

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.331.1-06:616.133-007.271]-008.9-074

Е. В. Клычникова, С. Б. Матвеев, В. А. Рябинин, М. А. Годков, А. П. Голиков, В. В. Ахметов, И. П. Михайлов

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

У пациентов с тяжелым течением гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с атерогенным стенозом сонных артерий до и после каротидной эндартерэктомии ( $n = 25$ ) и 21 донора провели исследования в сыворотке крови липидного профиля, определение содержания малонового диальдегида (МДА), церулоплазмينا,  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ), оксида азота (NOx), ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ). Обнаружили, что у больных достоверно повышен уровень NOx, АСЕ, МДА,  $\alpha$ -ТФ. У пациентов с данной патологией отметили достоверную положительную корреляцию между концентрацией МДА и липопротеидов очень низкой плотности ( $r = 0,51$ ), МДА и ТГ ( $r = 0,36$ ), МДА и холестерина ( $r = 0,3$ ), что подтверждает важную роль перекисного окисления липидов в развитии атеросклероза. Таким образом, у больных ГБ на фоне атеросклероза сонных артерий выявили усиление окислительного стресса, выраженную дислипотемию, что свидетельствует об их патогенетической значимости в механизмах нарушений гомеостаза.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, атеросклероз сонных артерий, перекисное окисление липидов

*Ye. V. Klytchnikova, S. B. Matveyev, V. A. Ryabinin, M. A. Godkov, A. P. Golikov, V. V. Akhmetov, I. P. Mikhaylov*

THE OXIDATION STRESS, LIPID METABOLISM AND THEIR RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH SEVERE COURSE OF HYPERTENSION DISEASE IN AGGREGATE WITH CAROTID STENOSIS

The experimental samplings consisted of 25 patients with severe course of hypertension disease in aggregate with atherogenic carotid stenosis before and after carotid endarterectomy and 21 donors. The study was organized to analyze in lipid profile blood serum the content of malonic dialdehyde, ceruloplasmin,  $\alpha$ -tocopherol, nitric oxide and angiotensin converting enzyme. The study established that in patients took place a reliably increased level of malonic dialdehyde, ceruloplasmin,  $\alpha$ -tocopherol, nitric oxide and angiotensin converting enzyme. The patients with this pathology have a reliable positive correlation between the concentration of malonic dialdehyde and lipoproteids of very low density ( $r=0.51$ ), malonic dialdehyde and triglycerides ( $r=0.36$ ), malonic dialdehyde and cholesterol ( $r=0.3$ ). This data confirms the important role of peroxidation of lipids in the development of atherosclerosis. Therefore, the enhancement of oxidation stress and expressed dislipoproteidemia are established in patients with hypertension disease with carotids atherosclerosis as a background. This result testifies the pathogenic significance of these phenomena in the mechanisms of homeostasis disorders.

**Key words:** hypertension disease, carotids atherosclerosis, peroxidation of lipids

Артериальная гипертония – патологическое состояние, сопровождающееся ремоделированием сосудов, снижением эластичности сосудистой стенки, изменением реологических свойств крови и полиорганным нарушением кровоснабжения. Согласно современным представлениям, патогенез, клинические проявления и исход артериальной гипертонии во многом зависят от нарушений метаболизма, возникающих в результате ишемии различных органов и тканей, включая нарушение обмена липидов, системы гемостаза, накопления активных форм кислорода [5–7].

В последнее время активно изучают роль дисфункции эндотелия в патогенезе гипертонической болезни (ГБ), острого коронарного синдрома, атеросклероза [6]. Накапливается все больше доказательств того, что дисфункция эндотелия, нарушение секреторного процесса в условиях дефицита эссенциальных полиеновых жирных кислот проявляется в изменении эндотелия, синтезе клетками оксида азота (NO) и реализации его вазодилаторного эффекта [12]. В эксперименте показано, что экзогенная гиперхолестеринемия у кроликов приводит к длительному ингибированию синтеза NO, пролиферации клеток неинтимы и нарушению функции эндотелия. Это нарушает вазодилатацию, активирует агрегацию тромбоцитов,

пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелия [12]. Дисфункция эндотелия является наиболее ранним проявлением атероматоза [6].

До настоящего времени недостаточно хорошо изучена роль окислительного стресса при атерогенном стенозе сонных артерий, который сопровождается нарушением NO-синтетической функции эндотелия, дисбалансом между вазодилатацией и вазоконстрикцией.

