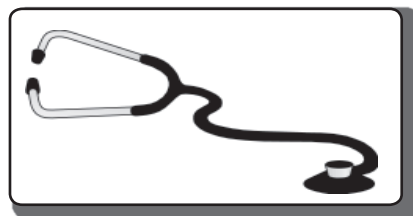




Внутренние болезни



УДК 612.015.1.11 : 616.127 - 005.8] - 053.88

С.В. Пятницкая, С.С. Рудь, Ю.Г. Ковальский, О.А. Лебедько, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина

ОЦЕНКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, г. Хабаровск*

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Распространенность ишемической болезни сердца в Российской Федерации, по данным 2007 г., составляет 6158,8 на 100 тыс. населения [1].

Свободнорадикальное окисление (СРО) — важный и многогранный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, белков и других соединений под действием свободных радикалов. Одним из основных субстратов свободнорадикальных реакций являются полиненасыщенные жирные кислоты, широко представленные в составе липидов мембран, а также липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛОНП) [7, 11]. Особенно подвержены свободнорадикальному окислению ЛПНП [16]. Окисленные ЛПНП цитотоксичны и способны ингибировать эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Следствием повреждающего эффекта ЛПНП может стать развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [16]. Оксидативный стресс играет существенную роль в патогенезе ИБС [4, 12]. В доступной нам литературе не обнаружены данные о биогенезе реакционных, короткоживущих активных форм кислорода — свободных радикалах, запускающих процессы свободнорадикального окисления липидов, белков и других у лиц пожилого возраста с острым коронарным синдромом. Большинство работ отражает роль первичных, вторичных и конечных

продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными формами ишемической болезни сердца.

Целью настоящего исследования явилось изучение свободнорадикального статуса сыворотки крови у больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В рамках острого коронарного синдрома обследованы 112 пациентов с нестабильной стенокардией в возрасте от 60 до 74 лет, средний возраст которых составил $68 \pm 2,5$ г. Количество мужчин составило 42 чел. (37,5%), женщин — 70 (62,5%). Все пациенты находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница №11» Управления здравоохранения администрации г. Хабаровска с октября 2007 г. по сентябрь 2008 г.

ОКС — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Включает в себя острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам и нестабильную стенокардию [6]. Больные были разделены на 3 группы: первая группа (23 чел.) — пациенты с впервые возникшей стенокардией (ВВС),

вторая группа (65 чел.) — с нестабильной стенокардией (у больных отмечалось учащение приступов ангинозных болей, отрицательная ЭКГ-динамика), третья группа (23 чел.) — пациенты, у которых нестабильная стенокардия трансформировалась в острый инфаркт миокарда без зубца Q.

Группа больных с впервые возникшей стенокардией до поступления в стационар не принимала общепринятые лекарственные препараты по лечению ИБС. Вторая и третья группы больных получали стандартную терапию согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST 2007 г. [6], включающую в себя прием антикоагулянтов и дезагрегантов, б-блокаторов, нитратов, статинов. У всех обследованных больных диагностирована артериальная гипертензия, поэтому, согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов 2008 г., все больные принимали гипотензивные препараты, в частности, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Критерием исключения явились больные с нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью III и IV ФК по Нью-Йоркской классификации, декомпенсацией сахарного диабета. Группу сравнения составили 30 больных без клинических проявлений кардиальной патологии в возрасте 60-70 лет. План обследования включал общепринятые методики (клинико-лабораторные исследования, ЭКГ); ЭхоКГ проводилась на аппарате ультразвуковой диагностики «Logic-5 Expert».

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления сыворотки крови использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS-50B фирмы «PERKIN ELMER» (Швейцария). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы Finlab.

Исследовали спонтанную и индуцированную Fe^{2+} ХМЛ, определяя [2]: светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (Ssp), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации активных кислородных метаболитов; максимум быстрой вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующей о содержании гидроперекисей липидов; светосумму (Sind-1) за 2 мин после «быстрой» вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХМЛ, инициированную H_2O_2 в присутствии люминола [3], анализировали по трем параметрам: светосумме в присутствии люминола (Slum), свидетельствующей об интенсивности образования гидроксил-радикалов, максимуму свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению, светосумме за 2 мин ХМЛ (Sind-2), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ). Интенсивность ХМЛ выражали в относительных единицах.

Работа выполнена в Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ (зав. лабораторией засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф. С.С. Тимошин).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке по общепринятым методикам: средний

Резюме

Проанализирован свободнорадикальный статус сыворотки крови больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС). В рамках ОКС исследованы больные с нестабильной стенокардией и впервые возникшей стенокардией. В группе больных с нестабильной стенокардией отмечается достоверная интенсификация процессов свободнорадикального окисления (СРО) в сравнении с контрольной группой.

