

К.Р.Карибаев

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ*Семипалатинская государственная медицинская академия, Республика Казахстан*

220 acute coronary syndrome cases have been subjected to the investigation of lipid peroxide oxidation. It has been stated that in the patients who had experienced angina pectoris attack for the first time the process of oxidation has not been altered; it has been moderately elevated in progressing angina and sharply elevated in the early post infarct angina patients.

Введение

В патогенезе развития атеросклероза имеют значения множество факторов. Одним из наиболее значимых, наряду с изменениями тромбоцитарного гемостаза [1], является повреждение клеточных мембран свободными радикалами [2-4]. Работами многих авторов доказана важная роль нарушений перекисного окисления липидов (ПОЛ) в реализации клинических проявлений нестабильной стенокардии [5-6]. У больных с инфарктом миокарда и стенокардией было выявлено, что наряду с нарастанием ПОЛ в ишемизированном миокарде происходит усиление генерации лейкоцитами периферической крови активных форм кислорода, являющихся мощным стимулятором ПОЛ. Одновременно повышается концентрация первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме [7,8]. Существует также определенная зависимость между нарастанием генерации активных форм кислорода лейкоцитами и тяжестью стабильной стенокардии. У больных острыми формами ИБС происходит постепенное окисление лейкоцитов, что приводит к тому, что активированные лейкоциты периферической крови, мигрируют в зону ишемического повреждения и фагоцитируя детрит, резко усиливают ПОЛ [9].

Ниже предпринято сравнительное исследование состояния ПОЛ у больных с различными клиническими формами острого коронарного синдрома разных степеней риска.

Материал и методы

Обследовано 220 больных острым коронарным синдромом в возрасте от 36 до 60 лет, в качестве контроля — 30 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Вторую контрольную группу составили 30 больных стабильной стенокардией напряжения (СН) III ФК. В группы с клиническими проявлениями острого коронарного синдрома были включены 90 больных прогрессирующей стенокардией (ПС) напряжения и покоя, 65 больных с впервые возникшей стенокардией (ВВС) напряжения и покоя, а также 30 больных мелкоочаговым инфарктом миокарда (МИМ), подтвержденным общепринятыми методами исследования. Отдельную группу составили 35 пациентов с ранней постинфарктной стенокардией (РПИС), развившейся в течение пер-

вых двух недель после перенесенного трансмурального или крупноочагового инфаркта миокарда (КИМ). В зависимости от степени риска больные разделялись на группы промежуточного риска (ГПР) и группы высокого риска (ГВР).

Состояние ПОЛ и антиоксидантной системы определялись по уровню диеновых конъюгатов (ДК) спектрофотометрическим методом. Малоновый диальдегид (МДА) рассчитывали по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по модифицированному методу С.Г.Конюховой и соавт. (1989). Суммарный антиоксидантный статус плазмы крови оценивали по изменению индуцированной *in vitro* продукции ДК (ДКа) и МДА (МДАа), путем активации ПОЛ плазмы ионами Fe^{2+} . Конечные продукты ПОЛ — флюоресцирующие основания Шиффа (ШО) определяли по методу Fletcher et al. (1973). Тиоловые соединения определяли по методике В.И.Соколова, прямым амперметрическим методом.

Результаты и их обсуждение

Показатели липопероксидации у больных прогрессирующей стенокардией имели в целом незначительные различия с уровнем исследованных параметров у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (табл.1). Так, степень превышения содержания в крови первичных продуктов ПОЛ над уровнем контрольной группы практически здоровых лиц составила 21,4% ($p < 0,05$). В несколько большей степени возросла концентрация более долгоживущих вторичных продуктов — малонового диальдегида (на 42,9%, $p < 0,05$). Уровень флюоресцирующих оснований Шиффа был также повышен на 24% ($p < 0,05$). В то же время активность компонентов ферментативного звена системы антиоксидантной защиты не имела существенных отличий от среднего уровня, определенного в контрольной группе здоровых лиц, что свидетельствует о недостаточности компенсаторной активации антиоксидантной системы, в большей степени выраженной при стабильной стенокардии. Это также подтверждалось достоверным снижением тиол-дисульфидного соотношения (на 30,2%, $p < 0,01$). Следует отметить, что достоверные в сравнении с больными стабильной стенокардией III ФК различия были выявлены только по уровню МДА (превышение) и ТДС (снижение, $p < 0,05$), а все исследованные показатели имели меньшее отклонение от контрольной группы по отношению к больным МИМ.

