

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Власов А.П., Мосина Л.М., Митина Е.А., Власова Т.И., Полозова Э.И.

*ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru*

В работе представлены результаты клинического исследования 83 больных неврологического профиля, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО «Арзамасская районная больница», разделенных на две группы: первая группа (42 человека) – больные с НПВП-индуцированным поражением желудка или двенадцатиперстной кишки, вторая группа (41 человек) – пациенты с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. В работе установлена роль нарушений липидного метаболизма у больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванных применением нестероидных противовоспалительных средств. Показано, что у больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванными применением нестероидных противовоспалительных средств, а также у пациентов язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возникают изменения фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов, которые во многом носят аналогичный характер, но с достоверно большей выраженностью у больных с НПВП-гастропатиями. В патогенезе развития мембранодестабилизирующих явлений у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в большей степени задействован процесс перекисного окисления мембранных липидов. У больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванными применением нестероидных противовоспалительных средств, модификация фосфолипидного бислоя мембран сопровождается сравнительно невысокими явлениями оксидативного стресса, но достоверно большей фосфолипазной активностью.

Ключевые слова: липиды, гастропатия, язвенная болезнь, нестероидные противовоспалительные препараты, перекисное окисление липидов.

## PECULIARITIES OF LIPID METABOLISM DISORDERS WHEN NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Vlasov A.P., Mosina L.M., Mitina E.A., Vlasova T.I., Polozova E.I.

*Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru*

The paper presents the results of a clinical study, 83 patients with neurological diseases who were hospitalized in the surgical Department BUT "the Arzamas district hospital", divided into two groups: the first group (n = 42) patients with NSAID-induced lesions of the stomach or duodenum, the second group (41 persons) – patients with gastric ulcer or duodenal ulcer. In this work established the role of lipid metabolism in patients with erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It is shown that in patients with erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and in patients with ulcer disease of stomach and duodenum leads to changes in the phospholipid bilayer of erythrocyte membranes, which in many respects were similar, but with significantly greater severity in patients with NSAID-gastropathy. In the pathogenesis of membranostabiliziruyuschih symptoms of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer largely involved the process of peroxidation of membrane lipids. In patients with erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, modification of phospholipid bilayer membranes is accompanied by relatively low phenomena of oxidative stress, but significantly higher phospholipase activity.

Keywords: lipids, gastropatia, peptic ulcer, non-steroidal anti-inflammatory drugs, lipid peroxidation.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее широко применяемых в клинической практике групп лекарственных средств [3,7]. Несмотря на то, что их использование ассоциируется с широким спектром побочных реакций, наиболее распространенными из которых являются НПВП-индуцированные язвенные

поражения желудка и кишечника, применение НПВП зачастую не может быть прекращено [4,6,8,10].

До сих пор существует актуальность дальнейшего поиска наиболее оптимальных методов защиты желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП [3,4,6-10].

Решение вопроса возможно при детальном знании патогенеза заболевания. Одним из недостаточно решенных является вопрос особенностей метаболизма липидов, в частности состояния фосфолипидного бислоя мембран клеток – основного субстрата поражения эндотелия желудочно-кишечного тракта.

**Цель работы:** установить роль нарушений липидного метаболизма у больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванных применением нестероидных противовоспалительных средств.

В ходе выполнения работы решались следующие **задачи:**

1. У больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванными применением нестероидных противовоспалительных средств, а также у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки изучить выраженность мембранодеструктивных явлений (на примере дестабилизации фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов).

2. Провести сравнительную оценку нарушений липидного метаболизма у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и у пациентов с лекарственными эрозивно-язвенными поражениями.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено клиничко-лабораторное обследование 83 больных неврологического профиля, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО «Арзамасская районная больница». Пациенты были разделены на две группы: первая группа (42 человека) – больные с НПВП-индуцированным поражением желудка или двенадцатиперстной кишки, вторая группа (41 человек) – пациенты с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Средний возраст больных первой группы  $45,4 \pm 2,7$  лет, второй группы –  $39,5 \pm 3,8$  лет. Среди обследуемых пациентов первой группы 27 человек были мужского пола и 15 человек – женского пола; во второй группе мужчин было 32 человека, женщин – 9 человек. При поступлении пациентов в клинику проводили рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования (эзофагогастродуоденоскопия, электрокардиография). Критерии отбора пациентов для исследования: наличие заключения клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих достоверно диагностировать НПВП-индуцированное поражение желудка или двенадцатиперстной

кишки, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. Пациенты согласно стандартам лечения данной патологии получали традиционную противоязвенную терапию.

