

перспективных по прогнозу соединений, найдено 9 активных веществ. По данным экспериментального тестирования, точность планирования *in silico* скрининга производных циклических гуанидинов с высокой гипогликемической активностью составила 90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н. Биометрия. – Л.: изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 264 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. – М., 2008. – С. 3–6.
3. Мандель И. Д. Кластерный анализ. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 176 с.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547. ИТ «Микрокосм» / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков (Россия). – № 201616643; заявл. 02.09.2011; зарег. 31.10.2011.
5. Северин С. Е., Соловьева Г. А. Практикум по биохимии: Учеб. пособие. – 2-е изд., переработ. и доп. – М.: изд-во МГУ, 1989. – 509 с.

6. Филимонов Д. А., Порошков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2006. – Т. 50. № 2. – С. 66–75.

7. Drug design: structure- and ligand-based approaches / Ed. K. M. Merz, D. Ringe, C. H. Reynolds. – N.-Y.: Cambridge university press, 2010. – 274 p.

8. Holland G. F., Jaeger D. A., Wagner R. L. et al. Hypoglycemic activity in a series of 1-aryl-3-arylsulphonylureas // J. med. pharm. chem. – 1961. – V. 3. № 1. – P. 99–110.

9. Larsen S. D., Connell M. A., Cudahy M. M. et al. Synthesis and biological activity of analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid: Discovery of a novel aminoguanidinoacetic acid antidiabetic agent // J. med. chem. – 2001. – V. 44. № 8. – P. 1217–1230.

10. Recent advances in QSAR studies: methods and applications / Ed. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin // Challenges and advances in computational chemistry and physics. – Vol. 8; Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media B. V. – 2010. – 414 p.

Поступила 25.11.2014

О. Е. ГОРБУНОВА, Т. Н. ПАНОВА, Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА

ОБМЕН БИЛИРУБИНА, ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО
«Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;
тел. 8 (988) 1710620. E-mail: gor-ox@mail.ru*

Цель настоящей работы – изучение взаимосвязи низкого уровня билирубина (БР) с показателями липидного спектра крови и антиоксидантного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца. Наши исследования показали, что низкий уровень билирубина ассоциирован с атерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением её антиоксидантной активности. В клинической практике билирубин может быть использован как показатель антиоксидантного статуса организма.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, низкий билирубин, антиоксидантный статус, ишемическая болезнь сердца.

О. Е. GORBUNOVA, Т. Н. PANOVA, Е. Н. CHERNYSHEVA

EXCHANGE BILIRUBIN, BLOOD LIPID PROFILE AND ANTIOXIDANT STATUS IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

*Department of hospital therapy, medical university
«Astrakhan state medical university» of Ministry of health of the Russian Federation,
Russia, 414000, Astrakhan, str. Bakinskaja, 121;
tel. 8 (988) 171-06-20. E-mail: gor-ox@mail.ru*

The purpose of this paper – to investigate the relationship of low levels of bilirubin (BR) with lipid profile and blood antioxidant status in men with coronary heart disease. Our research has shown that low levels of bilirubin is associated

with atherogenic changes in lipid profile and decrease its antioxidant activity. In clinical practice, bilirubin can be used as an indicator of antioxidant status of the organism.

Key words: lipid peroxidation, low bilirubin, antioxidant status, coronary heart disease.

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и сохраняет ведущие позиции в структуре заболеваемости и стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. Эта проблема не обошла и РФ. Более того, можно говорить о сверхсмертности мужчин, у которых уровень смертности от болезней системы кровообращения в целом в 4,7 раза выше, чем у женщин, в том числе от ИБС – в 7,2 раза, от инфаркта миокарда – в 9,1 раза, от цереброваскулярных болезней – в 3,4 раза [9].

Известно, что сердечно-сосудистая смертность зависит от распространенности факторов риска, к которым относятся нарушения углеводного и липидного обмена (в частности, повышение холестерина и триглицеридов), ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, опасный возраст (у мужчин особенно после 40 лет), наследственность, низкая физическая активность, артериальная гипертензия, сахарный диабет [11].

