

## ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Відома велика кількість захворювань, пов'язаних з обміном речовин (хвороб метаболізму), їх спричиняє специфічне його порушення. До таких захворювань належить порушення обміну пуринових речовин. Значення пуринових основ у метаболізмі велике, оскільки вони є частиною пуринових нуклеотидів, що утворюють нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК). Пуринові нуклеотиди також є частиною макроергічних сполук (АТФ, АДФ) і деяких регуляторних коферментів (цАМФ, цГМФ та ін). Нормальний перебіг пуринового обміну лежить в основі оптимального рівня оновлення нуклеїнових кислот та білків, стабільності енергетичного метаболізму. Порушення синтезу пуринових нуклеотидів призводить до зниження росту тканин. Сечова кислота (СК) – кінцевий продукт обміну пуринових речовин. Рівень СК, що утворюється під час гіпоксантин-ксантиноксидазної реакції, є маркером активності вільнорадикальних процесів – ендотоксикації, які запускають пошкоджувальні процеси в судинах та міокарді. Таким чином, сечова кислота – головний дериват пуринового обміну і важливий медіатор катаболічних процесів при стресі та серцево-судинній патології. Більшість досліджень підтвердила роль сечової кислоти як фактора ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Фактично СК є більш сильним предиктором результатів розпаду пуринових речовин, ніж фракція викиду або споживання кисню. Сечова кислота може викликати адгезію та агрегацію тромбоцитів. Це породило гіпотезу про те, що гіперурикемія підвищує ризик виникнення коронарного тромбозу. Передбачають, що збільшення СК відображає пошкодження ендотелію. Важливим механізмом швидкого прогресування хронічної серцевої недостатності в пацієнтів похилого віку, які перенесли інфаркт міокарда, є системна активація апоптозу – програмованої клітинної загибелі. Виявлено кореляцію високих значень індексу апоптозу з тяжкістю перебігу хронічної серцевої недостатності. Корекція пуринового обміну повинна діяти як корекція ендотоксикозу та апоптозу. Цікавим є той факт, що застосування пентоксифіліну, коректора пуринового метаболізму, в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю покращує скоротливу функцію лівого шлуночка та прогноз хворих. Метою даної роботи було визначити, що корекція пуринового обміну діє як корекція етіологічних факторів – ендотоксикозу та апоптозу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** пуриновий метаболізм, ішемічна хвороба серця, пентоксифілін, апоптоз, сечова кислота.

ВСТУП. Порушення обміну речовин – це порушення будь-яких хімічних процесів, що становлять обмін речовин в організмі. Відома велика кількість захворювань, пов'язаних з обміном речовин (хвороб метаболізму), причиною яких слугує його порушення [1]. Одним із таких захворювань є порушення обміну пуринових речовин. До пуринових основ, які містяться в тканинах людського організму, належать аденін (6-амінопурин), гуанін (2-аміно-6-оксипурин), гіпоксантин (6-оксипурин). Значення пуринових основ у метаболізмі велике, оскільки вони є частиною пуринових нуклеотидів, що утворюють нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК). Пуринові нуклеотиди також є частиною макроергічних сполук (АТФ, АДФ) і деяких регуляторних коферментів

(цАМФ, цГМФ та ін). Гіпоксантин утворюється при розпаді нуклеїнових кислот у тканинах людини, окиснюється в ксантин, а потім у сечову кислоту (СК). Нормальний перебіг пуринового обміну лежить в основі оптимального рівня оновлення нуклеїнових кислот та білків, стабільності енергетичного метаболізму. Порушення синтезу пуринових нуклеотидів призводить до зниження росту тканин. При порушенні розпаду пуринових нуклеотидів накопичуються продукти їх метаболізму, перш за все сечова кислота. Сечова кислота – кінцевий продукт обміну пуринових речовин, джерелом яких є ендогенні та харчові нуклеотиди [2]. Збільшення ендогенного синтезу СК зумовлене ферментативними порушеннями метаболізму: подагра. Синтез сечової кислоти посилюється внаслідок посиленого розпаду

© Б. Ф. Яковлев, 2015.

