

ные значения ДК для наличия и отсутствия начальной непролиферативной ДРП для каждого из приведенных диагностических критериев. Рассчитанный нами порог принятия решения для  $\alpha=\beta=5\%$  равен  $\pm 13$ .

3. Наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии ( $J=7,2$ ), а также стаж сахарного диабета ( $J=3,3$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сдобникова С. В. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С. В. Сдобникова, Н. К. Мазурина, Г. Е. Столяренко [и др.] // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 99-106.

2. Тронько М. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М. Д. Тронь-

ко, А. Д. Чернобров // Здоров'я України. — 2005. — № 18 (127). — С. 15.

3. Bresnick G. H. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy / G. H. Bresnick, D. B. Mukamel, J. C. Dickinson // Ophthalmology. — 2000. — Vol. 107, N 12. — P. 19-24.

4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 5. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96, N 6. — P. 746-751.

5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 5. — P. 786-806.

6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report

number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 5. — P. 823-833.

7. Fong D. S. Understanding the value of diabetic retinopathy screening / D. S. Fong, J. Gottlieb, F. L. Ferns III [et al.] // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 758-760.

8. Moss S. E. Factors associated with having eye examinations in person with diabetes / S. E. Moss, R. Klein, B. E. Klein // Arch. of Family Med. — 1995. — Vol. 4. — P. 529-534.

9. World Health Organization. Country and regional data. Prevalence of diabetes in the WHO European Region [Электронный ресурс]. — Режим доступа : WHO.int/diabetes/facts/world\_figures/en

10. World Health Organization. Diabetic eye disease / Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. — Geneva (Switzerland) : World Health Organization, 2006.

11. Kullback S. On Information and Sufficiency / S. Kullback, R. A. Leibler // Annals of Mathematical Statistics. — 1951. — Vol. 22. — P. 79-86.

УДК 616.12-009.72-074/.-076

Н. В. Костюшова

## ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ -SH І -S-S- ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Одеський державний медичний університет

Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до окиснювального стресу (ОС), вважається універсальним молекулярним механізмом розвитку багатьох захворювань [3; 9], у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС) [8]. У регуляції цих процесів важливу роль відіграють неферментативні окисно-відновні реакції сульфгідрильних (-SH) і дисульфідних (-S-S-) груп, які належать до компонентів тіол-дисульфідної системи (ТДС):  $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$  [9; 10; 12].

З порушенням рівноваги між відновленими (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних сполуках пов'язані зміна їх структурно-функціонального стану й окис-

нювальна модифікація [7; 9; 10; 12; 15], перекисне окиснення ліпідів мембран і дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ліпопротеїнових комплексах (ЛПК) тощо [1; 3; 6; 11; 13]. Сьогодні порушення метаболізму білкових і низькомолекулярних тіолових сполук, що містять -SH і -S-S- групи, розглядають як важливу ланку порушення окисно-відновного гомеостазу [3; 9; 12; 13; 15], у тому числі при серцево-судинних захворюваннях [11; 14]. Проте поки ще не знайдено відповідь щодо функціональної ролі власне -SH і -S-S- груп білкового і низькомолекулярного походження в розвитку оксидативного стресу при гострому коронарному синдромі (ГКС).

**Мета** дослідження — з'ясувати функціональну роль білкових і небілкових -SH і -S-S- груп

у розвитку оксидативного стресу при різних клінічних формах гострого коронарного синдрому.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 пацієнти (чоловіків — 86; жінок — 16 у віці від 28 до 65 років) із гострим коронарним синдромом, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіореанімації Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Одеса). Усіх хворих обстежували у період до 6–8 год від початку ангінозного нападу. Остаточний діагноз встановлювали на підставі даних клінічного, електрокардіографічного і біохімічного (визначення МВ-КФК, рівня кардіоспецифічного тропоніну I і міоглобіну) досліджень відповідно до



Європейських рекомендацій з діагностики і лікування ГКС [5]. Ретроспективний аналіз цих даних дозволив розподілити хворих на три групи з остаточно сформованим клінічним діагнозом: I група — 49 хворих на нестабільну стенокардію (НС), II група — 27 хворих на гострий інфаркт міокарда без зубця Q (ГІМ Q-) і III група — 26 хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q (ГІМ Q+). У дослідженні включено лише тих хворих, у яких клінічний наслідок захворювання був сприятливим. Для з'ясування референтних значень показників, що вивчаються, обстежена контрольна група, до якої увійшли 100 практично здорових добровольців і донорів крові (КГ донорів), у яких були відсутні клінічні, ЕКГ і лабораторні ознаки ІХС (чоловіків — 92 і жінок — 8 у віці від 20 до 65 років).