Наиболее частым вариантом атерогенной дислипидемии является «липидная триада»: гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП и повышение уровня ЛПНП. При этом каждая составляющая этой триады представляет собой независимый фактор риска ИБС [8].

Установлено, что атерогенные липопротеиды легко подвергаются перекисному окислению [14, 18]. Выяснилось, что при атеросклерозе происходит уменьшение активности ферментов, отвечающих за разрушение перекисных продуктов [7, 19]. Все эти факторы, несомненно, способствуют увеличению количества токсических продуктов в стенке артерий и дальнейшему нарушению их метаболизма [2].

Проявлению повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений препятствует сложная, многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) организма, которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждение образования или разрушения перекисей. Она представляет собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на поддержание гомеостаза в организме человека [6, 10].

Регулятором уровня ПОЛ в организме является антиоксидантная система, предложенная в 1998 году М. Percival, в составе которой можно выделить эндогенные антиоксиданты, металл-связывающие белки и пищевые антиоксиданты.

Эндогенные антиоксиданты, в свою очередь, делятся на неферментные: билирубин, тиолы (глутатион, б-липоевая кислота, N-ацетилцистеин), убихинон (кофермент Q10), мочевиная кислота. Ферментные: медь/цинк- и магнийзависимая супероксиддисмутаза, железозависимая каталаза, селензависимая глутатионпероксидаза.

Металлсвязывающие белки: альбумин, церулоплазмин, металлотионеин, ферритин, миоглобин, трансферрин.

Пищевые антиоксиданты: аскорбиновая кислота (витамин С), б-токоферол (витамин Е), в-каротин и другие каротиноиды и оксикаротиноиды, в том числе ликопин и лютеин, полифенолы, в том числе флавоноиды [17].

Данные об антиоксидантных свойствах билирубина появились достаточно давно, еще в 50-х годах прошлого столетия. Однако в течение долгого времени исследователи не обращали должного внимания на этот факт, так как билирубину приписывали только токсические свойства. Желтуха или повышение фракций билирубина рассматривались в лучшем случае как проявление патологии со стороны желчевыводящих путей, а в худшем – как опасный фактор, вызывающий поражение головного мозга у новорожденных. Однако в 1999 году Mireles с соавт. выявили зависимость токсического или антиоксидантного действия билирубина от его концентрации. Оказалось, что токсическое действие билирубина проявляется только при концентрации более 30 мг/дл, что соответствует крайне тяжелой желтухе [16].

Обзор известных биохимических и медицинских исследований свидетельствует о значительном прогрессе в настоящее время в понимании биохимических функций желчных пигментов. Представление о билирубине дополнилось новыми сведениями, показавшими, что физиологические концентрации данного пигмента жизненно необходимы. В частности, доказано, что билирубин является одним из важнейших естественных антиоксидантов, ингибирующим развитие процессов окислительного стресса при самых разных патологиях: ишемии-реперфузии, атеросклерозе, инсульте [1, 5, 12, 13, 21]. Даже в малых концентрациях, не говоря о физиологическом содержании билирубина в сыворотке крови, он способен предотвращать окисление альбуминсвязанных ЖК, а также самого белка, что вполне сопоставимо с активностью известных ранее природных антиоксидантов. В то же время антиокислитель-

ная активность билирубина в 4–5 раз превышает активность убихинонов Q6 и Q10.

Было также обнаружено, что билирубин ингибирует окисление линолевой кислоты сильнее, чем бета-каротин и альфа-токоферол, а также водорастворимый аналог токоферола тролокс [15, 20].

Л. Б. Дудник с соавт. предоставили доказательства того, что острый вирусный гепатит сопровождается выраженным снижением уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарастанием активности АОС. Тем самым высказано предположение, что гипербилирубинемия при остром вирусном гепатите является защитной реакцией, направленной на стабилизацию гепатоцитов и снижение содержания продуктов ПОЛ [3, 4].