Целью данного исследования стало изучение характера метаболического ответа окислительного стресса и выявление корреляционных отношений между уровнем вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА) и показателями липидного обмена у больных с тяжелым течением ГБ на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с атерогенным стенозом сонных артерий.

**Материалы и методы.** Обследованы 25 пациентов (18 мужчин и 7 женщин) с ГБ и атерогенным стенозом сонных артерий. Средний возраст больных составил  $64 \pm 11$  года. До госпитализации инсульт перенесли 20 (80%) пациентов. ИБС выявили у 20 (80%) больных. Клинические проявления окклюзии сосудов нижних конечностей наблюдали у 9 (36%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа – у 5 (20%). При поступлении в стационар артериальное давление систолическое/диастолическое ( $АД_{сис.}/АД_{диаст.}$ ) составило  $162 \pm 2/95 \pm 1$  мм рт. ст. У всех больных произвели хирургическое лечение – каротидную эндартерэктомию. Состояние процессов ПОЛ оценивали путем измерения уровня МДА [2]. Для оценки состояния АОС в сыворотке крови определяли содержание антиоксидантного

Для корреспонденции:

Матвеев Сергей Борисович, д-р мед. наук, и. о. рук. клин.-биохим. лаборатории

Адрес: 129090, Москва, пл. Б. Сухаревская, 3

Телефон: 620-12-57

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ и АОС у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий ( $M \pm m$ )

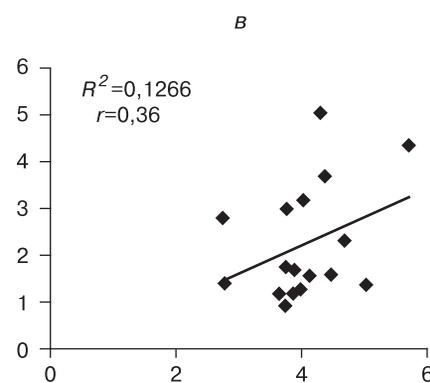
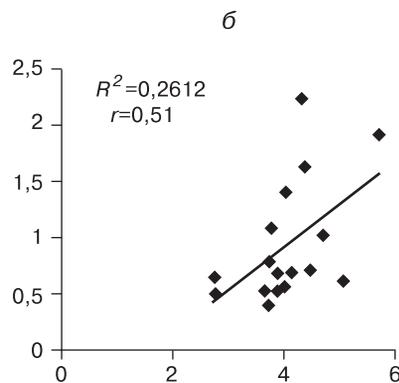
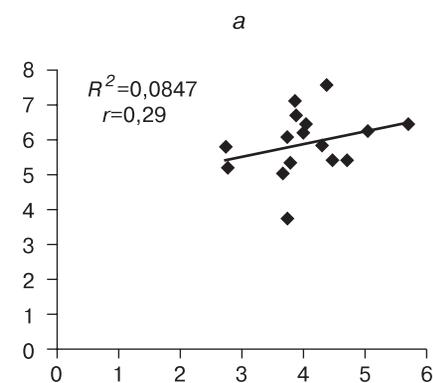
Показатель	Норма	1-е сутки (до операции)	7-е сутки (после операции)
МДА, нмоль/л	1,24 ± 0,07	4,04 ± 0,17*	4,0 ± 0,15*
ЦП, мг/100 мл	31,8 ± 2,1	25,44 ± 2,17*	27,3 ± 3,26*
ТФ, мкг/мл · мг	3,24 ± 0,15	4,33 ± 0,23*	4,0 ± 0,19*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

