

Таблица 4
Корреляция пульсового давления у больных РА

Признак	ПД-24 по СМАД	
	R	P
Возраст, годы	0,25	0,000
Активность по DAS 28	0,18	0,039
СРБ, мг/дл	0,21	0,0031
Суммарная доза ГК	0,19	0,045
Риск по SCORE, %	0,26	0,0001
СКФ, мл/мин	-0,31	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	0,19	0,044
ТИМ ОСА, мм	0,20	0,003
ЭЗВД, %	-0,28	0,001
ЭНЗВД, %	-0,29	0,001
Извитость артериол глазного дна, у.е.	0,29	0,005

Таким образом, при НГ установлены случаи ИСАГ с высокими показателями пульсового давления. Ассоциировался этот вариант АГ, по нашим наблюдениям, с активностью РА, что предполагает вклад последнего в формирование сосудистой ригидности и патогенетических предпосылок для развития ИСАГ. Подтверждается факт выраженного поражения органов-мишеней у больных РА в сочетании с АГ и высоким пульсовым давлением.

© ЛЕОНОВА З.А., ЧИКОТЕЕВ С.П., КАНЯ О.В., ЗАЙЦЕВА Л.В. — 2009

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

З.А. Леонова¹, С.П. Чикотеев², О.В. Каня³, Л.В. Зайцева³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
²ГУ Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра
СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев,
³Иркутское областное патолого-анатомическое бюро, начальник — к.м.н. Л.П. Гришина)

Резюме. Изложены результаты исследования системы глутатиона в стенке желчных пузырей, удаленных у больных с калькулезным холециститом. Выявлена зависимость системы глутатиона от наличия склероза и метаплазии.
Ключевые слова: глутатион, антиоксидантная защита, желчный пузырь, калькулезный холецистит.

THE CHANGE OF GLUTATHIONE SYSTEM IN GALL-BLADDER WALL AT CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Z.A. Leonova¹, S.P. Chikoteev², O.V. Kania³, L.V. Zayceva³

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Centre of Reconstructive
and Restorative Surgery Russian Academy of Medical Sciences, ³Irkutsk Regional Pathology-anatomical Bureau)

Summary. Research results of glutathione system in a gall-bladder wall removed in patients with chronic calculous cholecystitis are stated. The dependence of glutathione system at the presence of sclerosis and metaplasia is revealed.
Key words: glutathione, antioxidative protection, gall-bladder, chronic calculous cholecystitis.

Наличие воспалительного процесса в желчном пузыре является обязательным звеном патогенеза при многих заболеваниях органа, в том числе, и при калькулезном холецистите. Воспаление связано с увеличением активных форм кислорода (АФК), повышением оксидативной модификации молекул и морфологическими изменениями деструктивного характера [2,4,6]. Система глутатиона вносит важный вклад в борьбу с АФК и их производными [6]. В связи с тем, что наличие камней в желчном пузыре вызывает изменение различных биохимических показателей в крови, в том числе и системы глутатиона [1], целесообразно было исследовать данную систему и в самом органе.

Целью исследования являлось изучение и интерпретация сдвигов в системе глутатиона в желчном пузыре при калькулезном холецистите в разные фазы воспалительного процесса, а также, выявление зависимости системы от других обнаруженных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза. // Российский медицинский журнал. — 2005. — №13. — С. 509-512.
2. Протасов К.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи пульсового давления и прогрессирования артериальной гипертензии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2008. — 37 с.
3. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. № 6. — С.
4. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1410-1415.
5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. // Am J Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49. — S1-180.
6. Pini R. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1372-1376.