клітин тканин, приймання деяких лікарських препаратів (аскорбінової кислоти, барбітуратів, саліцилатів, цитостатиків, кортикостероїдів та ін). Рівень СК, що утворюється під час гіпоксантин-ксантинооксидазної реакції, є маркером активності вільнорадикальних процесів, які запускають пошкоджувальні процеси в судинах та міокарді [7]. В зонах ішемії ксантиндегідрогеназа трансформується у ксантинооксидазу, під впливом якої при перетворенні гіпоксантину в ксантин утворюється супероксид  $O_2^-$  – високореактивний кисневий радикал, що значно активує пероксидне та гідрогенпероксидне окиснення ліпідів [1, 2]. Таким чином, високі рівні СК при серцево-судинній патології зумовлюють порушення функції ендотелію судин, реологічні показники крові, властивості імуніцитів, а також патологію всіх 3-х ланок гемостазу: тромбогенної, коагуляційної та фібринолітичної [8, 11]. Отже, СК є головним дериватом пуринового обміну та важливим медіатором катаболічних процесів при стресі та серцево-судинній патології.

Більшість досліджень підтвердила роль сечової кислоти як фактора ризику виникнення серцево-судинних захворювань [10, 12]. Gertler та ін. ще в 1951 р. повідомили про зв'язок між СК та інфарктом міокарда. Проведені великі епідеміологічні дослідження підтвердили позитивний зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти і ризиком виникнення коронарних захворювань [9, 13]. Було встановлено, що СК є найсильнішим предиктором не тільки виживання, але і частоти госпіталізацій, а також більш сильним предиктором результатів розпаду пуринових речовин, ніж фракція викиду або споживання кисню. Сечова кислота може викликати адгезію та агрегацію тромбоцитів. Це породило гіпотезу про те, що гіперурикемія підвищує ризик виникнення коронарного тромбозу [9].

Важливим механізмом швидкого прогресування хронічної серцевої недостатності в пацієнтів похилого віку є системна активація апоптозу – програмованої клітинної загибелі, що відіграє в нормі важливу роль у перебізі природних фізіологічних процесів, при патології активація внаслідок надмірної загибелі спеціалізованих клітин формує розвиток органної недостатності [3]. В експериментальних та клінічних дослідженнях показано, що активація апоптозу має велике значення в патогенезі серцевої недостатності при різній патології міокарда. Виявлено кореляцію високих значень індексу апоптозу з тяжкістю перебігу хронічної серцевої недостатності [4].

Цікавим є той факт, що застосування пентоксифіліну в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю покращує скоротливу функцію лівого шлуночка та прогноз хворих. Препарати,

що підвищують рівень внутрішньоклітинного циклічного АМФ та ГМФ (пентоксифілін), як відзначено, достовірно збільшують фракції викиду (з 26,8 до 38,7 %,  $p < 0,04$ ) і зменшують клінічні симптоми серцевої недостатності [14].

Метою даної роботи було визначити, що корекція пуринового обміну діє як корекція етіологічних факторів – ендотоксикозу та апоптозу.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліджено 60 зразків крові від хворих похилого віку (60–74 роки) на ішемічну хворобу серця (ІХС): стабільна стенокардія напруги, ІІ ФК, атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність ІІ А-Б ст., які проходили лікування в Інституті геронтології НАМНУ (стандартна терапія – селективні  $\beta$ -блокатори, ацетилсаліцилова кислота, нітроти за потребою), частина пацієнтів додатково приймала препарат “Пентоксифілін” (Латрен, Юрія-Фарм) у вигляді 10 інфузій по 200 мл [5]. На обстеженні в Інституті кардіології імені Стражеска перебувало 29 осіб з ІХС: стабільна стенокардія напруги, ІІ, ІІІ ФК, дифузний кардіосклероз [6], серцева недостатність ІІ А ст., серед них 40 % чоловіків, 60 % жінок 1926–1948 року народження. Контрольну групу склали 30 пацієнтів з ІХС (тільки стандартна терапія), які проходили лікування в стаціонарі, того ж віку та 37 донорів.