Таблица 1

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных прогрессирующей стенокардией IIВ класса в начале лечения (в зависимости от группы риска)

Показатели	Здоровые, <i>n</i> = 30	ССН III ФК, <i>n</i> = 30	МИМ, <i>n</i> = 30	ПС IIВ класса, ГПР, <i>n</i> = 48	ПС IIВ класса, ГВР, <i>n</i> = 42
ДК, у.е./мл	1,96 ± 0,07	2,17 ± 0,14	4,25 ± 0,27 ***	2,16 ± 0,17 ***	2,95 ± 0,20** # *
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,34 ± 0,03*	0,25 ± 0,01* ♦	0,33 ± 0,02** #
ШО, у.е.	0,025 ± 0,002	0,026 ± 0,002	0,040 ± 0,003*	0,028 ± 0,002 ♦	0,037 ± 0,003* #
СОД, у.е./мл/мин	34,5 ± 0,9	38,9 ± 1,6*	29,7 ± 1,3*	37,6 ± 2,2 ♦	30,8 ± 2,4 #
ГПО, у.е./мл/мин	42,8 ± 1,2	44,3 ± 2,5	32,6 ± 2,1*	42,5 ± 2,5 ♦	37,7 ± 2,1* #
ТДС	7,55 ± 0,31	6,73 ± 0,35	4,58 ± 0,29***	6,44 ± 0,40* ♦	5,81 ± 0,25* # ♦

Примечание: здесь и далее * — различия с группой здоровых лиц достоверны; # — различия с больными ССН III ФК достоверны; ♦ — различия с больными МИМ достоверны (1 знак — $p < 0,05$, 2 знака — $p < 0,01$, 3 знака — $p < 0,001$)

При сравнительном анализе содержания продуктов липопероксидации в крови больных с ПС IIВ класса групп промежуточного и высокого риска было выявлено, что в группе высокого риска прослеживалась значительно более выраженная активация свободно-радикальных процессов. Степень превышения показателей контроля в группе промежуточного риска по содержанию ДК составила 10,2% ($p > 0,05$), в то время как при высоком риске — 50,5% ($p < 0,01$), МДА — 19% ($p < 0,05$) и 57,1% ($p < 0,01$), ШО — 12% и 48% ($p < 0,05$) соответственно. В группе высокого риска все указанные показатели достоверно превосходили также уровень, характерный для больных стабильной стенокардией III ФК ($p < 0,05$). С другой стороны, активность как СОД, так и ГПО в подгруппе промежуточного риска не имела тенденции к снижению по отношению к контролю. В группе высокого риска активность первого фермента была снижена достоверно по отношению к больным стабильной стенокардией ($p < 0,05$), второго — и к контрольному уровню (на 11,9%, $p < 0,05$), и к больным со стабильной стенокардией.

Уровень ТДС у больных ПС IIВ класса группы промежуточного риска был близок к показателям пациентов со стабильной стенокардией, в группе высокого риска — достоверно ниже (на 23%, $p < 0,05$), хотя и не достигал показателей, характерных для МИМ ($p < 0,05$).

Таким образом, различия между больными ПС IIВ класса групп промежуточного и высокого риска касались, главным образом, содержания в крови про-

дуктов липопероксидации и уровня ТДС, активность ферментативного звена различалась в меньшей мере, хотя и имела тенденцию к снижению в группе высокого риска.