Рандомизацию больных в исследованных группах проводили с учетом возрастного и полового состава, причин возникновения, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и других критериев.

Пациенты были информированы о целях, дизайне и ожидаемых результатах исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Для получения данных нормы проводили аналогичные исследования у 26 здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 25 до 49 лет.

Дополнительно к рутинным лабораторным методам исследования производили забор крови с целью изучения показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах. Мембраны эритроцитов можно использовать в качестве естественной модели для исследования общих характеристик всех клеточных мембран [2,5].

Липиды из эритроцитов экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж. А., 1990). Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж. А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

Показатели интенсивности ПОЛ в эритроцитах: содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Для определения антиокислительной активности липидов предварительно проводили индукцию липоперекисления раствором сульфата железа в концентрации 5 мкмоль в течение часа. Активность каталазы определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности перекисей образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс (Королюк М. А., 1988). Регистрацию каталитической деятельности фосфолипазы А<sub>2</sub> проводили титрометрическим методом по мере образования свободных жирных кислот (Трофимов В.А., 1999). Диеновые и триеновые конъюгаты (ДК и ТК) в липидах определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 и 275 нм.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). Определяли достоверность различия по отношению к исходному значению (P). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза p=95 % и более.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В патогенезе различных заболеваний значительную роль играют нарушения липидного обмена, что обусловлено важностью липидов в молекулярной организации и функционировании живых структур. Проведенные нами исследования показали, что НПВП-индуцированное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки и язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки тесно сопряжены с липидными дестабилизациями биомембран эритроцитов (табл. 1).

**Таблица 1**

Содержание некоторых липидов в эритроцитах (M±m)

Показатели, %	Норма	1 группа	2 группа
Эфиры холестерина	8,34±0,48	12,29±0,58*	<b>10,45±0,39*</b>
Триглицериды	7,83±0,47	8,54±0,57	8,62±0,52
Свободные жирные кислоты	4,88±0,25	7,22±0,28*	<b>5,60±0,38*</b>
Холестерол	35,68±1,03	35,21±1,17	35,98±1,77
Суммарные фосфолипиды	45,26±1,02	38,62±1,09*	<b>42,45±1,19*</b>
Фосфатидилэтаноламин	35,43±1,97	27,68±1,19*	<b>30,72±1,33*</b>
Фосфатидилинозит	4,60±0,28	3,62±0,20*	3,89±0,17*
Фосфатидилсерин	6,68±0,33	8,55±0,38*	<b>7,51±0,29*</b>
Фосфатидилхолин	38,20±1,17	37,62±1,48	39,02±1,75
Сфингомиелин	21,05±1,12	22,97±1,70	20,84±1,32
Лизофосфатидилхолин	0,25±0,01	1,38±0,06*	<b>0,94±0,08*</b>

\* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ , жирный шрифт достоверность по отношению к 1 группе при  $p < 0,05$ .

Дислипидные явления затрагивали количественный и качественный состав липидов эритроцитов у пациентов обеих обследуемых групп. В первой анализируемой группе было отмечено достоверное увеличение уровня эфиров холестерина на 47,4 % ( $p < 0,05$ ), снижение содержания суммарных фосфолипидов на 14,7 % ( $p < 0,05$ ) при значительных модификациях их фракционного состава, наиболее значимыми из которых выступали уменьшение фосфатидилинозита на 21,3 % ( $p < 0,05$ ), рост лизофосфатидилхолина на 452 % ( $p < 0,05$ ), увеличение фосфатидилсерина на 28 % ( $p < 0,05$ ), свободных жирных кислот на 48 % ( $p < 0,05$ ),

что свидетельствует о нестабильности состояния фосфолипидной матрицы биомембран эритроцитов.

Изменения липидного состава эритроцитов больных язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки во многом имели сходный характер с данными первой группы. При этом наблюдалось менее значимое снижение уровня суммарных фосфолипидов по сравнению с показателями первой группы – на 6,2 % ( $p<0,05$ ) от нормы. Уровень эфиров холестерина возрастал на 25,3 % ( $p<0,05$ ). Отмечено уменьшение фосфатидилинозита на 15,4 % ( $p<0,05$ ), увеличение лизофосфатидилхолина на 276 % ( $p<0,05$ ), фосфатидилсерина на 12,4 % ( $p<0,05$ ) и свободных жирных кислот на 14,8 % ( $p<0,05$ ).