Информация об авторах:

664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ,
khrantsova_na@mail.ru

Храмцова Наталья Анатольевна — доцент, к.м.н.,
Дзизинский Александр Александрович — член-корр.
РАМН, почетный ректор ИГИУВа, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой;
Земляничкина Наталья Владимировна — аспирант

Материалы и методы

Желчные пузыри оперативно удаляли открытым способом у 27 больных калькулезным холециститом. Вырезали фрагмент дна пузыря, промывали его физиологическим раствором, отделяли слизистую и серозную оболочки, гомогенизировали в течение 3 минут при 2890 об/мин. Фракцию надосадочной жидкости получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 13000 об/мин в течение 30 минут.

Стандартными спектрофотометрическими методами, описанными ранее [3], в слизистой и серозной оболочках пузырей были исследованы концентрация восстановленного глутатиона (GSH) и активность ферментов его метаболизма — глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность ГТ определяли по конъюга-

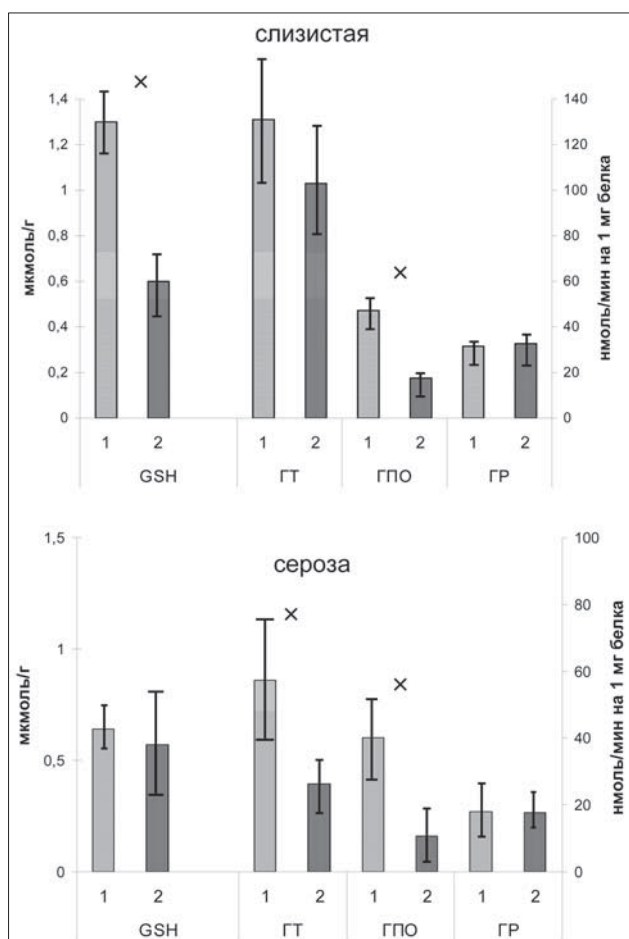


Рис. 1. Сдвиги в системе глутатиона в слизистой и серозной оболочках желчного пузыря при ремиссии и обострении воспаления. Показаны средняя арифметическая и ошибка средней арифметической.

ции GSH с 2,4-динитрохлорбензолом, GP — по убыли НАДФН при восстановлении окисленного глутатиона, ГПО — по убыли НАДФН в сопряженной системе с GP при восстановлении t-бутилгидропероксида, а после осаждения белков 5% сульфасалициловой кислотой определяли концентрацию GSH (по реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензоатом)). В статистическом анализе полученных данных использовали сравнение дисперсий по критерию F Фишера, при отсутствии их значимых различий средние сравнивали по t-критерию Стьюдента, при наличии значимых различий дисперсий — по t-критерию Велча. Корреляционный анализ проводили с расчетом рангового коэффициента Спирмена. Значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Биохимические показатели сопоставлялись с данными гистологического исследования, проведенного патологоанатомическим отделением Иркутского областного патологоанатомического бюро.

Результаты и обсуждение

По результатам патологоанатомического исследования удаленных желчных пузырей стадия ремиссии хронического воспаления установлена в 18 случаях, а стадия обострения — в 9. Во всех желчных пузырях выявлено наличие склероза: слабый склероз — в 10 случаях, сильный — в 17. В 11 пузырях обнаружена метаплазия слизистой: в 5 — желудочная метаплазия по пилорическому типу, в 6 — метаплазия по кишечному типу.