фермента церулоплазмينا (ЦП) и жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) [8, 14]. Уровень стабильных метаболитов NOx в сыворотке крови изучали по методу, согласно которому кадмий в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита [3]. Активность АСЕ определяли с помощью спектрофотометрического метода [4]. Показатели липидного обмена анализировали ферментативным методом в сыворотке крови на биохимическом анализаторе “Олимпус 640” (Япония): содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Коэффициент атерогенности рассчитывали по методу Е. И. Чазова и А. Н. Климова [7]. Исследования проводили на 1-е сутки после поступления и на 7-е сутки после операции. В качестве контроля (норма) обследовали 20 доноров. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики ANOVA с определением ошибки разности двух вариационных рядов, связанных между естественными парами вариант [1] и методом ранговой корреляции Спирмена на компьютере Pentium-100 в операционных стандартах Windows 97 с помощью лицензионной копии Microsoft Excel 97. Различия были достоверны при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** У больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий обнаружили достоверное повышение уровня NOx –  $35,1 \pm 2,9$  мкмоль/л (норма  $26,2 \pm 1,1$  мкмоль/л), активности АСЕ –  $45,6 \pm 4,8$  мкмоль/л (норма  $35 \pm 1,5$  мкмоль/мин/л). При этом содержание МДА в сыворотке крови пациентов достоверно превышало таковое в контрольной группе (доноры) в 3,2 раза, а активность ЦП была в 1,3 раза ниже, чем в группе доноров ( $p < 0,05$ ). Уровень  $\alpha$ -ТФ достоверно превышал значения нормы в 1,4 раза (табл. 1).

Таким образом, полученные данные являются свидетельством выраженного окислительного стресса у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий до операции. При исследовании липидного обмена у пациентов с данной патологией выявили достоверное повышение уровня общего ХС в 1,3 раза и атерогенных фракций: ТГ – в 1,8 раза,



Взаимосвязь между содержанием МДА и показателями липидного обмена у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий.

По оси абсцисс – МДА (в нмоль/мл); по оси ординат: а – ХС (в ммоль/л); б – ЛПОНП (в ммоль/л); в – ТГ (в ммоль/л).

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма	1-е сутки (до операции)	7-е сутки (после операции)
ХС, ммоль/л	4,62 ± 0,1	6,23 ± 0,21*	5,83 ± 0,34*
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,16	2,24 ± 0,29*	2,11 ± 0,18*
ЛПВП, ммоль/л	1,42 ± 0,12	1,19 ± 0,05	1,30 ± 0,12
ЛПНП, ммоль/л	2,65 ± 0,1	3,86 ± 0,19*	3,84 ± 0,26*
ЛПОНП, ммоль/л	0,55 ± 0,08	0,93 ± 0,13*	0,87 ± 0,09*
Коэффициент атерогенности	2,43 ± 0,22	4,27 ± 0,24*	4,16 ± 0,28*

ЛПНП – в 1,5 раза, ЛПОНП – в 1,7 раза. Обнаружили достоверное снижение антиатерогенных фракций ХС–ЛПВП в 1,2 раза. Коэффициент атерогенности, который более точно отражает благоприятное и неблагоприятное сочетание липопротеидов с точки зрения риска развития ИБС и атеросклероза, был достоверно повышен в 1,8 раза (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о достоверной дислипидемии у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий.

Согласно литературным данным, важную роль в развитии атеросклероза играет ПОЛ [5, 6]. В связи с этим мы изучили взаимосвязь между уровнем МДА и показателями липидного обмена. Так, у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий обнаружили положительную корреляцию между содержанием МДА и ХС, ТГ, ЛПОНП (см. рисунок), что подтверждает важную роль ПОЛ в развитии атеросклероза.

В наших исследованиях достоверное повышение уровня NOx, МДА, АСЕ и снижение активности ЦП у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий указывает на усиление окислительного стресса. Известно, что повышение концентрации продуктов ПОЛ и стабильных метаболитов NO способствует интенсификации образования пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) [13]. Все это свидетельствует о том, что больные ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий подвержены окислительному стрессу, обусловленному, по-видимому, атеросклерозом и его последствиями.

В клинических исследованиях главным образом при гипертонии в плазме крови, как правило, наблюдают повышенные активности АСЕ и снижение уровня NOx [9]. При этом ингибиторы АСЕ угнетают активность АСЕ и повышают экспрессию синтазы NO и генерацию NO [10, 15]. Отмеченное в наших исследованиях повышение концентрации NOx у больных ГБ на фоне атеросклероза сонных артерий находит объяснение в работе V. Lubrano и соавт. [11].

По данным V. Lubrano и соавт. [11], у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией отмечается достоверное повышение содержания NOx и МДА в плазме крови периферической вены. При этом уровень NOx составил  $56 \pm 7$  мкмоль/л (контроль  $35 \pm 3$  мкмоль/л), МДА  $5,6 \pm 0,7$  мкмоль/л (контроль  $2,9 \pm 0,3$  нмоль/мл), что подтверждает полученные нами результаты.