Несмотря на огромное количество работ, посвященных антиоксидантным свойствам билирубина, механизм его ингибирующего действия в реакциях свободнорадикального окисления остается во многом неизвестным. В литературе нам удалось обнаружить данные, подтверждающие, что низкий уровень билирубина крови является независимым фактором риска ИБС. Пока не определено, какая из его фракций обладает кардио-защитными свойствами и способствует уменьшению риска развития ИБС.

Исходя из вышеизложенного, мы поставили целью исследования изучение взаимосвязи низких уровней билирубина с показателями липидного спектра крови и антиоксидантного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

Обследовано 160 больных мужского пола в возрасте 48–69 лет: средний возраст 58 лет (53,0; 63,0).

Из них в основную группу вошли 130 больных ИБС с низким уровнем общего билирубина за последние 3 года (6,60 мкмоль/л), средний возраст больных – 58 лет (53,0; 63,0). 30 больных ИБС с нормальным уровнем общего билирубина (17,6 мкмоль/л) вошли в контрольную группу, средний возраст больных – 59,5 (54,0; 65,0) года.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клиники, данных анамнеза (наличие стенозирующего поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, перенесенного инфаркта миокарда), типичных изменений электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиоскопии (ЭХО-КС), велоэргометрии (ВЭМ).

Критерии включения: мужчины с ИБС не старше 65 и не моложе 48 лет.

Критерии исключения: заболевания печени, системы кроветворения, онкопатология, аутоиммунные заболевания, инфекционные болезни, острые воспалительные процессы и обострение хронических заболеваний любой локализации.

Среди больных основной группы было: 100 человек – со стабильной стенокардией (ССт) 2–3-го ФК, 8 – с нестабильной стенокардией (НСт), 22 – с различными нарушениями ритма сердца.

У всех больных контрольной группы была ССт 2–3-го ФК.

Функциональный класс стабильной стенокардии, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяли по результатам тщательного клинического обследования и шкале оценки клинического состояния (ШОКС) пациента, пробы с дозированной физической нагрузкой (тест 6-минутной ходьбы, ВЭМ), согласно рекомендациям по диагностике стенокардии ВНОК (2004 г.). Для объективизации систолической и диастолической функций сердца всем больным проводилось ЭХО-КС.

При проведении лабораторных исследований всем больным определялся уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ. В биохимическом анализе крови оценивали уровни общего билирубина и его фракций (фотометрическим методом), показателей липидного спектра (количественным методом), глюкозы, калия, натрия, креатинина, мочевой кислоты, аланиновой и аспаргиновой трансаминаз.

Состояние антиоксидантной системы оценивали методом ИФА с использованием набора «ImAnOx (Tas/Tac) Kit» фирмы «БиоХимМак» (г. Москва). Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода (H_2O_2). Антиоксиданты, присутствующие в образце, элиминируют какое-то количество вносимой перекиси водорода. Количество оставшейся H_2O_2 определяют фотометрически. Для системы ImAnOx показатели распределялись следующим образом: < 280 мкмоль/л – низкая антиоксидантная способность, 280–320 мкмоль/л – средняя антиоксидантная способность, > 320 мкмоль/л – высокая антиоксидантная способность.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ «Statistica 7,0» («StatSoft», версия 7, США). Количественные показатели были проведены на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ;UQ), где Me – медиана – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных основной и контрольной групп

Показатели (единицы измерения)	Исследуемые группы		Р
	Основная группа (n=130)	Контрольная группа (n=30)	
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,60 (5,50; 7,50)	17,61 (16,1; 18,78)*	0,05
Прямой билирубин (мкмоль/л)	2,30 (1,90; 2,70)	3,74 (2,92; 5,43)*	0,05
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	4,3 (3,50; 5,0)	13,26 (11,80; 15,02)*	0,05
Общий холестерин (ммоль/л)	5,20 (4,39; 5,90)	4,84 (4,52; 5,6)*	0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,19 (0,97; 1,39)	2,40 (2,15; 2,77)*	0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,47 (2,88; 4,13)	3,31 (2,76; 3,71)*	0,05
Триглицериды (ммоль/л)	1,40 (1,01; 2,12)	1,36 (1,02; 1,62)*	0,05
β-ЛП (ед.)	44,0 (37,0; 58,0)	48 (39; 50)	-
ImAnOx (мкмоль/л)	266,87 (236,78; 280,69)	352,12 (337,12; 375,90)*	0,05

Примечание: * $P < 0,05$ сравниваемого показателя в основной и контрольной группах.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования, представленные в таблице, показали статистически значимые различия в содержании общего билирубина, липидного спектра и антиоксидантного статуса в основной и контрольной группах.