У больных с впервые возникшей стенокардией выявлена достоверная интенсификация процессов свободнорадикального окисления в сравнении с контрольной группой и группой больных с нестабильной стенокардией. При анализе группы больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q с группой больных с нестабильной стенокардией мы не выявили достоверно значимого повышения показателей СРО. Полученные данные предполагают назначение антиоксидантов к общепринятой терапии острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, окислительный статус.

S.V. Pyatnickaya, S.S. Rud, U.G. Kovalskij,
O.A. Lebedko, G.G. Obukhova, G.P. Berezina

ESTIMATION OF FREE RADICAL STATUS OF BLOOD SERUM IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The present research is devoted to the study of free radical status of blood serum of elderly patients with acute coronary syndrome. In case of acute coronary syndrome, patients were examined with unstable angina and initial angina. The research revealed the significant increasing of free radical oxidation of blood in patients with unstable angina compared with the control group.

The group of patients with initial angina had significant increase of free radical oxidation compared with the control group and unstable angina. We did not find significant increase of free radical oxidation of blood in patients with non-Q myocardial infarction oxidation compared with unstable angina. The collected evidence suggests the use of antioxidant in complex therapy of acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, oxidative status.

показатель (M), ошибка средней арифметической (m). В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, применяли непараметрический метод — критерий Манна-Уитни. Статистический анализ результатов исследования обрабатывали с помощью ПК на базе процессора «Intel Pentium IV» с использованием программы Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP, Statistica 6.0 (Basic Statistics/Tables). Различия между группами считали достоверными при значении показателя не менее чем $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

При анализе ХМЛ-грамм свободнорадикального окисления сыворотки крови у больных пожилого возрас-

**Показатели хемилюминесценции (M±m) (отн. ед) сыворотки крови
у больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом**

Исследуемые группы	Показатели					
	Ssp	Sind-1	h	Slum	Sind-2	H
Группа сравнения (n=30)	0,126±0,004	0,274±0,006	0,123±0,001	0,137±0,008	0,143±0,042	0,188±0,024
С впервые возникшей стенокардией (n=23)	0,186±0,007 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ >0,05	1,036±0,035 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05	0,173±0,002 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05	0,987±0,001 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05	0,456±0,016 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ <0,05	0,300±0,004 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05 p ₅ >0,05
С нестабильной стенокардией (n=66)	0,221±0,002 p ₂ <0,05	0,438±0,008 p ₂ <0,05	0,155±0,001 p ₂ <0,05	0,230±0,001 p ₂ <0,05	0,364±0,001 p ₂ <0,05	0,308±0,003 p ₂ <0,05
Острый инфаркт миокарда без зубца Q (n=23)	0,187±0,004 p ₃ <0,05 p ₆ <0,05	0,416±0,001 p ₃ <0,05 p ₆ >0,05	0,151±0,001 p ₃ <0,05 p ₆ >0,05	0,124±0,004 p ₃ >0,05 p ₆ <0,05	0,320±0,004 p ₃ <0,05 p ₆ >0,05	0,279±0,005 p ₃ <0,05 p ₆ >0,05

Примечания. p₁ — достоверность различий показателей в группе сравнения с группой больных с впервые возникшей стенокардией; p₂ — достоверность различий показателей в группе сравнения с группой больных с нестабильной стенокардией; p₃ — достоверность различий показателей в группе сравнения с группой больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q; p₄ — достоверность различий показателей в группе больных с впервые возникшей стенокардией с группой больных с нестабильной стенокардией; p₅ — достоверность различий показателей в группе больных с впервые возникшей стенокардией с группой больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q; p₆ — достоверность различий показателей в группе больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q с группой больных с нестабильной стенокардией.

та с острым коронарным синдромом были обнаружены достоверные отличия всех показателей от аналогичных показателей группы сравнения (таблица). Уровень генерации свободных радикалов (Ssp) был превышен в 1,5-1,7 раза. Отмечалось повышение показателей продукции перекисных радикалов (Sind-1) в 1,5-3,8 раза, гидроксильных радикалов (Slum) в 1,7-7,2 раза и гидроперекисей липидов (h) в 1,2-1,4 раза. На фоне активации процессов свободнорадикального окисления отмечалось снижение активности антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2) в 2,2-3,2 раза и снижение в 1,5- 1,6 раза перекисной резистентности (H).