Ефективність пентоксифіліну (400 мг/добу) було вивчено в 6-місячному подвійному сліпому контрольованому дослідженні у 44 хворих із серцевою недостатністю. Рівень СК визначали у плазмі крові за допомогою тест-наборів фірми “Sentinel CH” (Італія) на біохімічному аналізаторі Metrolab 1600-DR (Аргентина). Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA (“Біола”, Росія) турбодиметричним методом. Також у крові визначали рівень спонтанного та індукованого апоптозу. Стан клітин організму оцінювали за показниками індексу індукції апоптозу та змінами мітохондріального мембранного потенціалу мононуклеарних клітин крові. Для визначення рівня апоптозу анексиним методом та вивчення мембранного потенціалу мітохондрій виділяли мононуклеарні клітини крові хворих на градієнті щільності фікол-урографін ( $d=1,077$ ). Дослідження рівня апоптозу анексиним методом проводили на проточному цитометрі PAS (“Partec”, Німеччина) з використанням набору для визначення апоптозу Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit I (“BD Bioscience Pharmingen”, США). Зміни мембранного потенціалу мітохондрій визначали за загальноприйнятною методикою [4] з родаміном 123 (“Fluka”).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У хворих похилого віку на ІХС відзначено підвищення біохімічного маркера ендотоксикозу: СК (табл. 1). Після дії пуринового активатора метаболізму – пентоксифіліну досліджені показники стали кращими порівняно з контрольною групою.

Основну роль у порушенні стану тромбоцитарної ланки гемостазу та активації внутрішньосудинного тромбоутворення відіграють тромбоцити, агрегаційна активність і чутливість до прокоагулянтів, які мають суттєвий вплив на стан кровотоку у великих судинах і на рівні мікроциркуляторного русла. Тромбоцитарні агрегати в мікросудинах практично не піддаються зворотному розвитку, що призводить до погіршення капілярного кровотоку за рахунок зменшення кількості капілярів, які функціонують, що збільшує радіус дифузії і подальшої активації внутрішньосудинної коагуляції. У результаті проведеного дослідження виявлено, що під впливом пентоксифіліну достовірно знижувався рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Досліджено сумарний показник розвитку серцево-судинної патології – апоптоз клітин серцево-судинної системи (табл. 2). Хронічна ішемія перебуває в причинно-наслідковому зв'язку з активацією апоптозу як основного механізму розвитку і прогресування серцевої недостатності в даній категорії пацієнтів. Ви-

вчено рівень апоптозу мононуклеарів – серцево-судинних клітин у хворих, які перенесли інфаркт міокарда із розвитком або без систолічної дисфункції міокарда. Апоптоз при ІХС був значно вищим, ніж у пацієнтів зі збереженою функцією лівого шлуночка. Отримані дані підтверджують важливу роль апоптозу у розвитку скорочувальної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС з інфарктом міокарда в анамнезі й наявністю системних передумов до його активації у даній категорії пацієнтів (рис.).

Лікування покращує мітохондріальний потенціал (стан мембран), порушений при ІХС (табл. 3).

**ВИСНОВКИ.** 1. Корекція пуринового метаболізму призводить до відновлення етіологічних факторів серцево-судинних захворювань – ендотоксикозу та апоптозу за рахунок зменшення сечової кислоти і стану судин за рахунок зниження агрегації тромбоцитів.

2. Зниження індексу індукції апоптозу при визначенні мембранного потенціалу мітохондрій свідчить про те, що клітинний резерв збільшується за рахунок підвищення мембранного потенціалу мітохондрій, що призводить до ефективного енергоутворення.

3. Лікування пентоксифіліном відбувається не тільки за рахунок внесення активної речови-

Таблиця 1 – Зміни сечової кислоти у хворих при лікуванні пентоксифіліном

№ з/п	Група дослідження		Група контролю	
	СК до лікування, ммоль/л	СК після лікування, ммоль/л	СК до лікування, ммоль/л	СК після лікування, ммоль/л
n	44	44	30	30
M±m	366,09±120	312,32±106	244,5±99	254,98±101
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. Тут і в наступних таблицях:

n – кількість обстежуваних.

Таблиця 2 – Динаміка рівня агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на ІХС, старших 60 років, на фоні лікування пентоксифіліном

Показник	Пентоксифілін	
	до лікування	після лікування
n	44	44
Спонтанна агрегація, %	3,4±0,3	2,1±0,2*
Адреналін-індукований, %	43,1±19,4	23,8±12,7*
АДФ-індукована, %	47,1±15,5	26,3±11,9*

Примітка.

\* – p<0,05 порівняно з показниками до терапії.

