происходит понижение резервных возможностей за счёт уменьшения выделения ДОФА ($p < 0,05$) и дофамина ($p < 0,001$). Известно, что понижение уровня катехоламинов при сердечнососудистых заболеваниях может явиться предиктором развития аритмий, асистолий, угрозы внезапной смерти в стрессовых ситуациях [Н].

В настоящее время достоверно известно, что активация перекисных свободнорадикальных процессов лежит в основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов. Процессы ПОЛ обуславливают накопление окисленных ЛПНП, что приводит к нарушению микроциркуляции [12]. С этой точки зрения особенно интересным стало изучение процессов ПОЛ при СГХС, так как основным биохимическим показателем крови является повышение ЛПНП. Установлено, что при ИБС и атеросклерозе имеет место усиление ПОЛ. Интенсивность ПОЛ отражает степень метаболических расстройств в организме (8). Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении процессов ПОЛ при СГХС без ИБС в 1,72 раза ($p < 0,001$), а наиболее выраженная интенсификация процессов ПОЛ отмечается при хронических формах ИБС, превышающая показатели контроля в 2,16 раза ($p < 0,001$).

Как известно, в условиях перекисного окисления липидов ключевой фермент окисления биогенных аминов - МАО, может претерпевать существенную трансформацию каталитических свойств, вследствие которого понижается его активность к моноаминам (7). Нами была изучена активность МАО у здоровых и

пациентов СГХС с ИБС и без клинических проявлений ИБС. в ходе наблюдения выявлено, что функциональная активность МАО претерпевает значительные изменения в зависимости от степени проявления сердечнососудистой патологии. Так у пациентов СГХС без клинических форм ИБС отмечается понижение активности МАО в 1.4 раза ($p < 0,001$). А у пациентов СГХС с ХИБС отмечается наименьшая активность фермента, которая в 1,75 раз ($p < 0,001$) ниже показателей группы контроля, что подтверждает качественное нарушение её каталитических свойств.

Таким образом, полученные данные выявили, что развитию и прогрессированию ИБС при СГХС сопутствуют нарушения функционирования САС. Повышенный симпатический тонус ведёт к целому ряду метаболических, трофических и гемодинамических изменений, что сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф при СГХС. Результаты нами проведенных исследований, в какой-то степени, могут показать важную роль нарушений активности САС и процессов ПОЛ в развитии ИБС и её осложнений при СГХС.

Определение показателей липидного обмена, изучение состояния САС, активности МАО, процессов ПОЛ может дать дополнительную информацию для ранней диагностики ИБС и

атеросклероза у родственников с СГХС, оценки тяжести течения ИБС и атеросклероза при СГХС.

Выводы

Комплексное исследование лиц с СГХС без клинических проявлений ИБС показало повышение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 26,5%, 14,4%, 9,3%, 4,5% соответственно по отношению к здоровым, что говорит об активации гормонального звена САС, в связи с чем необходима её ранняя коррекция для профилактики развития ИБС. Комплексное исследование пациентов СГХС с хроническими формами ИБС выявило снижение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 27,7%, 29,3%, 48,8%, 22,0% соответственно по отношению к контрольной группе, говорящий о понижении активности гормонального, медиаторного звена и резервных возможностей САС.

У исследуемых с СГХС, отмечается значительное снижение активности МАО по отношению к здоровым, что свидетельствует об качественном изменении каталитических свойств фермента.

При СГХС происходит значительная интенсификация ПОЛ, возможно, способствующая развитию окислительного стресса, резкому снижению антиоксидантной защиты и раннему развитию ИБС.

Литература

1. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. Российский медицинский журнал 2000; 7: 14-18.
2. Goldstein J., Hobbs H., Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Fds. C. Scriver, A. Beaudet. W. Sly, D. Valle. New York: McGraw-Hill 2001; 2863-2913
3. Marks D., Thorogood M., Andrew H. et al. A review on the diagnosis natural history and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003; 168: 1-14
- Мешков А.Н., Стамбольский А.В., Никитина Л.Н. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10-15.
- 5- Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterinemia. Neth J Med 2001; 59: 184-195.
6. Хужамбердиев М.А., Боймирзаев М.И. Нарушение функции с им пато-адреналовой системы при крупно-очаговом инфаркте миокарда. Медицинский журнал Узбекистана 2001; 4: 26-28.
7. Хужамбердиев М.А., Боймирзаев М.И. О функциях аминоксидаз при атеросклерозе и ИБС. 1 конгресс кардиологов стран Центральной Азии: Сборник тезисов и докладов. Бишкек, 1993 г., с 249-250.
- g Хужамбердиев М.А. Активация процессов перекисного окисления липидов при хронической ишемической болезни сердца. Бюлл. эксп. биол. мед., 1985, т. 100, № 9, с 285-286.
- У Ланкин В.З., Виххерт А.М., Тихазе А.К. Роль перекисного окисления липидов в этиологии, патогенезе ' атеросклероза. Вопросы мед. химии 1989; 3: 18-24.
- World Health Organization. World Health Organization Human Genetics Programme Division of Noncommunicable Disease familial hypercholesterolaemia. Geneva: WHO 1998/WHO/HGN/FH/CONS/98.7.6-1
- 11 ■ Mangoni AA, Mircoli L, Gianattasio C et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. Hypertension 1997; 30: 1095-88.
12. Ланкин В.З., Виххерт А.М., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Вопросы мед. химии 1999; 4: 19-25.