



УДК: 612.23:616.12

**З.И. Микашинович¹, Е.В. Олемпиева², Р. А. Гридасова¹, А.А. Швецов¹,
И.Ю. Дементьева¹, Т.Д. Коваленко¹**

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей и клинической биохимии №1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29

*²Межведомственный учебно-методический центр УФСБ России по Ростовской области
Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 31. E-mail: olempieva@yandex.ru*

Цель: оценка процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантного статуса пациентов с острым инфарктом миокарда и постинфарктном кардиосклерозом.

Материалы и методы: эритроциты и плазма венозной крови, полученные от 200 пациентов.

Результаты: острый период течения инфаркта миокарда характеризуется усилением процессов свободнорадикального окисления, при этом ведущим механизмом регуляции сосудистого тонуса является избыточная продукция пероксида водорода. При постинфарктном кардиосклерозе изменения направлены на создание тканевой гипоксии, что повышает активность тканевых макрофагов и стимулирует процессы синтеза компонентов межклеточного матрикса.

Выводы: направленность и степень выраженности изменений активности плазменной и эритроцитарной супероксиддисмутазы может служить прогностическим критерием инфаркта миокарда.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, антиоксидантный статус, инфаркт миокарда.

**Z. I. Mikashinowich¹, E. V. Olempieva², R. A. Gridasova¹,
A.A. Schwezov¹, I.Y. Dementyeva¹, T.D. Kovalenko¹**

INTENSIFY OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS AT PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF CARDIOVASCULAR DISEASE

¹Rostov State Medical University,

General and Clinic Biochemistry Department №1.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

²Interdepartmental Study and Methodology Centre UFSB of Rostov Region

31 B.Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344082, Russia. E-mail: olempieva@yandex.ru

Purpose: The estimation of lipid peroxidation and antioxidant status at patients with acute form of myocardial infarction and postinfarction cardiosclerosis.

Materials and Methods: Erythrocytes and plasma of venous blood were taken from 200 patients.

Results: It was established that acute course of myocardial infarction characterized by intensification of lipid peroxidation. On our opinion, the hyperproduction of hydrogen peroxide is leading mechanism in vessel tense regulation. Tissue hypoxia was found at postinfarction cardiosclerosis, we suppose that it activates the tissue macrophages and stimulates the synthesis of intercellular matrix components.

Summary: the orientation and degree of manifestation of activity changes of plasma and erythrocytic superoxide dismutase can serve as prognostic criterion of myocardial infarction.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant status, myocardial infarction.



Введение

В структуре заболеваемости и смертности лидирующее место занимают сердечно-сосудистые заболевания, при этом прогрессирующая сердечная недостаточность является непосредственной причиной смерти у больных с острыми коронарными катастрофами [1, 2, 3]. Поэтому ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний и необходимость создания систем быстрого определения риска развития подобных патологий приобретают в последнее время все большую значимость в связи с быстрым ростом числа кардиоваскулярных патологий, а также снижением возраста пациентов, страдающих этими заболеваниями [4].

Накопленные многочисленные экспериментальные и клинические данные показывают, что тяжесть течения и исход острого инфаркта миокарда (ОИМ) и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) во многом определяются адаптационно-компенсаторными возможностями гемодинамических механизмов системы крови [3, 5].

Основной причиной несостоятельности механизмов специфической и неспецифической защиты организма при заболеваниях сердечно-сосудистой системы является окислительный стресс. В развитии окислительного стресса ведущую роль отводят активным формам кислорода (АФК), обладающим высокой реакционной способностью и вызывающим повреждение клеточных и внеклеточных структур. Патфизиологическая роль АФК и других свободных радикалов в процессах окислительной модификации отдельных классов биомолекул имеет ключевое значение в развитии свободнорадикальной патологии, к которой относят и заболевания сердечно-сосудистой системы. К ключевым механизмам окислительного стресса, приводящим к дисфункции эндотелия, относится активация окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов как одного из главных источников образования реактивных метаболитов кислорода в сосудистом русле, способствующих развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [6].