В желчных пузырях, удаленных в стадии ремиссии, концентрация GSH и активность GT в слизистом слое были выше, чем в серозном (рис. 1). Была обнаружена положительная корреляция для обоих показателей между слоями (для GSH — $r = +0,551$; для GT — $r =$

$+0,516$; $p < 0,05$). При обострении процесса происходило значимое снижение GSH в слизистой и GT в серозном слое (рис. 1), корреляции не обнаружены. ГПО довольно равномерно распределялась в стенке пузыря, при обострении процесса она снижалась в обоих слоях. Выявлена прямая корреляция между ГПО слизистой и серозного слоев при обеих фазах воспаления. При обострении процесса появилась отрицательная корреляция между GSH и ГПО слизистой. Активность GP в обоих слоях не отличалась и не менялась при разных стадиях воспаления.

Большая выраженность склероза не влияла на концентрацию глутатиона. Не было отличий по данному показателю и между разными слоями. Согласно данным литературы, наличие склероза не влияет и на моторику желчного пузыря [8].

Активность GT серозного слоя при сильном склерозе была ниже соответствующего показателя при слабом склерозе (соответственно, $28,9 \pm 7,0$ и $77,7 \pm 6,3$ нмоль/мин на 1 мг белка; $p < 0,05$). Активность ГПО при сильном склерозе значимо снижалась и в слизистом (от $58,9 \pm 8,6$ до $27,2 \pm 5,2$ нмоль/мин на 1 мг белка; $p < 0,05$) и в серозном слоях (от $52,1 \pm 8,6$ до $18,4 \pm 4,4$ нмоль/мин на 1 мг белка; $p < 0,05$). Обнаружены положительные корреляции между ГПО слоев при обеих формах склероза (при слабом — $r = 0,794$, $p < 0,01$; при сильном — $r = 0,704$, $p < 0,01$). Активность GP значимо не отличалась в разных группах.

В зависимости от наличия метаплазии пузыри были разделены на 3 группы: первая — без метаплазии, вторая — с желудочной метаплазией по пилорическому типу, третья — с кишечной метаплазией.

В пузырях с желудочной метаплазией уровень GSH слизистой оболочки был выше соответствующего показателя в пузыре без метаплазии (соответственно, $1,39 \pm 0,17$ и $0,85 \pm 0,13$ мкмоль/г; $p < 0,05$). Корреляция между GSH слизистой и GSH серозной оболочек была обнаружена только в пузырях без метаплазии ($r = +0,619$; $p < 0,05$). Активность ГПО в обоих слоях снижалась при

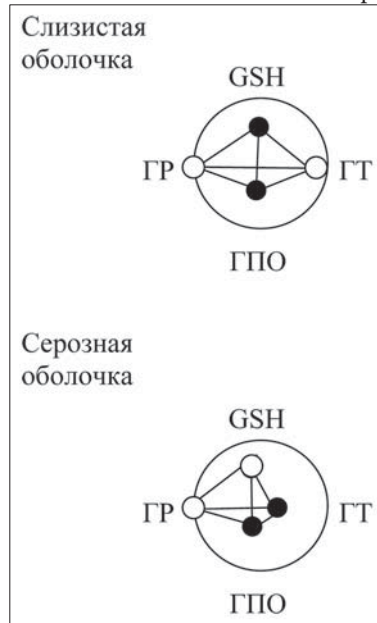


Рис. 2. Сдвиги в системе глутатиона в оболочках желчного пузыря при обострении воспаления.

Обозначения: значения показателей (средней арифметической) при ремиссии приняты за 100% и изображены в виде радиуса окружности. Снижение показателей, обнаруженное при обострении воспаления, выражено в процентах по отношению к показателям при ремиссии и изображено в виде «впадин».

