

## ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Кафедра общей и клинической биохимии № 1*

*Ростовского государственного медицинского университета,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru*

Целью данного исследования явилась оценка процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантного статуса пациентов с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом. Материалом для исследования выбраны эритроциты и плазма венозной крови, полученная от 200 пациентов. Установлено, что 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.

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

**Z. I. MIKASHINOWICH, E. V. OLEMPIEVA, R. A. GRIDASOVA, A.A. SCHWEZOV**

### SPECIFICITY OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS AT PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF ISCHEMICAL HEART DISEASE

*General and clinic biochemistry department № 1 of Rostov State Medical University,  
Russia, 344022, c. Rostov-on-Don, str. Nakchychvansky, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru*

The task of our investigation was the estimation of lipid peroxidation and antioxidant status at patients with acute form of myocardial infarction and postinfarction cardiosclerosis erythrocytes and plasma of venous blood, taken from 200 patients was chosen as material for investigation. 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.

*Key words:* lipid peroxidation, antioxidant status, myocardial infarction.

### Введение

В настоящее время в структуре заболеваемости и смертности на первом месте остаются сердечно-сосудистые заболевания, а прогрессирующая сердечная недостаточность занимает ведущее место среди непосредственных причин смерти у больных с острыми коронарными катастрофами [3, 11, 18]. При этом 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 кардиоваскулярной патологии, а также снижением возраста пациентов, страдающих этими заболеваниями [9].

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 [1, 10, 18].

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. Патофизиологическая 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 полиморфно-ядерных лейкоцитов как одного из главных источников образования реактивных метаболитов кислорода в сосудистом русле, способствующих развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [8, 14, 17].

Целью данного исследования явилась оценка процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантного статуса организма пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

## Методика исследования

Материалом для исследования нами выбраны эритроциты и плазма венозной крови, полученная 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  $38 \pm 3,7$  года. 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 холтеровское мониторирование, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), а также функциональные пробы – велоэргометрию.

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

Клиническая группа № 2 представлена 118 пациентами обоих полов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), возраст которых в среднем составил  $46,3 \pm 2,7$  года. Жалобы, которые предъявляли пациенты клинической группы, были следующими: боли в груди, одышка после физической нагрузки, головокружение. Диагноз установлен на основании анамнеза заболевания, анамнеза жизни, анализа клинических данных, изменений ЭКГ в виде устойчивых нарушений ритма и проводимости, а также наличия признаков рубцовых изменений.

В эритроцитах и плазме крови определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по Н. Р. Misra, J. Fridovich в описании О. Г. Саркисяна [11], каталазы по М. А. Королюк и соавт. [5]. В плазме крови определяли активность миелопероксидазы (МПО) по методу, описанному М. Г. Шафран [16], а также концентрацию внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) по А. В. Каракшеву [4], малонового диальдегида (МДА) по И. Д. Стальной [13], мочевои кислоты с использованием набора «Ольвекс-диагностикум» [7]. Кроме биологического материала, полученного от пациентов с коронарными катастрофами, находящихся на стационарном лечении, нами было проведено гистологическое исследование биоптатов миокарда пациентов, умерших от данных заболеваний. Изменение морфологической картины представлено в виде микрофотографий парафиновых срезов, изготовленных на микротоме и окрашенных гематоксилин-эозином по методу Бемеера в описании О. В. Волковой [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Stadia» [6]. О достоверности отличий учитываемых показателей клинической группы и группы сравнения судили по величине *t*-критерия Стьюдента.

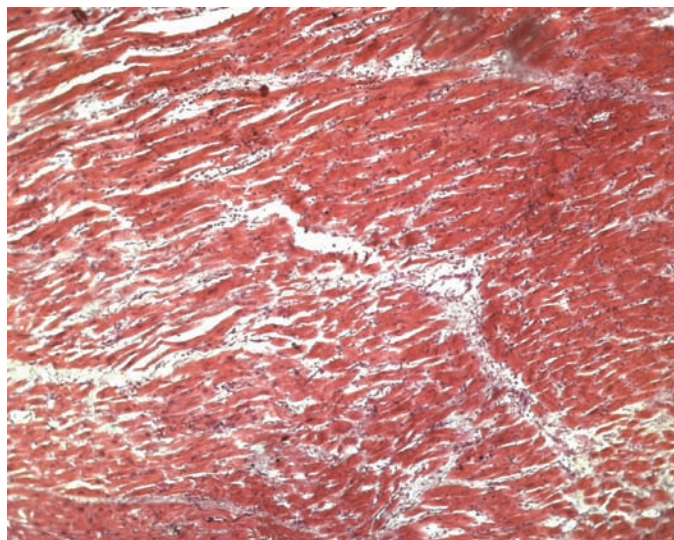
## Результаты исследования и обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что отмечаются нарушения в работе внутриклеточных ферментов первой линии АОЗ. В частности, активность СОД эритроцитов статистически достоверно увеличива-

ется 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 антиоксидантной защиты (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 форменных элементов крови, которая 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 нитроксильного 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 острого инфаркта миокарда (рис. 1). Гистологически в миокарде больных острым инфарктом миокарда была выявлена неравномерная гипертрофия отдельных пучков и пластов мышечных волокон, сочетающаяся с лейкоцитарной инфильтрацией перимизимальных капилляров, отеком стромы миокарда и некрозом.

