УДК 577.121: [616.33-002.44+616.12-008.331.1

Бурмак Ю.Г.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОКСИГЕНАЗНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Данная работа является фрагментом НИР «Клинико-патогенетические особенности заболеваний внутренних органов с наличием синдрома взаимного отягощения, пути оптимизации лечения и профилактики», № гос. регистрации 0106U012115.

Вступление. Биологическая активность эйкозаноидов, многообразие их эффектов в отношении различных функциональных систем организма, их модуляторная, медиаторная функции были и остаются в фокусе внимания не только патофизиологов, но и клиницистов. Отметим, что, как и ранее, сегодня не угас интерес к метаболитам липоксигеназной ферментной системы - закономерно возникающие те или иные вопросы, по-видимому, обусловлены не только наличием у лейкотриенов локальных и системных модулирующих эффектов [4, 5, 7]. Имеются данные, которые свидетельствуют об активном влиянии лейкотриенов на образование супероксидных анионов, высвобождение лизосомальных ферментов [3], инициацию стимуляции выработки факторов активации тромбоцитов и связывания нейтрофилов [8], а также на непосредственное участие их в процессе воспаления. Необходимо отметить, что лейкотриены (ЛТ) рассматривают не только как медиаторы образования язвенно-эрозивных

повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и как медиаторы постоянного воспаления в периульцерозной зоне [1, 2, 9]. Можно думать, что уровень и характер динамики изменения биологически активных веществ являются одними из возможных индикаторов как течения, так и эффективности лечения воспалительного процесса. При этом, мы не исключали также и возможность влияния коморбидной патологии на качественные и количественные характеристики биологически активных веществ, в связи с чем и было предпринято настоящее исследование.

Целью исследования стало изучение содержания в плазме крови липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов В4 (ЛтВ4) и С4 (ЛтС4) – до лечения и в ранние сроки после проведения терапии у лиц коморбидной патологией - пептической язвой (ПЯ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сочетании с эссенциальной гипертензией (ЭГ).

Объект и методы исследования. Определение ЛтВ4 и С4 в плазме крови (радиоиммунный метод) было проведено 33 больным ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ II стадии (возраст от 38 до 49 лет, основная группа), а также 21 больному ПЯ ДПК аналогичной возрастной шкалы (группа сравнения) до начала лечения (протокол) и в сроках 2 и 4 недели от начала терапии; контрольными значениями стали показатели 20 практически здоровых лиц.

Математическая обработка проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof.

Результаты исследований и их обсуждение. Отметим, что у всех исследованных основной группы (больные ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ) по сравнению с практически здоровыми лицами отмечалось достоверное увеличение содержания ЛТ в плазме крови - уровень ЛтВ4 соответствовал

значению 217,1±22,9 пг/мл (в контроле - 53,2±11,4 пг/мл; $p<0,001$), а содержание ЛтС4 было увеличенным более, чем в 5 раз (211,1±24,7 пг/мл против 39,7±10,8 пг/мл в контроле; $p<0,001$). Больные группы сравнения (ПЯ ДПК) также, по сравнению с контролем, имели повышенное содержание ЛтВ4 в плазме крови – 215,2±24,7 пг/мл и ЛтС4 ($p<0,001$), - 191,5±27,5 пг/мл. Таким образом, до начала проведения курса терапии больные исследуемых групп по сравнению с контрольными показателями имели достоверно повышенное содержание ЛтВ4 и ЛтС4, при этом различия в показателях основной группы и группы сравнения выявлены не были.