Таблиця 3 – Показники клітинної загибелі за результатами дослідження змін мітохондріального мембранного потенціалу

Показник	Апоптоз спонтанний, %	Апоптоз індукований, %	Індекс індукції апоптозу, ум. од.	Некроз, %
n	44	44	44	44
До лікування	14,18	13,14	1,105	0,67
Після лікування	12,48	12,54	1,005	0,59
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

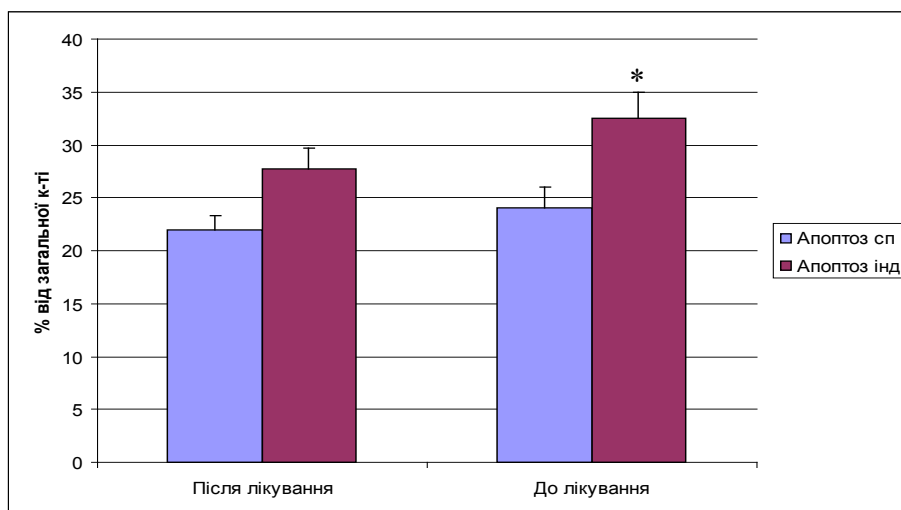


Рис. Рівень апоптичних клітин крові хворих похилого віку на ІХС, які отримували лікування з використанням пентоксифіліну (\* – вірогідна відмінність,  $p < 0,05$ ).

ни, а й за рахунок зниження навантаження на відновні системи організму, що, у свою чергу, дає гарні прогнози щодо одужання без загрози розвитку побічних ефектів, тому що при цьому покращується клітинний резерв.

4. Результати, отримані під час дослідження апоптозу мононуклеарних клітин крові до та після лікування, свідчать про позитивний вплив лікування з використанням пентоксифіліну – модулятора пуринових нуклеотидів, що полягав у зниженні рівня як спонтанного, так і індукованого апоптозу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров О. В. Метаболический синдром / О. В. Александров, С. П. Григорьев // Рос. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 50–55.
2. Дроздов В. М. Обмін сечової кислоти у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом : Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В. М. Дроздов. – М., 1999.
3. Апоптический индекс мононуклеарных клеток крови у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / К. М. Игрунова, О. И. Корчинская, М. М. Моторная, Т. И. Степачева // Inter. J. on immunorehabilitation. – Физиология и патология иммунной системы. – М., 2003. – **5**, № 2. – С. 259.
4. Ігрунова К. М. Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної системи / К. М. Ігрунова, М. М. Моторна, Т. І. Степачова // Сучасні уявлення про причини виникнення, механізми розвитку та методи запобігання раптової смерті : матеріали конф. – Краснодар, 2003. – С. 23.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛАТРЕН (LATREN). – <http://latren.com.ua/instruk.htm>.
6. Лишневская В. Ю. Внутрисосудистое воспаление и ишемия миокарда у больных ИБС пожилого возраста / В. Ю. Лишневская // Проблемы старения и долголетия. – 2003. – № 4. – С. 379–387.
7. Целуйко В. И. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности / В. И. Целуйко, Н. А. Кравченко // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 4. – С. 70–76.
8. Alderman M. H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M. H. Alderman // Current Hypertension Reports. – 2001. – **3**. – P. 184–189.
9. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J. S. Gottdiener, A. M. Arnold, G. P. Aurigemma [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – **35**. – P. 1628–1637.
10. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease / S. Goya Wannamethee // Current Hypertension Reports. – 2001. – **3**. – P. 190–196.
11. Luscher T. F. Endothelial dysfunction as therapeutic target / T. F. Luscher // Eur. Heart J. – 2004. – Suppl D. – P. D20–D25.
12. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality The NHANES 1 Epidemiologic Followup Study 1971–1992 / J. Fang, M. N. Alderman // JAMA. – 2000. – **283**. – P. 2404–2410.
13. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / L. V. Franse, M. Pahor, M. DiBari [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – **18**. – P. 1149–1154.
14. (2012 Jan 18) "Pentoxifylline for intermittent claudication". Cochrane Database Syst Rev (1). DOI:10.1002/14651858.CD005262.pub2. PMID 22258961.

