

## УЧАСТИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ СОСТОЯНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

*И.Л. Давыдкин, В.Н. Фатенков*

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.— проф. В.Н.Фатенков) Самарского государственного медицинского университета*

В последние годы сформировались представления о важной роли нарушений свободно-радикального метаболизма (СРМ) в становлении и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [10]. Значительное увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и интенсивности реакций свободно-радикального окисления (СРО) в структурах крови и кардиомиоцитах сопряжены с формированием в них метаболического состояния окислительного стресса (ОКС), который играет важную роль в патогенезе ишемических дисфункций миокарда и в развитии патологических внутрисосудистых феноменов при обострении или тяжелом течении ИБС [9]. Основное значение в этом придается повышению функциональной активности лейкоцитов, гиперпродукции ими АФК, что даже позволило А.Х.Когану [6] рассматривать ИБС как результат аутофагоцитарной свободно-радикальнозависимой аутоагрессии.

Эритроциты, являясь активными акцепторами кислорода, содержат мощные антиоксидантные системы (АОС): глутатион, супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу, а также витамин Е [17]. Антиоксидантно-прооксидантное равновесие в крови поддерживается и компонентами системы гемоглобина (Hb): активностью метгемоглобинредуктазы, содержанием метгемоглобина и степенью сродства Hb к кислороду и молекулам оксида азота (NO) [5].

Детального изучения этой проблемы у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) в данных литературы нами не выявлено.

Целью настоящей работы являлось изучение роли нарушений процессов СРМ эритроцитов в формировании ОКС в крови больных ПИК в зависимости от наличия у них стабильной стенокардии напряжения (ССН) различной тяжести.

Обследованы 125 больных ПИК в возрасте от 37 до 56 лет с давностью перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда от 2 до 5 лет. Все пациенты были раз-

делены на три группы: 1-я (33 чел.) - с ССН I ФК и высокой толерантностью к физической нагрузке (122,5 7,5вт/мин); 2-я (44 чел.) - с ССН II ФК (94,5 4,5вт/мин), 3-я (48 чел.) - с ССН III ФК (50,5 1,5вт/мин). Больным 2 и 3-й групп была проведена коронарография. В качестве контроля (КГ) обследованы 56 практически здоровых лиц того же возраста.

В отмытых эритроцитах определяли активность антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы (ГПО) [13], глутатионредуктазы (ГР) [15], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [15], СОД [4], каталазы [7], а также содержание восстановленного глутатиона (ВГ) [14], витамина Е [17] и метгемоглобина (MetHb) [2]. О метгемоглобинредуктазных свойствах эритроцитов судили по активности фермента феррицианидредуктазы (ФЦР) [16], а об интенсивности перекисаации - по содержанию малонового диальдегида (МДА) [1]. Степень окислительной модификации белков (ОМБ) эритроцитов определяли по активности фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [19], а плазмы - по методу Е.Е.Дубининой и соавт. [3].

Результаты исследования представлены в таблице. Наиболее важным элементом системы ВГ является ГПО, которая утилизирует липидные гидроперекиси и перекись водорода [14]. У пациентов 1-й группы ее активность по сравнению со значениями КГ повышалась на 2,1% ( $P > 0,05$ ), а у лиц 2 и 3-й групп она прогрессивно падала соответственно на 13,6% ( $P < 0,05$ ) и 31,7% ( $P < 0,01$ ). Данная направленность изменений наблюдалась и у остальных компонентов АОС ВГ. Так, активность ГР, Г-6-ФДГ и содержание ВГ у пациентов 1-й группы увеличилась соответственно на 24,2% ( $P < 0,05$ ), 13,9% ( $P > 0,05$ ) и 5,7% ( $P > 0,05$ ). У больных 2 и 3-й групп активность ГР снизилась на 6,6% ( $P > 0,05$ ) и на 24, % ( $P < 0,05$ ), Г-6-ФДГ - на 20,2% ( $P < 0,05$ ) и на 29,7% ( $P < 0,01$ ), а содержание ВГ - соответственно на 17,9% ( $P < 0,05$ ) и на 32,5% ( $P < 0,01$ ). Повышение активности ГР у па-