Повторное исследование содержания ЛТ в плазме крови исследуемых больных, проведенное по окончанию двухнедельного курса лечения, выявило значимое их изменение. Так, у больных ПЯ ДПК отмечалось достоверное ($p<0,01$) снижение ЛтВ4 – практически в 2 раза - до 108,5±20,6 пг/мг, но, при этом, оно оставалось выше значений контрольной группы ($p<0,05$). В это же время у больных основной группы отмечалось снижение ($p>0,05$) содержания ЛтВ4 до 151,8±22,1 пг/мл, его значение оставалось существенно (практически в 3 раза; $p<0,001$) выше по сравнению с контролем и, по сравнению с больными ПЯ ДПК, имело тенденцию к увеличению. Динамика снижения ЛтС4 в основной группе (до 165,1±23,4 пг/мл) также была недостоверной, по сравнению с контролем уровень ЛтС4 оставался существенно высоким ($p<0,001$), а по сравнению с аналогичным показателем больных ПЯ ДПК, у которых отмечалось его двукратное ($p<0,05$) снижение (до 98,7±18,9 пг/мл), отмечалась тенденция к увеличению. Таким образом, после окончания основного курса лечения содержание ЛТ крови у больных обеих групп оставалось повышенным, при этом у лиц с коморбидной патологией уровень ЛТ был выше. Более длительное (до месяца) наблюдение за

исследуемыми больными позволило определить и детализировать дальнейшую динамику изменения содержания ЛТ в плазме крови.

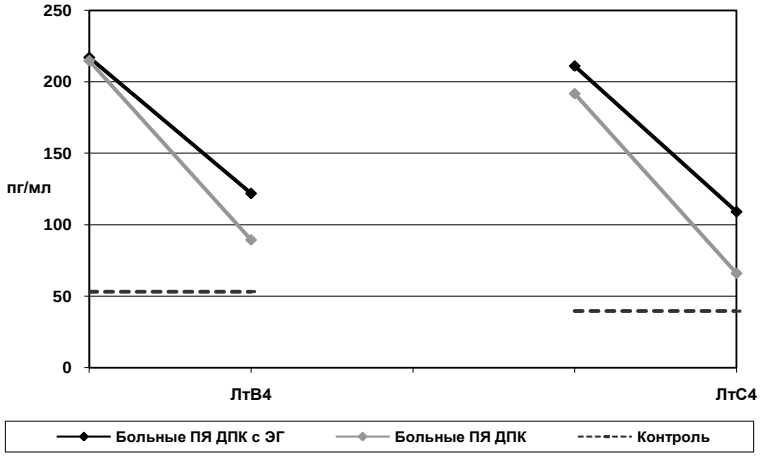

Рис. **Изменение показателей синтеза липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты в динамике лечения больных ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ**

Так, у больных основной группы наблюдалось снижение содержания ЛтВ4 - до 121,9±19,8 пг/мл и ЛтС4 - до 109,1±18,6 пг/мл, то есть по сравнению с исходными данными - в 1,78 та 1,93 раза соответственно ($p<0,01$ в обоих случаях). Отметим, что выявленная динамика снижения ЛтВ4 и ЛтС4 у у этих больных была менее значимой, нежели у больных ПЯ ДПК (до 89,5±19,4 пг/мл и 66,1±20,8 пг/мл, или в 2,4 и 2,9 раза соответственно; $p<0,001$ в обоих случаях). Необходимо также почеркнуть, что в отличие от больных группы сравнения, где в показателях ЛтВ4 и ЛтС4 достоверность различий по сравнению с контролем не определялась, у больных ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ эти показатели сохраняли более

высокие значения и достоверность различий с практически здоровими лицами ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

Выводы.

1. У больных ПЯ ДПК имеет место повышение синтеза ЛтВ4 и ЛтС4, содержание которых при сочетании ПЯ ДПК с ЭГ превышает контрольные более, чем в 4 и 5 раз соответственно ($p<0,001$).

2. В ранние сроки (2 недели) лечения больных коморбидной патологией снижение уровня ЛтВ4 и ЛтС4 не является достоверным, сохраняется повышенное (в 3 и 4 раза соответственно) их содержание (контроль; $p<0,001$) с тенденцией их увеличения по сравнению с больными ПЯ ДПК.

3. Через 4 недели от начала лечения у больных ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ констатирована достоверная динамика снижения содержания ЛтВ4 и ЛтС4 - в 1,7 и 1,9 раза соответственно ($p<0,001$), менее выраженная, чем у больных ПЯ (в 2,4 и 2,9 раза соответственно; $p<0,001$), их уровень остается выше значений группы контроля ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно) и сохраняется тенденция увеличения по сравнению с больными ПЯ ДПК.