Вміст білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у сироватці крові (мкмоль/л) визначали методом зворотного амперометричного титрування [9] в модифікації [2]. За співвідношенням між вмістом відновлених (-SH) і окиснених (-S-S-) груп розраховували білковий і небілковий тіол-дисульфідні коефіцієнти (SH/SS коефіцієнт, абс.), значення яких відображають окисно-відновну рівновагу R-SH ↔ R-S-S-R у ТДС [9].

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові (мкмоль/л). Його визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК-активних продуктів [4]. Стабільність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК сироватки крові оцінювали за їх міцністю в ефірній пробі (міцність ЛПК) [6]. Міцність ЛПК виражали в умовних одиницях оптичної щільності — ДІ. Причому, що більша величина ДІ, тим меншою була міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК.

Унаслідок відповідності вибірок нормальному розподілу Гауса, порівняння вибірових

середніх величин ( $M \pm m$ ) проводили з використанням t-критерію Стьюдента з урахуванням рівня значущості відмінностей між показниками різних груп. За рівень статистичної значущості брали  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані, які наведено в табл. 1 і 2, свідчать, що при всіх клінічних формах ГКС у період до 6–8 год від початку ангінозного нападу зареєстрована однакова спрямованість порушення вмісту як білкових, так і небілкових -SH і -S-S- груп. Вона полягала у вірогідному зниженні вмісту білкових -SH груп, підви-

щенні рівня білкових -S-S- груп і, навпаки, у вірогідному підвищенні вмісту небілкових -SH груп і зниженні рівня небілкових -S-S- груп у хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+ порівняно з аналогічними показниками у КГ донорів. Про особливості порушення окисно-відновних R-SH ↔ R-S-S-R перетворень у білках і низькомолекулярних тіолах при різних клінічних формах ГКС свідчили показники білкового і небілкового SH/SS коефіцієнтів. Так, встановлено, що у хворих на НС ГІМ Q- і ГІМ Q+ білковий SH/SS коефіцієнт був вірогідно нижчим, ніж у КГ донорів, що обумовлено зниженням вмісту відновлених (-SH) і

Таблиця 1

**Вміст білкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), білковий SH/SS коефіцієнт (абс.) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому,  $M \pm m$**

| Група обстеження | n   | -SH        | -S-S-      | SH/SS     |
|------------------|-----|------------|------------|-----------|
| КГ донорів       | 100 | 581,0±4,0  | 129,0±3,0  | 4,58±0,11 |
| НС               | 49  | 481,0±18,4 | 165,0±7,0  | 2,97±0,15 |
| $P_1$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |
| ГІМ Q-           | 27  | 334,0±10,1 | 256,0±10,9 | 1,33±0,06 |
| $P_1$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |
| $P_2$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |
| ГІМ Q+           | 26  | 255,0±17,3 | 386,0±21,7 | 0,68±0,06 |
| $P_1$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |
| $P_2$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |
| $P_3$            |     | <0,05      | <0,05      | <0,05     |

*Примітка.* У табл. 1–3:  $P_1$  — вірогідність відмінностей порівняно з КГ донорів;  $P_2$  — вірогідність відмінностей порівняно з НС;  $P_3$  — вірогідність відмінностей порівняно з ГІМ Q-.

Таблиця 2

**Вміст небілкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), небілковий SH/SS коефіцієнт (абс.) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому,  $M \pm m$**

| Обстежувані | n   | -SH       | -S-S-    | SH/SS         |
|-------------|-----|-----------|----------|---------------|
| КГ донорів  | 100 | 0,38±0,01 | 45,3±1,2 | 0,0100±0,0003 |
| НС          | 49  | 4,4±1,1   | 39,8±1,3 | 0,11±0,03     |
| $P_1$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |
| ГІМ Q-      | 27  | 18,2±0,8  | 35,1±1,0 | 0,52±0,03     |
| $P_1$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |
| $P_2$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |
| ГІМ Q+      | 26  | 37,0±2,6  | 27,1±1,7 | 1,41±0,14     |
| $P_1$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |
| $P_2$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |
| $P_3$       |     | <0,05     | <0,05    | <0,05         |



підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у білках. Поряд із цим, у хворих на НС ГІМ Q- і ГІМ Q+ небілковий SH/SS коефіцієнт був вірогідно вищим, ніж у КГ донорів, що обумовлено підвищенням вмісту відновлених (-SH) і зниженням рівня окиснених (-S-S-) груп у низькомолекулярних тіолах. Проте порівняно із хворими на НС і ГІМ Q-, у всіх пацієнтів на ГІМ Q+ спостерігалася «інверсія» як білкового, так і небілкового SH/SS коефіцієнтів, тобто зміна співвідношення між вмістом відновлених (SH) і окиснених (-S-S-) груп на протилежне. Це обумовлено занадто різким зниженням вмісту відновлених (-SH) і підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у білках, і навпаки, підвищенням рівня відновлених (-SH) і зниженням вмісту окиснених (-S-S-) груп у низькомолекулярних тіолах. Тому білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти у хворих на ГІМ Q+ були відповідно нижче 1 і вище 1. Важливо зазначити, що у хворих на НС і ГІМ Q- білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти, навпаки, завжди були відповідно вище 1 і нижче 1.