Таким образом, у больных ГБ с атерогенным стенозом сонных артерий выявили усиление процессов ПОЛ и недостаточность АОС, повышение уровня NOx и активности АСЕ на фоне выраженной дислипидемии, что свидетельствует об их патогенетической значимости в механизмах нарушений гомеостаза и является основанием для проведения антиоксидантной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В. П., Боровиков Л. П. Статистика – статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М., 1998.
2. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. // Вопр. мед. химии. – 1987. – Вып. 4. – С. 118–122.
3. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // Клини. лаб. диагн. – 1998. – № 1. – С. 11.
4. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // Вопр. биомед. химии. – 2004. – № 1. – С. 79–85.
5. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. – М., 2001.
6. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот (биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза). – М., 2002.
7. Чазов Е. И., Климов И. А. Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца. – М., 1980.
8. Duggan D. E. // Arch. Biochem. – 1959. – Vol. 84. – P. 116–122.
9. Goetz R. M., Holtz J. // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 97. – P. 165–174.
10. Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al. // Metabolism. – 1999. – Vol. 48. – P. 1256–1259.
11. Lubrano V., Vassalle C., Blandizzi C. et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 3. – P. 117–125.
12. Nakashima Y., Raines E. W., Plump A. S. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 842–851.
13. Radi R., Beckman J. S., Bush K. M., Freeman B. A. // Arch. Biochem. – 1991. – Vol. 288. – P. 481–487.
14. Ravin H. A. // J. Lab. Clin. Med. – 1961. – Vol. 58. – P. 161–168.
15. Takase H., Sugiyama M., Nakazawa A. et al. // Arzneimittelforschung. – 2000. – Bd 50. – S. 530–534.

Поступила 19.04.11

© И. А. НОВИКОВА, Т. С. ПЕТРЕНКО, 2012

УДК 616.21/22-002-008.939.15-39-074

И. А. Новикова, Т. С. Петренко

## АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Кафедра клинической лабораторной диагностики УО Гомельский государственный медицинский университет

*Проведен анализ параметров липопероксидации в крови и слюне 60 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей в период ремиссии. Выявлено, что содержание первичных и вторичных продуктов пероксидации нейтральных липидов в плазме крови ниже, а конечных продуктов пероксидации нейтральных липидов и продуктов окисления фосфолипидов выше, чем у здоровых лиц. Характер изменений интермедиатов перекисного окисления липидов в различном биоматериале зависит от локализации воспалительного процесса.*

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей

I.A. Novikova, T.S. Petrenko

### THE ACTIVITY OF PEROXIDATION OF LIPIDS IN BIOLOGIC SAMPLES OF PATIENTS WITH RECURRENT DISEASES OF UPPER RESPIRATORY TRACTS

*The parameters of peroxidation of lipids in blood and saliva were analyzed on sampling of 60 patients with recurrent diseases of upper respiratory tracts during period of remission. It is established that the content of primary and secondary products of peroxidation of neutral lipids in blood plasma is lower as compared with healthy persons. The content of end products of peroxidation of neutral lipids and products of oxidation of phospholipids in blood plasma is higher as compared with healthy persons. The characteristics of alterations of intermediates of peroxidation of lipids in various biologic samples depend on the localization of inflammatory process.*

**Key words:** peroxidation of lipids, recurrent diseases of upper respiratory tracts

Инфекции верхних дыхательных путей являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. В последние десятилетия их количество возросло почти в 3 раза, при этом наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты рецидивирующих и хронических форм [1, 6, 7]. Одной из причин частых рецидивов данных заболеваний может служить нарушение способности организма к формированию адекватного ответа на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и инфекционных агентов [1, 4–6].

Как известно, перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом регуляции обменных процессов в организме [1, 5, 8, 9]. Сбалансированная активация ПОЛ в ответ на инфекционный агент обеспечивает нормальное протекание адаптивно-компенсаторных реакций организма и его полноценную сопротивляемость [4, 8].

Сведения о состоянии системы ПОЛ у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (РИВДП) немногочисленны и весьма противоречивы, что может быть обусловлено не только клиническими особенностями больных, но и различиями в методических подходах и выборе материала для исследований [1, 4, 5, 10, 11]. Наи-

Для корреспонденции:

Новикова Ирина Александровна, проф., зав. каф. клин. лаб. диагностики  
Адрес: 246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ланге, 5  
Телефон: 8 (0232) 377073