Перспективы дальнейших исследований. Выявленные изменения содержания ЛТ у больных ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ предполагают проведение исследований в определении возможных механизмов индукции синтеза ЛТ, изучение особенностей клинического течения коморбидной патологии и поиск возможных путей коррекции выявленных нарушений.

Литература

1. Пасечников В.Д. Синтез лейкотриенов В4 и С4 в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни // Тер. архив.- 1991.- 2. -С. 16-18.

2. Пасечников В.Д. Синтез липоксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты и их роль в патогенезе воспаления слизистой оболочки желудка // Клин. мед.- 1991.- 9. -С. 69-72.
3. Рудаков И.А., Фролов Е.П., Сахарова О.П. Медиатор воспаления лейкотриен В4 // Патол. физиол. и эксперимент. терапия.- 1987.- 2.- С. 80-82.
4. Сагач В.Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Патол. физиол. и эксперимент. терапия.- 1986.- 1- С. 84-89.
5. Brenner B.M. The kidney.- USA: W.B.Saunders Company, 1996.- P. 754-788.
6. Increase gastric juice leucotriene B4, C4 and E4 concentrations in children with Helicobacter pylory concentrations colonization /E.Casirga, I.Coker, S.Hydogdu et al. // Turk J Pediatr.- 1999.-41: 35-339.
7. G2i3 regulates epithelial Na+ channels by activation phospholipase A2 and lipoxigenase pathways // |H.F.Cantiello, C.R.Patenande, J.Cadina et al. // J. Biol. Chem.- 1990.- 265.- P. 21624-21628.
8. Leucotrienes C4 and D4 stimulate human endotelial cells to synthesize platelet-activating factor and bing neutrofils / T.M.Mcinture, G.A.Zimmerman, S.M.Prescott et al.// Proc. Nat. Acad. USA.- Vol.83, N7.- P. 2204 -2208.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОКСИГЕНАЗНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Бурмак Ю.Г.

У больных пептической язвой (ПЯ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сочетании с эссенциальной гипертензией (ЭГ) II стадии (основная группа, 33 чел., возраст 33-48 лет), больных ПЯ ДПК (группа сравнения, 21 чел.) до лечения, через 2 и 4 недели от начала терапии определено содержание в плазме крови лейкотриенов (ЛТ) В4 (ЛтВ4) и С4 (ЛтС4) (радиоиммунный метод); группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. У больных основной группы выявлено повышение содержания ЛтВ4 и ЛтС4 - до 217,1±22,9 пг/мл и 211,1±24,7 пг/мл соответственно (контроль; $p<0,001$), с группой сравнения данные не различались. Через 2 недели уровни ЛтВ4 и ЛтС4 у больных обеих групп оставались достоверно повышенными, более значимо в основной группе (151,8±22,1 пг/мл и 165,1±23,4 пг/мл соответственно; $p<0,01$), где динамика их снижения не была достоверна, а содержание оставалось самым высоким. Через 4 недели отмечено снижение ЛтВ4 и ЛтС4 – до 121,9±19,8 пг/мл и 109,1±18,6 пг/мл соответственно ($p<0,001$), но менее значимое, чем в группе сравнения (89,5±19,4 пг/мл и 66,1±20,8 пг/мл соответственно; $p<0,001$), а значения ЛтВ4 и ЛтС4 были наиболее высокими (контроль; $p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

Выводы. У больных ПЯ ДПК имеет место повышение синтеза ЛтВ4 и ЛтС4, содержание которых при сочетании ПЯ ДПК с ЭГ превышает контрольные более, чем в 4 и 5 раз соответственно ($p<0,001$) В ранние сроки лечения (2 недели) больных коморбидной патологией снижение уровня ЛТ не является достоверным, сохраняется повышенное содержание ЛтВ4 и ЛтС4 – в 3 и 4 раза соответственно (контроль; $p<0,001$) с тенденцией их увеличения по сравнению с больными ПЯ ДПК. Через 4 недели от начала лечения у больных ПЯ ДПК в сочетании с ЭГ констатирована достоверная динамика снижения содержания ЛтВ4 и ЛтС4 - в 1,7 и 1,9 раза соответственно ($p<0,001$), менее выраженная, чем у