Обращает на себя внимание интенсификация процессов свободнорадикального окисления у больных в группе с впервые возникшей стенокардией. В этой группе больных, при сравнении с группой больных с нестабильной стенокардией, обнаружено достоверное повышение продукции перекисных радикалов (Sind-1) в 2,4 раза, гидроксильных радикалов (Slum) в 4,3 раза. Также отмечалось снижение активности антиоксидантной антирадикальной защиты в 1,3 раза (Sind-2). Особенно высока была генерация гидроксильных радикалов. Гидроксил-радикал — чрезвычайно реакционный свободный радикал [5, 13, 14], который выступает индуктором перекисного окисления липидов, способствуя повреждению клеток.

Гидроксильный радикал активно реагирует с фосфолипидами с образованием продуктов перекисного окисления липидов. При распаде образовавшихся гидроперекисей появляется избыток свободных радикалов, несущих неспаренный электрон. Перекисные радикалы затем вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси. Данный процесс протекает лавинообразно. Эта цепная реакция прерывается лишь взаимодействием с антиоксидантом.

При сравнении группы больных с впервые возникшей стенокардией с группой больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q также отмечается статистически достоверное повышение генерации перекисных свободных радикалов (Sind-1) в 2,5 раза. Особенно повышен уровень гидроксильных радикалов (Slum — в 7,9 раза).

Активацию процессов СРО у больных с впервые возникшей стенокардией по сравнению с группой больных с

нестабильной стенокардией можно объяснить отсутствием явления «прикондишен»-тренировки к действию ишемии [9], а также отсутствием приема ряда лекарственных препаратов, таких как б-адреноблокаторы, статины, которые обладают свойствами антиоксидантов [8, 10, 15].

При сравнении группы больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q с группой больных с нестабильной стенокардией мы не выявили достоверно значимого повышения показателей СРО. Возможно, это объясняется единым патогенезом (нестабильностью атеросклеротической бляшки) и применением препаратов с антиоксидантными свойствами, таких как б-адреноблокаторы, статины, триметазидин, ИАПФ [8, 10, 15].

Выводы

1. У пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом отмечается интенсификация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной антирадикальной защиты сыворотки крови.
2. У пациентов с впервые возникшей стенокардией отмечается значительная, по сравнению с контрольной группой и группой больных с нестабильной стенокардией, активация свободнорадикальных процессов сыворотки крови. Особенно высока генерация гидроксильных радикалов в группе пациентов с впервые возникшей стенокардией.
3. При сравнении группы больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q с группой больных с нестабильной стенокардией не выявлено достоверно значимого повышения показателей свободнорадикального окисления сыворотки крови.

Л и т е р а т у р а

1. Агеев Ф.Т., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А. и др. Стратегия лечения больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях: фокус на эндотелий // Сердце. - 2009. - Т. 8, №1. - С. 44-47.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: мет. рек. - СПб.: Наука, 2000. - 198 с.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах / ВИНТИ АН

СССР: Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. - М., 1991. - Т.29. - 147 с.

4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И. и др. Антиоксиданты и атеросклероз: критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований // Патогенез. - 2004. - №1. - С. 71-86.

5. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Активные кислородные метаболиты как универсальные мессенджеры процессов сигнальной трансдукции // Дальнев. мед. журнал. - 2004. - №4. - С. 95-98.

6. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST: российские рекомендации ВНОК. - М., 2007. - С. 6, 10-12.

7. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. - СПб.: ФАРМиндекс, 2005. - С. 86.

8. Севергина Л.О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома // Архив патологии. - 2005. - №3. - С. 51-54.

9. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология. - М.: Оверлей, 2001. - С. 98.

10. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // J Hypertens. - 2006. - Vol. 24. - P. 591-596.

11. Dix T.A., Aikens J. Mechanisms and biological significance of lipid peroxidation initiation // Chem. Res. Toxicol., 2005. - Vol. 6. - P. 2-18.

12. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76. - P. 61-69.

13. Lubos E., Handy Diane E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis // Front Biosci. - 2008. - Vol. 13. - P. 5323-5344.

14. Nageswara R. Madamanchi, Vendrov A., Marshall S. Runge // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. - 2005. - Vol. 25. - P. 29-38.

15. Rikitake Y., Kawashima S., Takeshita S. et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits // Atherosclerosis. - 2001. - Vol. 154. - P. 87-96.

16. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance // J Biol Chem. - 1997. - Vol. 272. - P. 20963-20966.

Координаты для связи с авторами: Пятницкая Светлана Викторовна — аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ, e-mail: ryatnickaya27@mail.ru; Рудь Стелла Самуиловна — зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ, доктор мед. наук, профессор; Ковальский Юрий Григорьевич — зав. кафедрой биохимии, доктор мед. наук, профессор; Лебедько Ольга Антоновна — вед. науч. сотр. ЦНИЛ, доктор мед. наук, профессор; Обухова Галина Григорьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ; Березина Галина Петровна — науч. сотр. ЦНИЛ.