Целью исследования - оценка процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантного статуса организма пациентов с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом.

Материалы и методы

Материалом для исследования выбраны эритроциты и плазма венозной крови, полученные от 200 пациентов. На основании данных анамнеза, ультразвукового и электрокардиографического исследования сердца были выделены следующие группы обследуемых. Группа сравнения представлена 22 пациентами обоих полов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), возраст которых составил в среднем $38 \pm 3,7$ лет. Длительность основного заболевания не превышала 8-10 лет. Жалобы пациентов данной группы заключались в болях за грудиной после эмоциональной или физической нагрузки. Достоверность диагноза подтверждалась комплексом клинических исследований, включающим велоэргометрию.

Клиническая группа №1 представлена 60 пациентами с острым инфарктом миокарда. Средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 0,8$ лет. Диагноз установлен на основании анализа клинических данных, изменений ЭКГ и результатов лабораторного обследования.

Клиническая группа №2 представлена 118 пациентами обоих полов с постинфарктным кардиосклерозом, воз-

раст которых в среднем составил $46,3 \pm 2,7$ лет. Жалобы, которые предъявляли пациенты клинической группы, были следующими: боли в груди, одышка после физической нагрузки, головокружение. Диагноз установлен на основании анализа клинических данных, изменений ЭКГ и результатов лабораторного обследования.

В крови определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [7], каталазы [8], миелопероксидазы (МПО) [9], а также концентрацию внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) [10], малонового диальдегида (МДА) [11], мочевой кислоты с использованием набора «Ольвекс-диагностикум». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Stadia [12]. О достоверности отличий учитываемых показателей клинической группы и группы сравнения судили по величине t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что отмечаются нарушения в работе внутриклеточных ферментов первой линии антиоксидантной защиты (АОЗ). В частности, активность СОД эритроцитов статистически достоверно увеличивается на 42,5% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. При этом имеет место угнетение активности каталазы на 14,1% ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о дисбалансе работы клеточных ферментов АОЗ, сопровождающихся усилением процессов свободнорадикального окисления (СРО) в острый период заболевания, так как увеличивается продукция не только супероксидного анион-радикала, но и пероксида водорода. Накопление пероксида водорода, обладающего высокой диффузионной активностью, можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию организма, направленную на стимуляцию эндотелийнезависимой вазодилатации, что особенно актуально в период острой коронарной катастрофы.

Однако исследуя активность данных ферментов в плазме крови, мы обнаружили синхронное угнетение как СОД, так и каталазы на 12,6% и 18,3% ($p < 0,05$) соответственно относительно группы сравнения. Такая перестройка метаболизма свидетельствует о том, что в первую очередь повышается функциональная активность ферментных элементов крови и может служить экстренным «аварийным» механизмом перестройки адаптивных возможностей. По-видимому, снижение активности СОД плазмы обусловлено ее аллостерическим ингибированием избытком перекиси водорода, что нарушает процесс утилизации супероксидного анион-радикала и способствует образованию новых более реакционно-способных активных форм кислорода в плазме, замыкая «порочный круг». В частности, значительно повышается риск образования пероксинитрита, что снижает уровень нитро сильного радикала, и нарушается ведущий молекулярный механизм регуляции тонуса сосудистой стенки. Доказательством данного предположения является статистически достоверный рост активности МПО плазмы на 176,1% ($p < 0,05$), что говорит о повышении функционально-метаболической активности лейкоцитов. Полученные лабораторные данные согласуются с морфологической картиной ОИМ (рисунок 1). Гистологически в миокарде больных ОИМ была выявлена неравномерная гипертрофия отдельных пучков и пластов мышечных волокон, сочетающаяся с лейкоцитарной инфильтрацией перимизимальных капилляров, отеком стромы миокарда и некрозом.