Впервые возникшая стенокардия характеризовалась минимальными изменениями состояния липопероксидации среди всех групп обследованных больных с нестабильными формами ИБС (табл.2). Повышение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в общей группе обследованных было незначительным (на 9,2% и 4,8% относительно контрольной группы) и недостоверным, а уровень ШО имел даже тенденцию к снижению. Активность ферментов антиоксидантной системы и состояние неферментативного звена (ТДС) также не имели существенных отличий от контроля.

При сравнительном анализе показателей липопероксидации у больных группы промежуточного и высокого риска была выявлена та же особенность ВВС — отсутствие достоверных отличий оксидативного статуса от уровня, характерного для практически здоровых лиц. Если при прогрессирующей стенокардии были зафиксированы значительные различия, свидетельствующие о наличии у больных группы высокого риска большей активности процессов липопероксидации и угнетения антиоксидантной защиты, то при ВВС такие различия практически отсутствовали. Только по уровню МДА отмечалось превышение содержания в группе высокого риска (на 9,5%, $p > 0,05$), а также была зарегистрирована тенденция к снижению активности ГПО.

Таблица 2

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных впервые возникшей стенокардией IIВ класса в начале лечения (в зависимости от группы риска)

Показатели	Здоровые, <i>n</i> = 30	ССН III ФК, <i>n</i> = 30	МИМ, <i>n</i> = 30	ВВС IIВ класса, ГПР, <i>n</i> = 37	ВВС IIВ класса, ГВР, <i>n</i> = 28
ДК, у.е./мл	1,96 ± 0,07	2,17 ± 0,14	4,25 ± 0,27***	2,12 ± 0,13 ***	2,17 ± 0,16 ***
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,34 ± 0,03*	0,21 ± 0,02 ♦	0,23 ± 0,02 ♦
ШО, у.е.	0,025 ± 0,002	0,026 ± 0,002	0,040 ± 0,003*	0,023 ± 0,002 **	0,024 ± 0,002 **
СОД, у.е./мл/мин	34,5 ± 0,9	38,9 ± 1,6*	29,7 ± 1,3*	37,8 ± 1,7 ♦	35,1 ± 2,6
ГПО, у.е./мл/мин	42,8 ± 1,2	44,3 ± 2,5	32,6 ± 2,1*	43,6 ± 2,8 ♦	39,4 ± 2,7
ТДС	7,55 ± 0,31	6,73 ± 0,35	4,58 ± 0,29***	7,25 ± 0,46 **	7,14 ± 0,43 **

Показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных ранней постинфарктной стенокардией IIIС класса в начале лечения (в зависимости от группы риска)

Показатели	Здоровые, n = 30	ССН III ФК, n = 30	Неосложнен. КИМ, n = 30	РПИС, ГПР, n = 37	РПИС, ГВР, n = 28
ДК, у.е./мл	1,96 ± 0,07	2,17 ± 0,14	6,29 ± 0,43***	33 ± 0,57***###♦	2,17 ± 0,16 ♦♦
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,85 ± 0,06***	1,02 ± 0,07***###	0,23 ± 0,02 ♦
ШО, у.е.	0,025 ± 0,002	0,026 ± 0,002	0,057 ± 0,005**	0,067 ± 0,005***###	0,024 ± 0,002 ♦♦
СОД, у.е./мл/мин	34,5 ± 0,9	38,9 ± 1,6*	23,7 ± 1,1***	16,1 ± 0,7*** ### ♦♦	35,1 ± 2,6
ГПО, у.е./мл/мин	42,8 ± 1,2	44,3 ± 2,5	25,4 ± 1,3***	11,7 ± 0,6*** ### ♦♦	39,4 ± 2,7
ТДС	7,55 ± 0,31	6,73 ± 0,35	2,15 ± 0,16***	1,16 ± 0,09*** ### ♦♦	7,14 ± 0,43 ♦♦