Поряд із порушенням вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+ встановлено вірогідне підвищення рівня МДА, а також ослаблення міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК порівняно з аналогічними показниками КГ донорів (табл. 3). Причому аналіз даних дозволив встановити, що рівень зазначених вище порушень функціонального стану білкових і небілкових -SH і -S-S- груп, рівня МДА і міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК вірогідно збільшується залежно від клінічної форми ГКС: НС → ГІМ Q- → ГІМ Q+.

При обговоренні результатів, перш за все, необхідно зупинитися на даних, отриманих при обстеженні КГ донорів. Так, закономірності функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у сироватці крові КГ

донорів можна пояснити структурними властивостями атома сірки в білках і низькомолекулярних тіолах (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну та ін.), незначною «міграцією» низькомолекулярних тіолів із клітин у периферичну кров, де вони утворюють змішані дисульфіди з білками (R-S-S-P) і дисульфіди низької молекулярної маси (R-S-S-R) [7; 9–15]. На підставі даних літератури й одержаних нами результатів можна зробити висновок, що в сироватці крові КГ донорів наявне збалансоване функціонування про- й антиоксидантних систем. Про це свідчать стабільна рівновага у системі R-SH ↔ R-S-S-R, фізіологічний рівень вмісту МДА та міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК. Такі результати збігаються з даними інших авторів [6; 9], тому їх значення взято за референтні величини.

Розбалансування окисно-відновних R-SH ↔ R-S-S-R перетворень у білках і низькомолекулярних тіолах у хворих взагалі може бути обумовлено ерозією і розривом атеросклеротичної бляшки; тромбозом коронарних артерій і мікроемболією, а також коронарною вазоконстрикцією та інфарктом міокарда, які є спільною патофізіологічною основою практично усіх клінічних форм при загостренні ІХС [8].

Участь -SH і -S-S- груп у розвитку порушень окисно-відновного стану у хворих підтверджується таким. Встановлено [11; 14], що підвищення вмісту низькомолекулярних тіолів, які містять -SH групи, сприяє зростанню рівня МДА, гідропероксидів, зменшенню частки поліненасичених жирних кислот у ліпідах, утворенню дисульфідних похідних білків і виснаженню антиоксидантних систем. Причому прооксидантні властивості цих сполук пов'язані з відновними властивостями -SH групи і, зокрема, з її здатністю підтримувати іони перехідних металів у відновленому стані, завдяки чому вони перетворюють-

ся на джерело електронів при утворенні активних форм кисню [13; 15].

Ослаблення ліпід-білкових зв'язків у ЛПК сироваток крові хворих може бути обумовлено порушенням реакційної здатності -SH і -S-S- груп білків (апопротеїнів) у цих комплексах [9]. Не виключено також, що дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ЛПК, обумовлена окисною модифікацією не лише білкової, а і ліпідної частини комплексів за рахунок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, на що вказує різке підвищення рівня МДА у крові хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+. Тому якщо розглядати ЛПК крові як модель структури ліпопротеїнів клітинних мембран, то процес дестабілізації ліпід-білкових зв'язків у ЛПК є важливою ланкою перекисного окиснення мембран і підвищення мембранної проникності у хворих на ГКС. За таких умов у мембранах клітин і міжклітинному просторі можуть нагромаджуватися ліпопротеї-

Таблиця 3  
Вміст МДА (мкмоль/л) і міцність ліпід-білкових зв'язків у ліпопротеїнових комплексах (ДІ) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому,  $M \pm m$

| Група обстеження | n   | МДА      | Міцність ЛПК <sup>1</sup> |
|------------------|-----|----------|---------------------------|
| КГ донорів       | 100 | 4,4±0,2  | 59,0±2,5                  |
| НС               | 49  | 9,0±0,5  | 141,0±4,0                 |
| P <sub>1</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |
| ГІМ Q-           | 27  | 14,5±1,0 | 178,0±7,3                 |
| P <sub>1</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |
| P <sub>2</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |
| ГІМ Q+           | 26  | 26,5±0,9 | 208,0±6,2                 |
| P <sub>1</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |
| P <sub>2</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |
| P <sub>3</sub>   |     | <0,05    | <0,05                     |

Примітка. <sup>1</sup> — міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК визначали за величиною екстинції і виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ДІ); що вищим був показник ДІ, тим меншою була міцність ЛПК.