Показатели СРМ эритроцитов и окислительной модификации белков плазмы больных ПИК

Показатели	Обследованные группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
ГПО, мкМ/гНб/л/мин	204,25 9,23	209,25 11,05	175,12 7,34*, **	139,98 6,03*, ***
ГР, мкМ/гНб/л/мин	20,01 1,52	24,86 1,58*	18,89 1,35**	15,06 0,97*, ***
Г-6-ФДГ, мкМ/гНб/л/мин	12,83 0,95	14,61 0,82	10,27 0,75*, **	9,02 0,64*
ВГ, мкМ/гНб/л	19,53 1,22	20,65 1,367	16,04 0,95*, **	13,19 0,81*, ***
СОД, МЕ/г белка	3,45 0,25	4,38 0,33*	3,37 0,24**	2,56 0,21*, ***
Каталаза, МЕ/гНб/л	12,98 1,02	14,95 1,06	12,41 0,85	9,52 0,56*, ***
Витамин Е, усл. ед.	56,89 2,25	50,05 2,02	47,14 2,05*	40,03 2,15*, ***
ФЦР, мкМ/гНб/л/мин	79,94 2,73	71,38 2,41*	66,85 2,30*	58,11 2,44*, ***
MetHb, %	1,92 0,11	2,03 0,10	2,27 0,13*	2,74 0,15*, ***
МДА, мкМ/г белка	1,28 0,10	1,25 0,09	1,74 0,16*, **	2,69 0,32*, ***
АХЭ, мкМ/гНб/л/мин	87,44 2,02	89,28 3,15	78,05 2,68*, **	67,52 2,25*, ***
ОМБ плазмы, ммоль/г белка	1,02 0,043	1,06 0,049	1,13 0,053*	1,30 0,055*, ***

\* Достоверность различий между показателями больных ПИК по сравнению с контролем, \*\* между показателями 2 и 1-й групп, \*\*\* между показателями 3 и 2-й групп.

циентов 1-й группы обуславливает достаточно высокий уровень коферментов НАДН и НАДФН, которые обеспечивают процесс восстановления окисленного глутатиона и поддерживают активность ГПО [15]. У больных 2 и 3-й групп степень гипофункции тиоловой АОС коррелировала с тяжестью течения ССН, достигая наименьших значений у больных 3-й группы (см. табл.).

Важнейшим компонентом АО защиты эритроцитов является система ферментов-синергистов СОД — каталаза. СОД защищает клетку от токсического действия радикала  $O_2^{\cdot}$ , образуя перекись водорода, которая разлагается каталазой на безрадикальные продукты [4]. У пациентов 1-й группы активность СОД эритроцитов была повышена на 26,9% ( $P < 0,05$ ), а каталазы - на 15,2% ( $P > 0,05$ ). У больных 2-й группы активность обоих ферментов не отличалась от нормы, а у лиц 3-й группы она снизилась соответственно на 25,5% ( $P < 0,05$ ) и на 26,7% ( $P < 0,05$ ), причем их значения у больных 3-й группы были достоверно ниже, чем во 2-й группе (см. табл.).

В группах больных ПИК отмечалось прогрессирующее снижение концентрации витамина Е соответственно на 12,0% ( $P < 0,05$ ), 17,1% ( $P < 0,01$ ) и 29,6% ( $P < 0,001$ ). У больных 2 и 3-й групп данный процесс связан, очевидно, с падением активности в эритроцитах фермента Г-6-ФДГ (см. табл.), которая обеспечивает его ресинтез [17].

Таким образом, состояние АОС эритроцитов у больных 1-й группы можно рассматривать как компенсированное, у пациентов 2-й группы - как субкомпен-

сированное и у лиц 3-й группы - как декомпенсированное. Подтверждением такой оценки являлось соответствующее изменение интенсивности СРО: в 1-й группе она не отличалась от показателя КГ, во 2-й - увеличилась на 35,1% ( $P < 0,05$ ), а в 3-й - даже на 110,2% ( $P < 0,001$ ).

Активацию СРО в эритроцитах вызвали нарушения в системе гемопротеинов, которые выявлялись у больных 2-й и, особенно, 3-й групп: на фоне прогрессирующего падения активности ФЦР соответственно на 16,4% ( $P < 0,01$ ) и на 27,3% ( $P < 0,001$ ) происходило накопление MetHb (см. табл.), который при встраивании в мембрану эритроцитов может активировать синтез АФК, реакции СРО и, кроме того, усугубляет гипоксию клетки [2, 5].