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 мочевои кислоты на 30,2% ( $p < 0,05$ ). Очевидно, что в данном случае мочевои 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» [12, 15]. 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



**Рис. 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»)**

скорости катаболизма пуриновых нуклеотидов может быть обусловлено угнетением активности ксантиноксидоредуктазы. В работе [8] 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».

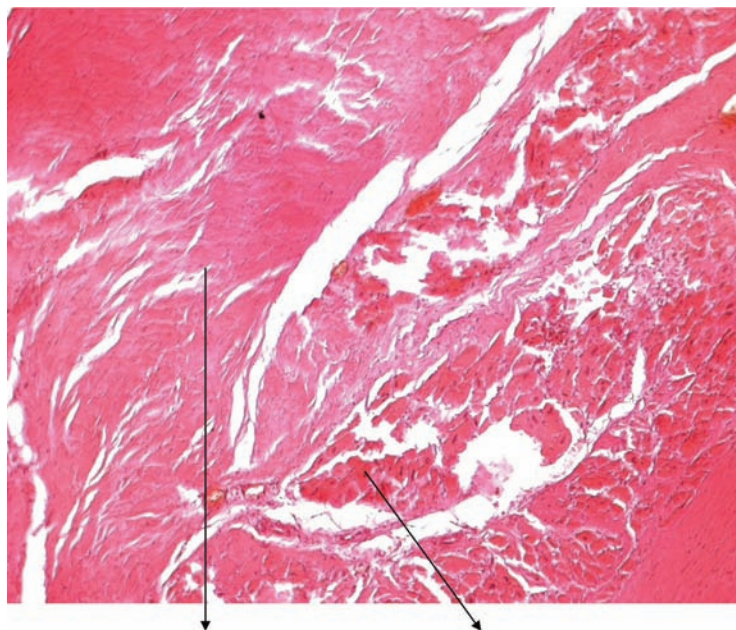
Заметим, что только в этой группе регистрируется максимальный рост концентрации ВЭГ на 148,4%

( $p < 0,05$ ). 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 (рис. 2, 3). Результаты биохимического исследования согласуются с морфологической картиной. В частности, отмечаются 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.

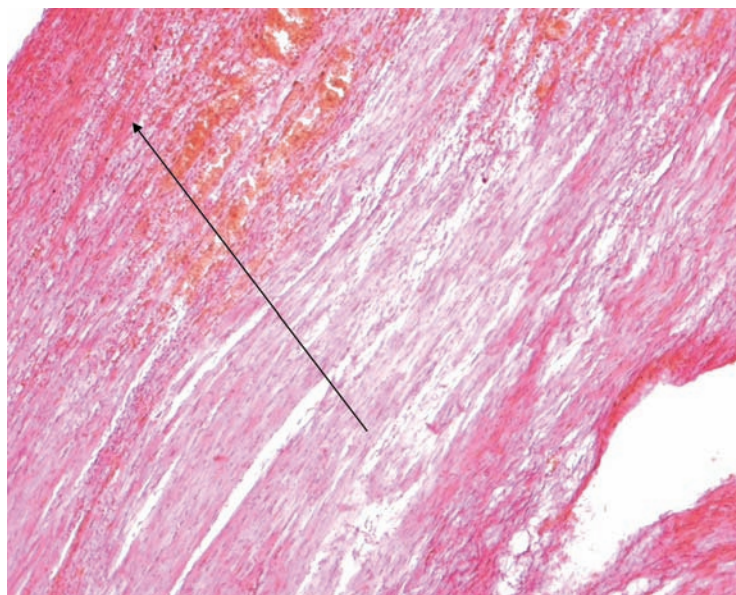
Выявленный в данной группе рост концентрации МДА на 125,4% ( $p < 0,05$ ) свидетельствует об интенсивности процессов СРО и подтверждает наличие тканевой гипоксии. Исходя из литературных и собственных данных, мы полагаем, что у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы имеет значение не столько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





**Рис. 2. Постинфарктный кардиосклероз. Гипертрофированные кардиомиоциты**



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

существует необходимость коррекции выявленных метаболических нарушений с использованием антиоксидантов.