Известно, что морфофункциональное состояние липидного бислоя во многом зависит от двух процессов: ПОЛ и действия мембранных фосфолипаз [1]. Доказательством значимости этих процессов в патогенезе НПВП-индуцированного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки явились полученные экспериментально данные динамических изменений в системе перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и активности фосфолипазы  $A_2$  в эритроцитах (табл. 2).

**Таблица 2**

Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности в эритроцитах ( $M\pm m$ )

Этапы наблюдения	Норма	1 группа	2 группа
ДК, усл. ед./мг липидов	0,37±0,02	0,43±0,02*	<b>0,57±0,03*</b>
ТК, усл. ед./мг липидов	0,29±0,01	0,34±0,03	<b>0,48±0,02*</b>
МДА, нМоль/г белка	2,81±0,14	3,69±0,25*	<b>5,31±0,24*</b>
Фосфолипаза $A_2$ , мкмоль/с/г белка	0,423±0,002	0,731±0,043*	<b>0,559±0,032*</b>
Каталаза, мг $H_2O_2$ /мин/г белка	0,015±0,0007	0,046±0,0014*	0,042±0,0017*

Примечание: \* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p<0,05$ , жирный шрифт достоверность по отношению к 1 группе при  $p<0,05$ .

Результаты, полученные в первой группе, свидетельствуют о том, что при НПВП-индуцированном поражении желудка или двенадцатиперстной кишки наблюдается активизация процессов ПОЛ, что проявляется увеличением уровня ДК и МДА на 16,2 % и 31,3 % ( $p<0,05$ ) соответственно. При этом регистрировался значительный рост

фосфолипазной активности на 72,3 % по сравнению с нормой и активности каталазы на 206,7 % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе больных динамика показателей ПОЛ и фосфолипазной активности характеризовалась более значимым увеличением уровня ДК и ТК на 54,0 % и 65,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с нормой, МДА – на 89,0 % ( $p < 0,05$ ). Активность фосфолипазы  $A_2$  и каталазы увеличивалась менее существенно по сравнению с данными первой группы – на 32,2 % и 180,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение, что при НПВП-индуцированном поражении желудка или двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в эритроцитах происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активация фосфолипазы  $A_2$ . Эти факторы являются основными в дестабилизации липидных бислоев мембран клеток, о чем свидетельствуют изменения количественного и качественного состава липидов эритроцитов, носящие односторонний характер в обеих анализируемых группах. Следует отметить, что в патогенезе НПВП-индуцированного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки существенное значение принадлежит активации фосфолипазы  $A_2$ . При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается более значимая активация процессов ПОЛ.

### **Выводы**

1. У больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванными применением нестероидных противовоспалительных средств, а также у пациентов язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возникают изменения фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов, которые во многом носят аналогичный характер, но с достоверно большей выраженностью у больных с НПВП-гастропатиями.

2. В патогенезе развития мембранодестабилизирующих явлений у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в большей степени задействован процесс перекисного окисления мембранных липидов.

3. У больных эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, вызванными применением нестероидных противовоспалительных средств, модификация фосфолипидного бислоя мембран сопровождается сравнительно невысокими явлениями оксидативного стресса, но достоверно большей фосфолипазной активностью.

### **Список литературы**

1. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008. – 374 с.
2. Есауленко Е.Е., Бачко С.С., Ладутько А.А., Быков М.И. Сравнительная биохимическая

характеристика липидного спектра мембран эритроцитов при различных видах токсического поражения печени // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 7. – С. 54-56.

3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // *Рус. мед. журн.* – 2006. – № 15. – С. 1073–1078.

4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: ИМА пресс, 2009. – 167 с.

5. Лесникова Л.Н. Стрессорные изменения физиологических свойств эритроцитов и их коррекция с помощью экстракта из туники асцидии пурпурной: дис. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 2006. – 175 с.

6. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Крикова А.В. НПВП-индуцированные гастропатии и их профилактика // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 26–30.

7. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // *Consilium Medicum*. – 2009. – № 2. – С. 71–76.

8. Полунина Т.Е. НПВП-гастропатии: диагностика и лечение // *Врач*. – 2014. – № 10. – С. 33-38.

9. Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al. COX inhibition and NSAID-induced gastric damage-roles in various pathogenic events // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 475–486.

10. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 1547–1565.

#### **Рецензенты:**

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Саушев И.В., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.