больных ПЯ (в 2,4 и 2,9 раза соответственно; p<0,001), их уровень остается выше значений группы контроля (p<0,01 и p<0,05 соответственно) и сохраняется тенденция увеличения по сравнению с больными ПЯ ДПК.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперсной кишки, эссенциальная гипертензия, лейкотриены.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМІКА ЗМІН ЛІПОКСИГЕНАЗНИХ МЕТАБОЛІТІВ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, СПОЛУЧЕНУ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Бурмак Ю.Г.

У хворих на больных пептичну виразку (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) у сполученні з ессенціальною гіпертензією (ЕГ) II стадии (основна група, 33 чол., вік 33-48 років), хворих на ПВ ДПК (група зіставлення, 21 чол.) до лікування, через 2 та 4 тижні від початку терапії визначали вміст у плазмі крові лейкотриєнів (ЛТ) В4 (ЛтВ4) і С4 (ЛтС4) (радіоімунний метод); групу контроля склали 20 практично здорових осіб. У хворих основної групи виявлено підвищення вмісту ЛтВ4 та ЛтС4 – до 217,1±22,9 пг/мл та 211,1±24,7 пг/мл у відповідно (контроль; p<0,001), із групою зіставлення дані не розрізнялись. Через 2 тижні рівні ЛтВ4 та ЛтС4 у хворих обох груп залишались вірогідно підвищеними, більш значно в основній групі (151,8±22,1 пг/мл и 165,1±23,4 пг/мл відповідно; p<0,01), де динаміка їх зниження не була достовірною, а вміст залишався самим високим. Через 4 тижня відмічено зниження ЛтВ4 та ЛтС4 - до 121,9±19,8 пг/мл и 109,1±18,6 пг/мл відповідно; p<0,01), але менш значне, ніж у групі зіставлення (89,5±19,4 пг/мл и 66,1±20,8 пг/мл соответственно; p<0,001) і рівні ЛтВ4 и ЛтС4 були найбільш високими (контроль; p<0,01 и p<0,05 відповідно).

Висновки. У хворих на ПВ ДПК має місце підвищення синтезу Лт В4 та ЛтС4, вміст которих при сполученні ПВ ДПК із ЕГ перевищує контрольні більше, ніж у 4 та 5 разів відповідно (p<0,001). У ранні строки (2 тижні) лікування хворих коморбідною патологією зниження рівню ЛТ не є вірогідним, зберігається підвищення вмісту ЛтВ4 и ЛтС4 – у 3 та 4 раза відповідно (контроль; p<0,001) із тенденцією їх підвищення порівняно із хворими на ПВ ДПК. Через 4 тижні від початку лікування у хворих на ПВ ДПК у сполученні із ЕГ констатовано вірогідну динамику зниження вмісту ЛтВ4 та ЛтС4 - у 1,7 и 1,9 рази відповідно (p<0,001), менш виразну, ніж у хворих на ПВ (в 2,4 и 2,9 рази відповідно; p<0,001), их рівень залишається вище значень групи контроля (p<0,01 и p<0,05 відповідно) і зберігається тенденція підвищення по відношенню до хворих на ПВ ДПК.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятипалої кишки, есенціальна гіпертензія, лейкотриєни.

SUMMARY

THE LIPOXYGENASE METABOLITIES OF ARAHIDONIC ACID CHANGE DYNAMICS IN TREATMENT OF PEPTIC DUODENAL ULCER PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Burmak Yu.G.

The study of maintenance in plasma of blood of lipoxygenase metabolites of arachidonic acid became **a research purpose**– leukotrienes (LT) of B4 (LtB4) and C4 (LtC4) – to treatment and in early terms after the leadthrough of therapy for patients comorbid pathology - peptic duodenal ulcer (PDU) in combination with essentialhypertension (EH).