Черные кружки — $p < 0,05$, белые — $p > 0,05$.

форма склероза не влияет на этот показатель. Только желудочная метаплазия значимо увеличивает концентрацию GSH в слизи. Активность ГТ немного снижается в серозной оболочке при усилении воспаления и при усилении склероза. На снижение активности ГПО влияют три фактора: усиление воспаления, склероза и наличие метаплазии по желудочному типу.

Наши данные по снижению активности ферментов в пузыре подтвердили данные А. Geetha [7], который исследовал активность ферментов в слизистом слое и сравнивал полученные данные с показателями активности ферментов в пузыре без камней. Согласно данному автору, снижение активности имело место и для других функциональных ферментов, таких как, Na^+ , K^+ -АТФаза, кальциевая

АТФаза, щелочная фосфатаза; наблюдались изменения функционального и морфологического характера — вазодилатация, снижение секреции в желчь гликопротеинов, некротические и фиброзные изменения слизистой.

Снижение концентрации GSH в слизи при обострении — это, очевидно. Результат увеличивающегося окислительного стресса, а появление отрицательной корреляции между GSH и ГПО слизистой при обострении процесса свидетельствует в пользу защитной роли ГПО. Метаплазия, вероятно, нарушает естественный

баланс в системе, что следует и из корреляции между всеми ферментами в пузырях без метаплазии и ее отсутствия в пузырях с метаплазией. Увеличенная концентрация GSH в слизи при желудочной метаплазии — признак усиленной пролиферации. Значимое снижение активности ГПО под действием всех трех факторов, возможно, говорит о ее сложной регуляции и зависимости от этих факторов.

В работе О.С. Воевидка [1] приводятся факты, свидетельствующие в пользу антиоксидантной терапии при холециститах, вероятно, вызывающих снижение природной защиты. Обнаруженные в желчных пузырях биохимические сдвиги активности ферментов (все в сторону снижения) при усилении воспаления (рис. 2), склероза или появлении метаплазии, не являются адаптационно-компенсаторными, как это наблюдалось в крови [5]. Не исключено, что система глутатиона в патологически измененном желчном пузыре репрессирована, и обострение воспалительного процесса происходит именно в тех пузырях, где наиболее снижена активность ферментов, в первую очередь, активность ГПО. Наличие сдвигов одинаковых показателей системы глутатиона только в одном из слоев, вероятно, объясняется различным происхождением слоев в онтогенезе и наличием множественных изоформ ферментов, в особенности, для ГТ и ГПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воевидка О.С. Особенности липопероксидных процессов у больных хроническим холециститом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 5. — С.170.
2. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии // Тер. архив. — 2003. — №1. — С.6-9.
3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. — 2003. — Т.68. Вып. 5. — С. 656-663.
4. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и окислительная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 1. — С.2-7.
5. Кулинский В.И., Леонова З.А., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хронических заболеваниях желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — №3. — С. 40-44.
6. Скулачев В.П. Возможная роль активных форм кислорода в защите от вирусных инфекций // Биохимия. — 1998. — Т.63. Вып.12. — С. 1691-1694.
7. Geetha A. Evidence for oxidative stress in the gall bladder mucosa of gall stone patients // J. Biochem. Mol. Biol. Biophys. — 2002. — V.6. № 6. — P. 427-432.
8. Jonderko G., Koteria W., Konca A., et al. Volum of the functioning gallbladder and its emptying in patients with progressive // Pol. Arch. Med. Wewn. — 1993. — V.4. № 89. — P.298-303.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, ИГМУ, кафедра биохимии.

Тел. (3952) 204417, e-mail: eonovaz@mail.ru

Чикотеев Сергей Павлович — профессор, д.м.н.,
 Леонова Зоя Алексеевна — ассистент, к.б.н.,
 Каня Олег Витославович — заведующий отделом,
 Зайцева Лариса Викторовна — ассистент