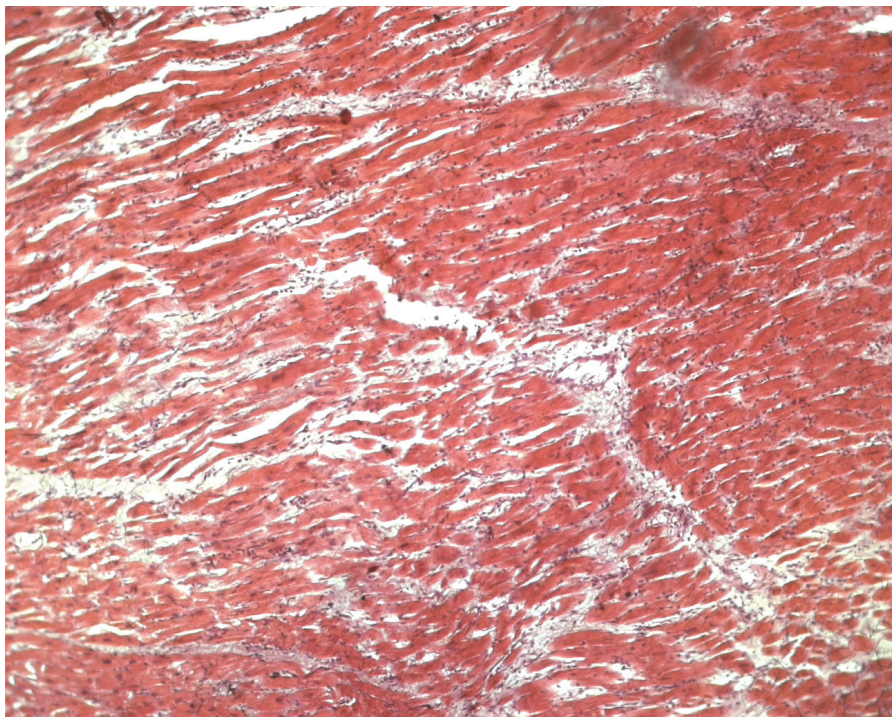


Рисунок 1. Инфаркт миокарда: некроз кардиомиоцитов, отек стромы миокарда, обогащение лейкоцитами перимизимальных капилляров.

Увеличение: окуляр W-PL 10x/23; объектив A-Plan 10x/0,25.

Снято: видеокамера AxioCam MRC (производство Карл Цейс), микроскоп Axioskop 40 (производство Карл Цейс).

Необходимо указать, что концентрация ВЭГ плазмы увеличивается на 80,2% ($p<0,05$), что свидетельствует о формировании синдрома цитолиза и способствует запуску процессов СРО вследствие активации реакции Фентона. При этом концентрация МДА плазмы оказалась выше значений группы сравнения на 56,7% ($p<0,05$). Важно подчеркнуть, что во время острой коронарной катастрофы происходят изменения и в неферментативном звене АОЗ. В частности, регистрируется снижение концентрации мочевой кислоты на 30,2% ($p<0,05$). Очевидно, что в данном случае мочевая кислота выполняет адаптивно-протекторные функции вследствие присущей ей антиоксидантной активности. В этой связи многие исследователи отводят ей роль «метаболического антиоксиданта», участвующего в реализации концепции «протекторного катаболизма». Следовательно, в острый период заболевания значительно повышается продукция АФК радикальной и нерадикальной природы и увеличивается риск развития деструктивных изменений. Кроме того, необходимо отметить, что снижение скорости катаболизма пуриновых нуклеотидов может быть обусловлено угнетением активности ксантиноксидоредуктазы. В работе [6] показано, что ксантиноксидоредуктаза локализована не только в цитоплазме, но и на внешней поверхности плазмолеммы эндотелиоцитов и при ишемии может выделяться в системную циркуляцию, где связывается с гликозаминогликанами эндотелиальных клеток. Можно полагать, что вклад ксантиноксидоредуктазы в генерацию АФК в острый период инфаркта миокарда выражен в меньшей степени и/или отсутствует вовсе по сравнению с вкладом НАДФН-оксидазы.