Object and research methods. Determination of LtB4 and LtC4 in plasma of blood (radioimmune method) was conducted 33 patients a PDU in combination with EH of the II stage (age from 38-49 years, basic group), and also to 21 patient PDU analogical age-dependent scale (group of comparison) to

beginning of treatment (protocol) and in terms 2 and 4 weeks from the beginning of therapy; control values in research became by indexes 20 practically healthy persons.

Results of researches and their discussion. For the patients of basic group (PDU with EH) on comparison of control a group the reliable increase of maintenance of LT was marked in plasma of blood - the level of LtB4 corresponded 217,1±22,9 pg/ml (in control - 53,2±11,4 pg/ml; p<0,001), and maintenance of LtC4 was megascopic more, than in 5 times (211,1±24,7 pg/ml against 39,7±10,8 pg/ml; p<0,001). The patients of group of comparison (PDU) also, as compared to control, had enhancable maintenance of LtB4 in plasma of blood – 215,2±24,7 pg/ml and LtC4 - 191,5±27,5 pg/ml(r<0,001 in both cases). Thus, to beginning of treatment the patients of both probed groups as compared to control indexes had for certain enhanceable maintenance of LtB4 and LtC4 and reliable distinctions between the indexes of basic group and group of comparison exposed it was not noticed.The repeated research of maintenance of LT is in plasma of blood of the probed patients, conducted on completion of two-week course of treatment, exposed their meaningful change. For the patients of PDU the reliable (p<0,01) decline of LtC4 was marked – practically in 2 times - to 108,5±20,6 pg/mg and it was higher than values of control group (p<0,05). At this time for the patients of basic group the decline (p>0,05) of maintenance of LtB4 was marked to 151,8±22,1 pg/ml, his value remained substantially (practically in 3 times; r<0,001) higher not only as compared to control, but had a tendency to the increase as compared to the patients of PDU. A dynamics of decline of LtC4 in a basic group (to 165,1±23,4 pg/ml) also was not reliable, as compared to control the level of LtC4 remained substantially high (p<0,001), and as compared to the analogical index of patients with PDU, which had his double (r<0,05) decline (to 98,7±18,9 pg/ml), a tendency was marked to the increase. Thus, after completion of basic course of treatment

maintenance of LT of blood for the patients of both groups remained enhanceable, here at persons with comorbid pathology a level of LT was the highest. The analysis of the got data in 4 weeks from the beginning of treatment showed that the patients of basic group had a decline of LtB4 - to 121,9±19,8 pg/ml and LtC4 - to 109,1±18,6 pg/ml, that as compared to basic data - in 1,78 that 1,93 time accordingly ($p<0,01$ in both cases). We will mark that these patients had the exposed dynamics of decline of LtB4 and LtC4 less meaningful, than for the patients of group of comparison (to 89,5±19,4 pg/ml and 66,1±20,8 pg/ml, or in 2,4 and 2,9 time accordingly; $p<0,001$ in both cases). It is necessary toindicate also, that unlike patients with PU, wherever the indexes of LtB4 and LtC4 did not have as compared to control of reliable distinctions, for patients by comorbid pathology (PDUwith EH) they indexes were saved by more high values and authenticity of distinctions with practicallyhealthy persons ($p<0,01$ and $p<0,05$ accordingly).

Conclusion. For patients there is increase of synthesis of LtB4 and LtC4 takes place with PDU, maintenance of which at combination of PDU with EH exceeds control more, than in 4 and 5 times accordingly ($p<0,001$). In the early terms of treatment (2 weeks) of patients comorbid pathology a decline of level of LT is not reliable, enhancable maintenance of LtB4 and LtC4 is saved – in 3 and 4 times accordingly (control; $p<0,001$) with the tendency of their increase as compared to the patients of PDU. In 4 weeks from the beginning of treatment for the patients of PDU in combination with EH the reliable dynamics of decline of maintenance of LtB4 and LtC4 is established - in 1,7 and 1,9 time accordingly ($p<0,001$), less expressed, what for the patients of PDU (in 2,4 and 2,9 time accordingly; $p<0,001$), their level remains higher than values of control ($p<0,01$ and $p<0,05$ accordingly) group and the tendency of increase is saved as compared to the patients of PDU.

Key words: peptic duodenal ulcer, essential hypertension , leucotrienes.