Кроме того, уровень мочевины 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 адапционно-компенсаторным механизмом регуляции сосу-

дистого 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 несут информацию о состоянии молекулярно-приспособительных реакций, могут служить прогностическим критерием и определять характер комплексной терапии, а снижение концентрации мочевины может служить биохимическим маркером выраженности окислительного стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В. В. Периферическое кровообращение и прогноз у больных со стенокардией // Кардиология. – 1988. – № 8. – С. 102–103.
2. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии и гистологической техники. – М.: Медицина, 1971. – С. 140–144.
3. 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.
4. Каракшев А. В., Вячев Е. П. Микрометоды в клинической лаборатории. – София, 1973.
5. Королук М. А., Иванова Л. И., Монтарева В. Е. и др. Метод определения каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Кулайчев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. – М., 1996. – С. 147–203.
7. Меньшиков В. В. Справочник. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: «Слово», 2006. – С. 556.
9. Пальцева Е. М., Константинова С. В., Северин С. Е. Новые биомаркеры: адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 65–74.
10. Сакс В. А., Конорев Е. А., Григорьянц Р. А. Биохимия нормального и ишемизированного кардиомиоцита: современное состояние исследований // Кардиология. – 1992. – № 3. – С. 82–91.
11. Саркисян О. Г. Биохимические изменения при атрофических колпитах и их коррекция: Дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000.
12. Сахарчук И. И., Сисецкий А. П., Артюх В. П. Функциональная активность эритроцитов у больных с сердечной недостаточностью и возможные пути ее коррекции // Терапевтический архив. – 1992. – № 9. – С. 88–90.
13. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. – М., 1977.
14. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов разных возрастных групп // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 78. № 4. – С. 22–26.
15. Цапаев В. Г., Полтавцева Н. Е. Взаимосвязь между тканевыми и внутрисосудистыми характеристиками микроциркуляции у больных с острыми нарушениями коронарного кровообращения // Кардиология. – 1989. – № 2. – С. 102–104.
16. Шафран М. Г., Лызова С. Н. Очистка и некоторые свойства миелопероксидазы лейкоцитов белых мышей // Вопросы медицинской химии. – 1975. – № 6. – С. 629–633.
17. Khalife K., Danchin N., Neiman J. Facteurs pronostiques de infarctus du myocarde // Inform cardial. – 1985. – Vol. 9. – P. 201–208.
18. Rasanen J. Acute myocardial infarction complicated by respiratory failure // Chest. – 1984. – Vol. 85. – P. 21.

Поступила 01.04.2010

Г. М. МОГИЛЬНАЯ<sup>1</sup>, В. М. ДУРЛЕШТЕР<sup>2</sup>, В. Л. МОГИЛЬНАЯ<sup>2</sup>, Л. Г. ДРЯЕВА<sup>2</sup>

## МУЦИНЫ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА КАК ПРЕДИКТЫ ТРАНСФОРМАЦИИ В АДЕНОКАРЦИНОМУ

<sup>1</sup>Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологииКубанского государственного медицинского университета,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. (861) 262-72-71;<sup>2</sup>МУЗ городская больница № 2 (КМЛДО) КДЦ,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

E-mail: luda\_dom@mail.ru, тел. (861) 222-01-95

С помощью иммуногистохимического метода изучена экспрессия MUC 5 AC эпителиоцитами метапластических участков пищевода Барретта. При проведении иммуногистохимической реакции на MUC 5 AC положительная реакция была в цитоплазме железистых эпителиоцитов и эпителиоцитах кардиальных желез. При кишечной метаплазии в пищеводе Барретта положительную реакцию на MUC 5 AC давали цилиндрические клетки, бокаловидные эпителиоциты оставались неокрашенными. При наличии аденокарциномы интенсивность реакции на MUC 5 AC сохранившихся железистых структур снижалась от умеренной до слабой, а опухолевые клетки имели слабую или отрицательную окраску. Таким образом, степень экспрессии MUC 5 AC эпителиоцитами метапластических участков пищевода Барретта может указывать на степень прогрессии онкологического процесса.

**Ключевые слова:** пищевод Барретта, муцины, MUC 5 AC, желудочная метаплазия, кишечная метаплазия.

G. M. MOGILNAJA<sup>1</sup>, V. M. DURLSHTER<sup>2</sup>, V. L. MOGILNAJA<sup>2</sup>, L. G. DRJAEVA<sup>2</sup>

## EPITHELIAL MUCIN BARRETT ESOPHAGUS AS PREDIKTY TRANSFORMATION INTO ADENOCARCINOMA

<sup>1</sup>Departament of histologies, cytologies and embryologies,Kuban state medical university,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin st., 4. Tel. (861) 262-72-71;<sup>2</sup>Municipal hospital № 2 (KMLDO),

Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6/2. E-mail: luda\_dom@mail.ru, tel. (861) 222-01-95

Using immunohistochemical methods, we investigated the expression of MUC 5 AC epithelial cells of Barrett's esophagus metaplasia areas. In an immunohistochemical reaction to MUC 5 AC-positive was in the cytoplasm of glandular epithelial cells and epithelial cells of cardiac glands. When intestinal metaplasia in Barrett's esophagus is positive for MUC 5 AC was given cylindrical cells, goblet epithelial