Что касается пациентов с ПИКС, мы обнаружили сходную картину в изменении активности клеточных

антиоксидантных ферментов. Так, в эритроцитах активность СОД возросла на 40,8% ($p<0,05$), тогда как активность каталазы, напротив, снизилась на 21,5% ($p<0,05$). Подобные изменения, очевидно, направлены на сохранение эндотелийнезависимой регуляции сосудистого тонуса и могут быть расценены как сформированная компенсаторно-приспособительная реакция организма.

При этом в плазме крови отмечается иная картина – каталазная активность увеличилась на 16,7% ($p<0,05$) на фоне отсутствия статистически значимых отличий активности СОД, что можно считать более благоприятным признаком течения основного заболевания. Отдельно необходимо указать, что у пациентов клинической группы №2 имеет место более выраженный рост и миелопероксидазной активности плазмы – на 199,1% ($p<0,05$) относительно группы сравнения. Такие изменения могут свидетельствовать о повышении продукции гипохлорита и цитотоксичности пероксида водорода в условиях усиления функционально-метаболической активности лейкоцитов, что неизбежно сопровождается кислородным «парадоксом».

Заметим, что только в этой группе регистрируется максимальный рост концентрации ВЭГ на 148,4% ($p<0,05$). Очевидно, что у пациентов с ПИКС в этих условиях значительно возрастает роль реакции Габера-Вейса в механизмах генерирования АФК, так как для её осуществления необходимо участие металлов переменной валентности, супероксидного анион-радикала и пероксида водорода. Образующийся в ходе реакции гидроксид-радикал является наиболее реакционным из всех АФК. Кроме мутагенного и цитотоксического действия он участвует в активации агрегации тромбоцитов, что значительно нарушает реологические характеристики крови, а также служит



мессенджером апоптотической гибели клеток. Возможно, такие изменения направлены на создание тканевой гипоксии, что повышает активность тканевых макрофагов и стимулирует процессы синтеза компонентов межклеточного матрикса (рисунки 2, 3). Результаты биохимического исследования согласуются с морфологической картиной.

В частности, отмечается пролиферация фибробластов, развитие фиброза наряду с гипертрофированными кардиомиоцитами, скоплением мелких глыбок гемосидерина, встречаются лимфоциты, что способствует нарушению трофики кардиомиоцитов и сопровождается изменением нормального хода адаптивных процессов.

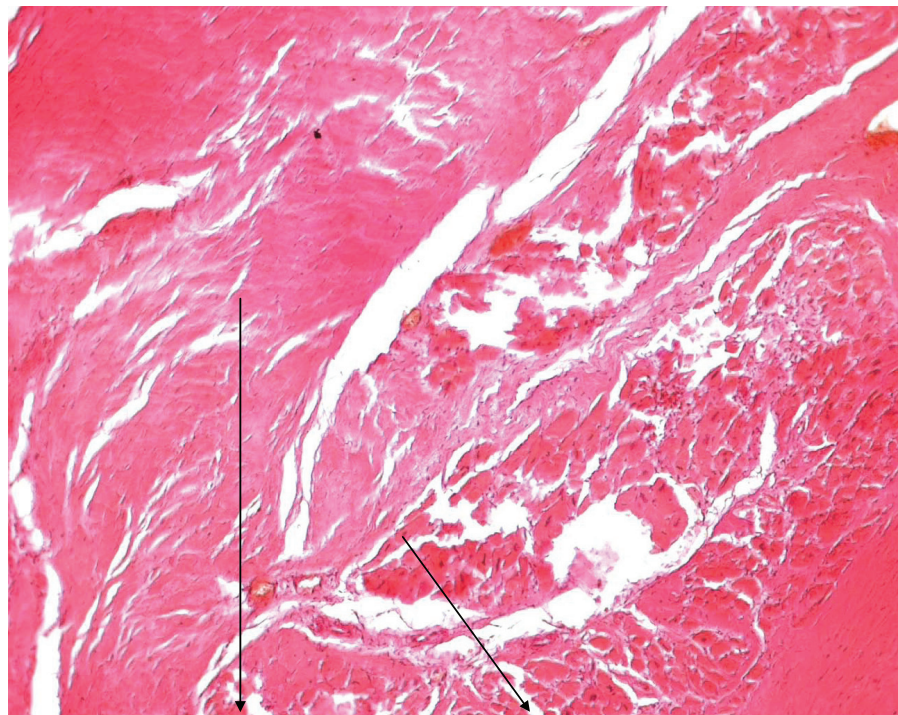


Рисунок 2. Постинфарктный кардиосклероз. Гипертрофированные кардиомиоциты..