Из представленной таблицы видны значимо более низкий общий билирубин и его фракции в основной группе в сравнении с контрольной. В то же время общий холестерин, холестерин ЛПНП, триглицериды были достоверно выше в основной группе, а холестерин ЛПВП у больных этой группы был достоверно ниже, чем в контрольной. Уровень ImAnOx в контрольной группе в 1,3 раза превышает уровень ImAnOx в основной группе.

При проведении корреляционного анализа между изученными показателями билирубина, липидного спектра и антиоксидантного статуса в основной и контрольной группах выявлены сильная положительная корреляционная связь между уровнем ImAnOx и общим БР ($r=0,83$; $p<0,05$), умеренная положительная связь ImAnOx и ЛПВП ($r=0,57$; $p<0,05$), одновременно выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между ImAnOx и показателями липидного спектра: общим холестерином ($r=-0,48$; $p<0,05$), ЛПНП ($r=-0,49$; $p<0,05$) и триглицеридами ($r=-0,46$; $p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверных различиях в показателях липидного спектра крови у мужчин с ИБС, имеющих низкий и нормальный уровни билирубина. Атерогенная дислипидемия у первых: повышение общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов β-ЛП и снижение ЛПВП – приводит к повышению процессов свободнорадикального окисления и истощения механизмов антиоксидантной защиты, о чем могут свидетельствовать корреляционные отрицательные связи между показателями антиоксидантного статуса и общим холестерином, ЛПНП,

триглицеридами. Сильная положительная корреляционная связь показывает, что значительную роль в снижении АОС играет билирубин, который может служить маркером активности АОС.

Полученные результаты, приведенные выше, позволяют высказать мнение, что билирубин является эндогенным антиоксидантом, что защищает клетки организма от свободнорадикального окисления. Билирубин может быть использован в клинической практике как показатель антиоксидантного статуса организма.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: 1) у больных ИБС мужчин с низким уровнем общего билирубина общий холестерин, холестерин ЛПНП, триглицериды достоверно выше, а холестерин ЛПВП достоверно ниже, чем у аналогичных больных с нормальным уровнем билирубина; 2) у больных ИБС мужчин с нормальным уровнем общего билирубина показатель антиоксидантного статуса ImAnOx в 1,3 раза выше, чем у больных с низким уровнем билирубина; 3) существуют сильная положительная корреляционная связь между общим билирубином, ЛПВП и ImAnOx и умеренные отрицательные корреляционные связи между ImAnOx и атерогенными показателями липидного спектра крови: общим холестерином, ЛПНП и триглицеридами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова О. А., Гао Л. Н., Думикян А. Ш., Сыркин А. Л., Баранова О. А., Беркман Э. М. Прогностическое значение динамики показателей оксидативного стресса у больных со стабильной ишемической болезнью сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4. № 1. – С. 4–9.
2. Барсель В. А., Щедрина И. Р., Вахляев М. С. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1998. – Т. 38. № 5. – С. 18–20.
3. Дудник Л. Б., Майоре А. Я. Гипербилирубинемия как фактор защиты липидов биологических мембран от перекис-

ного окисления при остром вирусном гепатите и некоторых других патологических и физиологических состояниях // Биологические мембраны и патология клетки. – Рига: Зинатне, 1986. – С. 38.

4. Дудник Л. Б., Вискна Л. М., Майоре А. Я. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В // Вопр. мед. хим. – 2000. – Т. 46. № 6. – С. 579–609.

5. Зеньков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001. – С. 343.

6. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М.: Знание-М, 2000. – С. 344.

7. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. В. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 28–71.

8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Б. Биохимия человека. – М.: Мир, 2004. – С. 586.

9. Официальный сайт ФГС. Заболеваемость населения по основным классам болезней: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls.

10. Суханова Г. А., Серебров В. Ю. Биохимия клетки. – Томск: Чародей, 2000. – С. 184.

11. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. № 6. – С. 5–10.

12. De Flora S., Rosenkranz H. S., Klopman G. Structural basis of antimutagenicity of chemicals towards 4-nitroquinoline 1-oxide in *Salmonella typhimurium* // Mutagenesis. – 1994. – Vol. 9. № 1. – P. 39–45.

13. Dore S., Takahashi M., Ferris C. D., Zakhary R., Hester L. D., Guastella D., Snyder S. H. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury // Proc. natl. acad. sci. USA. – 1999. – Vol. 96. № 5. – P. 2445–2450.

14. Giese S. P., Leake D. S., Flavall E. M., Amit Z., Reid L., Yang Y. T. Macrophage antioxidant protections within atherosclerotic plaques // Front biosci. – 2009. – № 14. – P. 1230–1246.

15. Hulea S. A., Wasowicz E., Kummerow F. A. Inhibition of metal-catalyzed oxidation of low density lipoprotein by free and albumin-bound bilirubin // Biochim. biophys. acta. – 1995. – Vol. 1256. № 1. – P. 23–38.

16. Mireles L. C., Lum M. A., Dennery P. A. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes // Pediatr. res. – 1999. – Vol. 45. № 3. – P. 355–362.

17. Percival M. Antioxidants // Clinical nutrition insights. – 1998. – Vol. 10. – P. 1–4. <http://acudoc.com/Antioxidants.PDF>.

18. Stocker R., Keaney J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. rev. – 2004. – Vol. 84. № 4. – P. 1381–1478.

19. Verhoye E., Langlois M. R. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? // Clin. chem. lab. med. – 2009. – № 47. – P. 128–137.

20. Wu T. W., Fung K. P., Yang C. C. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox // Life. sci. – 1994. – Vol. 54. № 25. – P. 477–481.

21. Yamaguchi T., Terakado M., Horio F., Aoki K., Tanaka M., Nakajima H. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperfusion of rat liver and induction of heme oxygenase // Biochem. biophys. res. commun. – 1996. – Vol. 223. № 1. – P. 129–135.

Поступила 10.11.2014

Б. Е. ГУРКИН¹, Д. В. ИВАНОВ², А. С. КАЛИНЦЕВ³, М. Г. ФАБРИКАНТ²

АНАЛИЗ ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ОПЕРАТИВНЫХ ДОСТУПОВ К ПРОКСИМАЛЬНОЙ ТРЕТИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ. АНАТОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

¹МБУЗ «ГБСМП»,

Россия, 346400, г. Новочеркасск, ул. Красноармейская, 30;

²ГБУ РО «ЦВМ и Р № 1»,

Россия, 344011, г. Ростов-на-Дону, ул. Малюгина, 100;

³МБУЗ ЦРБ Белокалитвенского района,

Россия, 347045, г. Белая Калитва, ул. Российская, 5; тел. +79289006772. E-mail: gurkin.nov@mail.ru

На 55 трупах изучены особенности доступов к проксимальному отделу плечевой кости, установлены клинично-анатомические параллели, объекты исследования ранжированы по телосложению, массе тела и длине плеча. При нормальной массе тела передний доступ показан при переломах с разрушением проксимального отдела плечевой кости. Трансдельтовидный доступ, в том числе в варианте мини-доступа, показан при поперечных внесуставных переломах хирургической шейки у лиц с пониженной минеральной плотностью кости. При недостаточной массе тела объективные критерии переднего доступа лучше трансдельтовидного. При избыточной массе и ожирении I степени выбор доступа определяется особенностями морфологии перелома и оптимальным методом остеосинтеза, при ожирении II степени целесообразно использовать передний доступ.