## ЛЕЧЕНИЕ ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

### Резюме

Известно большое количество заболеваний, связанных с обменом веществ (болезней метаболизма), причиной их служит специфическое его нарушение. К таким заболеваниям относят нарушение обмена пуриновых веществ. Значение пуриновых основ в метаболизме большое, так как они являются частью пуриновых нуклеотидов, образующих нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Пуриновые нуклеотиды также являются частью макроэргических соединений (АТФ, АДФ) и некоторых регуляторных кофакторов (цАМФ, цГМФ и др.). Нормальное протекание пуринового обмена лежит в основе оптимального уровня обновления нуклеиновых кислот и белков, стабильности энергетического метаболизма. Нарушение синтеза пуриновых нуклеотидов приводит к снижению роста тканей. Мочевая кислота (МК) – конечный продукт обмена пуриновых веществ. Уровень МК, который образуется во время гипоксантин-ксантиноксидазной реакции, является маркером активности свободнорадикальных процессов – эндотоксикации, которые запускают повреждающие процессы в сосудах и миокарде. Таким образом, мочевая кислота – главный дериват пуринового обмена и важный медиатор катаболических процессов при стрессе и сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований подтвердило роль мочевой кислоты как фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Фактически МК является более сильным предиктором результатов распада пуриновых веществ, чем фракция выброса или утилизации кислорода. Мочевая кислота может вызвать адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это родило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск возникновения коронарного тромбоза. Предполагают, что увеличение МК отображает повреждение эндотелия. Важным механизмом быстрого прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста, которые перенесли инфаркт миокарда, является системная активация апоптоза – запрограммированной клеточной гибели. Выявлена корреляция высоких значений индекса апоптоза с тяжестью протекания хронической сердечной недостаточности. Коррекция пуринового обмена должна действовать как коррекция эндотоксикоза и апоптоза. Интересно тот факт, что применение пентоксифиллина, корректора пуринового метаболизма, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью улучшает сократительную функцию левого желудочка и прогноз больных. Целью данной работы было определить, что коррекция пуринового обмена действует как коррекция этиологических факторов – эндотоксикоза и апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пуриновый метаболизм, ишемическая болезнь сердца, пентоксифиллин, апоптоз, мочевая кислота.

B. F. Yakovlev

P. L. SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV

## TREATMENT METHOD BY CORRECTING OF PURINE METABOLISM IN CASE OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE ELDERLY PATIENTS

### Summary

A large number of metabolic diseases are the cause of their particular violation. One of these conditions is a violation of purine metabolism substances. Meaning of purine bases in metabolism is large since they are part of purine nucleotides forming the nucleic acid (DNA and RNA). Purine nucleotides also have a part-energy compounds (ATP, ADP) and certain regulatory coenzymes monophosphate (cAMP, cGMP and others). Normal flow of purine metabolism underlies the optimum level update nucleic acids and proteins, stability in energy metabolism. Violation of the synthesis of purine nucleotides leads to decreased tissue growth. Uric acid (UA) is the end product of purine metabolism substances. Level of UA, which is formed during the reaction hypoxanthine xanthine oxidase reaction is a marker of activity of free radical processes – endotoxemia that trigger damaging processes in the vessels and myocardium. Thus, the UA is the main derivative of purine metabolism and an important mediator of catabolic processes in stress and cardiovascular disease. Most studies have confirmed the role of UA as a risk factor for cardiovascular disease. In fact, it turned out that the UA stronger predictor of results than the ejection fraction or the oxygen uptake. Uric acid can be inserted in the adhesion and aggregation of platelets. This gave birth to the hypothesis that hyperuricemia increases the risk of coronary thrombosis. It is believed that the increase of the UA displays endothelial damage. An important mechanism of rapid progression of CHF in elderly patients who have suffered myocardial infarction, there are systemic activation of apoptosis – cell death. A correlation revealed a high index values between apoptosis and severity of CHF. An interesting fact is, that the use of pentoxifylline, a corrector of the purine metabolism in patients with CHF improves the left ventricular function and prognosis of patients. Correction of purine metabolism then acts as a correction of endotoxemia and apoptosis.

KEY WORDS: purine metabolism, CHF, pentoxifylline, apoptosis, UA.

Отримано 26.05.15

Адреса для листування: Б. Ф. Яковлев, вул. Волкова, 4, кв. 117, Київ, Україна, e-mail: cnd1@yandex.ua.