Рисунок 3. Стадия рубцевания инфаркта миокарда с пролиферацией фибробластов, скоплением мелких глыбок гемосидерина, встречаются лимфоциты..



Выявленный в данной группе рост концентрации МДА на 125,4% ($p < 0,05$) свидетельствует об интенсивности процессов СРО и подтверждает наличие тканевой гипоксии. Исходя из литературных и собственных данных, мы полагаем, что у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы имеет значение не столько наличие окислительного стресса, сколько молекулярный механизм инициации СРО и степень его выраженности.

Возможно, в период рубцовых изменений сердечной мышцы имеет место не только аллостерическое ингибирование СОД, но и ее химическая модификация АФК. Можно полагать, что, несмотря на улучшение общего состояния пациентов в период заместительного фиброза, сохраняется клеточная деструкция, а значит существует необходимость коррекции выявленных метаболических нарушений с использованием антиоксидантов.

Кроме того, уровень мочевого кислоты у данной группы пациентов оказался снижен на 12,5% ($p < 0,05$) относительно той же группы. Можно полагать, что при ПИКС вклад НАДФН-оксидазы в генерацию АФК выражен в большей степени по сравнению с другими системами генерации свободных радикалов.

Выводы

В период острого течения инфаркта миокарда формируется экстренный механизм перестройки адаптивных возможностей организма, сочетающийся с усилением процессов СРО. При этом ведущим адаптационно-компенсаторным механизмом регуляции сосудистого тонуса у пациентов в острый период инфаркта миокарда является избыточная продукция пероксида водорода.

При ПИКС молекулярные изменения направлены на создание тканевой гипоксии, что повышает активность тканевых макрофагов и стимулирует процессы синтеза компонентов межклеточного матрикса.

Таким образом, направленность и степень выраженности изменений активности плазменной и эритроцитарной супероксиддисмутазы несёт информацию о состоянии молекулярно-приспособительных реакций, может служить прогностическим критерием и определять характер комплексной терапии, а снижение концентрации мочевого кислоты может служить биохимическим маркером выраженности окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В. Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. - 2005- №1. - С.16-19.
2. Khalife K., Danchin N., Neiman J. Facteurs pronostiques de infarctus du myocarde // Inform Cardiol. - 1985. - №9. - P.201-208.
3. Rasanen J. Acute myocardial infarction complicated by respiratory failure // Chest. - 1984. - №85. - P.21.
4. Пальцева Е.М., Константинова С.В., Северин С.Е. Новые биомаркеры: адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. - 2009. - №10. - С.65-74.
5. Аникин В. В. Периферическое кровообращение и прогноз у больных со стенокардией // Кардиология. - 1988. - №8. - С.102-103.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. - Москва, 2006. - 556с.
7. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Шлык С.В. и др. Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечно-сосудистой патологии у беременных. - Ростов-на-Дону, 2008. - 158 с.
8. Королук М.А., Иванова Л.И., Монтарева В.Е. и др. Метод определения каталазы // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С.16-19.
9. Шафран М.Г., Лызлова С.Н. Очистка и некоторые свойства миелопероксидазы лейкоцитов белых мышей // Вопросы медицинской химии. - 1975. - №6. - С.629-633.
10. Каракшев А.В., Вячев Е.П. Микрометоды в клинической лаборатории. - София, 1973. - 124с.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. - М., 1977. - 112с.
12. Кулайчев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. - М., 1996. - С. 147-203.

ПОСТУПИЛА: 23.04.2010