Наиболее выраженные нарушения свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты были зарегистрированы нами при анализе их состояния у больных крупноочаговым инфарктом миокарда с ранней постинфарктной стенокардией (табл.3). Само по себе развитие инфаркта миокарда, сопровождающееся ишемически-реперфузионным синдромом, приводит к образованию и выбросу в кровяное русло большого количества свободных радикалов и продуктов липопероксидации. Повторные эпизоды ишемии-реперфузии, особенно развивающиеся в области ишемического повреждения инфаркта, значительно усугубляют тяжесть этого процесса. Перегрузка ферментативного звена антиоксидантной системы приводит к ингибированию и снижению активности ферментов и, далее, к резкому уменьшению емкости неферментативного звена, в том числе за счет расходования тиоловых групп на поглощение свободных радикалов. Действительно, в общей группе больных РПИС был выявлен рост содержания первичных продуктов ПОЛ в крови в 4,9 раза относительно среднего показателя здоровых лиц ($p < 0,001$), вторичных — в 6,1 раза ($p < 0,001$), конечных — в три раза ($p < 0,001$). Данные изменения происходили на фоне высокодостоверного снижения активности ферментов антиоксидантной системы и еще более глубокого угнетения неферментативного звена. Активность СОД уменьшилась на 57,7% относительно контрольной группы ($p < 0,001$), ГПО — на 74,5% ($p < 0,001$), а уровень ТДС — на 86,1% ($p < 0,001$). Достоверные различия по всем исследованным параметрам ПОЛ и АОС у больных КИМ с РПИС имелись также с группой больных стабильной стенокардией и с неосложненным течением КИМ. При этом в последнем случае наиболее четко прослеживалось более выраженное угнетение системы антиоксидантной защиты при наличии РПИС.

Уровень содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ у пациентов группы высокого риска был существенно выше, чем в группе промежуточного риска. Степень превышения над показателями практически здоровых лиц у них составляла

5,2 раза, 6,9 раза и 3,2 раза соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях). Для данной группы было характерно и более выраженное снижение показателей антиоксидантной системы. Активность СОД составила 33,3% от показателя контроля ($p < 0,001$), ГПО — 20,9% ($p < 0,001$), а ТДС относительно контрольной группы уменьшилось в 9,2 раза. В группе промежуточного риска показатели были ближе к таковым у пациентов с неосложненным течением крупноочагового инфаркта миокарда.

Выводы

1. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных с впервые возникшей стенокардией, независимо от группы риска, не отличается от здоровых лиц.

2. У больных прогрессирующей стенокардией повышен уровень продуктов перекисного окисления липидов при тенденции снижения антиоксидантной системы в группе высокого риска.

3. У больных ранней постинфарктной стенокардией резко повышен уровень продуктов перекисного окисления липидов в сочетании со снижением ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, более выраженной в группе высокого риска.

1. Шатилина Л.В. // Кардиология. 1993. №10. С.25-28.
2. Барац С.С., Смоленская О.Г. // Кардиология. 1990. №4. С.51-53.
3. Кратнов А.Е., Хрусталеv О.А. // Рос. кардиол. журн. 1999. №4. С.61-68.
4. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Николаева Е.И. и др. // Терапевт. архив. 1998. №12. С.13-15.
5. Шалаев С.В. Межецкая И.А., Журавлева Т.Д. и др. // Кардиология. 1955. №1. С.9-13.
6. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А. // Эксперимент. и клинич. фармакология. 1994. №4. С.67-72.
7. Козлов А.А., Сафиуллина З.М., Журавлева Т.Д., Шалаев С.В. // Кардиология. 2000. №9. С.11-15.
8. Утешев Д.Б., Сергеев А.В., Утешев Б.С. // Эксперимент. и клинич. фармакология. 1998. №4. С.57-65.
9. Blann A.D. et al. // Br. J. Haematol. 1996. №95. P.263-265.