ни низької і дуже низької щільності, зменшуватися продукція сірковмісних глікозаміногліканів [11; 13]. Як вказують автори, це призводить до зниження еластичності стінки судини, активізації процесів проліферації гладком'язових клітин, що відіграє важливу роль у розвитку атеротромбозу. Крім того, згідно з даними, що наведені в роботі [1], найважливіші зміни в мембранних структурах при перекисному окисненні ліпідів обумовлені дією перекисного окиснення на мембранні білки й окисненням тіолових сполук і SH- груп мембранних білків. Як вказує автор, ці процеси ініціюють розвиток неферментативної реакції SH- груп із вільними радикалами ліпідів, унаслідок чого утворюються сульфгідрильні радикали, дисульфіди або похідні сульфонові кислоти, які характеризуються сильними окиснювальними властивостями. З урахуванням даних, наведених вище, ми вважаємо, що порушення функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп при загостренні ІХС може призводити до радикальної перебудови режимів життєдіяльності клітин, порушення інтенсивності метаболізму, активації та інактивації багатьох біологічно активних речовин і, тим самим, впливати на ті біохімічні та фізіологічні процеси, які залежать від їх функціонального стану.

Отримані результати наочно демонструють, що в розвитку розладів компенсаторних можливостей систем детоксикації й антиоксидантного захисту при різних клінічних формах ГКС важливу роль відіграють порушення співвідношення між відновленими (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних тіолах, інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів і дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ЛПК. Тому, з урахуванням патофізіологічної основи і клінічних проявів ГКС, значення одержаних показників можна розглядати як лабораторні критерії компен-

сованого порушення окисно-відновного гомеостазу при НС, оксидативного стресу — при ГІМ Q- і оксидативного дистресу — при ГІМ Q+.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Роль нарушенный липидного слоя в развитии патологических процессов / Ю. А. Владимиров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1998. — № 4. — С. 7-17.

2. Влияние гликопротеинов антигена ВИЧ и морфина на сопутствующую реакцию высвобождения Ag<sup>+</sup>-чувствительных SH-содержащих небелковых соединений при взаимодействии «антиген-антитело» / В. В. Костюшов, О. Л. Тымчишин, С. Л. Кутковец [и др.] // Украинский биохимический журнал. — 2002. — Т. 74, № 1. — С. 62-70.

3. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 131-150.

4. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. — М. : Питер, 2003. — 376 с.

5. Долженко М. Н. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома / М. Н. Долженко // Український медичний вісник Therapia. — 2006. — № 2 (02). — С. 5-12.

6. Запорожан В. Н. Клиническое значение показателей тиол-дисульфидной системы при ВИЧ-инфекции / В. Н. Запорожан, И. И. Бокал, В. В. Костюшов // Журнал академии медицинских наук Украины. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 175-187.

7. Кулинский В. И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатион-трансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, вып. 3. — С. 255-277.

8. Системний характер порушень метаболізму, активності запалення, оксидантного стресу та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / В. В. Братусь, Т. В. Талаєва, В. В. Амброскіна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 3. — С. 8-18.

9. Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. — СПб. : МАПО, 1996. — 33 с.

10. Торчинский Ю. М. Сера в белках / Ю. М. Торчинский. — М. : Наука, 1977. — 303 с.

11. Шевченко О. П. Гомоцистеин / О. П. Шевченко, Г. А. Олефиренко, Н. В. Червякова. — М. : Реафарм, 2002. — 48 с.

12. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control / J. P. Jones, Y. M. Go, C. L. Anderson [et al.] // FASEB Journal. — 2004. — Vol. 18, N 11. — P. 1246-1248.

13. Hua Long L. Oxidation and generation of hydrogen peroxide by thiol compounds in commonly used cell culture media / L. Hua Long, B. Halliwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 286, N 5. — P. 991-994.

14. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N. Loreau [et al.] // Lab. Invest. — 2001. — Vol. 81, N 5. — P. 645-672.

15. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other amino thiols in plasma comprise the redox thiol status — a possible element of the extracellular antioxidant defense system / P. M. Ueland, M. A. Mansoor, A. B. Guttormsen [et al.] // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126, N 4 (Suppl.). — P. 1281-1284.