Анализ полученных данных свидетельствует о формировании у больных 3-й группы хронического ОКС в эритроцитах, что подтверждается значительным снижением в них активности фермента АХЭ (на 23,3%;  $P < 0,001$ ) - маркера ОКС и множественного повреждения их мембран [19]. При этом из эритроцитов высвобождаются интермедиаты пероксидации, комплекс Са-Нб, метаболиты арахидоновой кислоты, АДФ, окисленные фосфолипиды (ФЛ), ФЛ с тромбопластиновой активностью и лизоформы ФЛ [11]. В результате происходит активация СРО липидов плазмы, "респираторный взрыв" с выделением АФК лейкоцитами, агрегация тромбоцитов с высвобождением тромбоксана  $B_2$ , возрастает продукция лейкотриена  $B_4$ , ингибируется синтез эндотелием простаглицлинов и ра-

дикала NO, обладающего вазорасширяющим, кардиопротекторным и антиаритмическим действиями [8, 12]. Комплексообразование радикалов O<sub>2</sub><sup>•</sup> и NO<sup>•</sup> приводит к синтезу токсических для миокарда пероксинитратов и нитритов [12]. Индукция эритроцитами с критическим изменением СРМ окислительного стресса в плазме подтверждается достоверным увеличением содержания ОМБ плазмы (на 27,4%, P<0,01) у больных 3-й группы. Поскольку окисленные липопротеины низкой плотности стимулируют экспрессию гена эндотелина, вызывающего мощную констрикцию коронарных артерий, особенно в области стеноза [18], можно предполагать, что в условиях гиперкатехоламинемии, иммунного воспаления хронический ОКС усиливается и служит важным фактором деструкции липидной атеросклеротической бляшки с формированием клиники острого коронарного синдрома, а также лежит в основе прогрессирования миокардиальной дисфункции и нарушений электрической стабильности миокарда [9, 11, 12].

## ВЫВОДЫ

1. Гиперфункция ферментативных антиоксидантных систем эритроцитов у больных ПИК ССН I ФК с высокой толерантностью к физической нагрузке препятствует патологической активизации в крови реакций свободно-радикального окисления.

2. У больных постинфарктным кардиосклерозом со стабильной стенокардией напряжения II ФК снижение активности отдельных компонентов тиоловой АОС и содержания витамина Е сопряжены с умеренной интенсификацией реакций СРО в мембранах эритроцитов, но не вызывают окислительную модификацию белков плазмы.

3. Тотальная недостаточность АОС эритроцитов и повышение уровня метгемоглобина у больных ПИК со стенокардией напряжения III ФК коррелируют со степенью окислительной модификации липид-белковых структур мембран эритроцитов и компонентов плазмы, что характеризует формирование хронического окислительного стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин А.К. // Лаб. дело.—1989.— № 11.— С. 41—43.
2. Атауллаханов Ф.И., Буравцев В.Н., Жабонский С.В. // Биохимия.—1981.— Вып.4.— С. 723—730.

3. Дубинина Е.Е., Бурмистров Е.О. и др. // Вопр. мед. химии.— 1995.— № 1.— С. 24—26.
4. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. // Лаб. дело.—1983.— № 10.— С. 30—33.
5. Зинчук В.В., Борисюк М.В. // Бюлл. экспер. и клин. мед.— 1999.— № 6.— С. 616—619.
6. Коган А.Х. // Пат.физиол. и экспер. терапия.—1999.— № 5.— С. 2—7.
7. Королук М.А., Иванова Л.И. и др. // Лаб. дело.—1988.— № 1.— С. 16—21.
8. Костюк В.А., Полохович Г.С. // Бюлл.экспер. биол. и мед.—1999.— № 2.— С. 137—140.
9. Кратнов А.Е., Хрусталева О.А. // Росс. кардиол. журн.— 1999.— № 4.— С. 61—68.
10. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. // Кардиология.— 2000.— № 7.— С. 48—61.
11. Леонова М.В., Разумов В.Б. // Кардиология.—1990.— № 4.— С. 107—110.
12. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю., Архипенко Ю.В. // Вестн. РАМН.—2000.— № 4.— С. 16—25.
13. Монк В.М. // Лаб. дело.—1986.— № 12.— С. 20—22.
14. Beutler E. // J.Lab. and Clin. Med.—1963.— Vol.61.— P. 882—888.
15. Beutler E. Red cell metabolism a manual biochemical methods. - N.-Y., 1971.—P.63.
16. Board P.G. // Clin. Chim. Acta.— 1981.— Vol.109. - № 2.— P. 233—237.
17. Cunamon H., Isenberg J.A. // Clin. Chim. Acta.— 1985.— Vol.151. - P.156—159.
18. Galle J., Bassenge E., Russe R. // Circ. Res.— 1990.— Vol. 62. - P. 140—145.
19. Igusu H., Mawatary S., Kurolwa Y. // Clin. Chim. Acta.— 1980.— Vol.105.—P. 241—242.

Поступила 23.04.01.

## PARTICIPATION OF ERYTHROCYTES IN THE FORMATION OF OXIDATIVE STRESS STATE IN OF PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

I.L. Davydkin, V.N. Fatenkov

### S u m m a r y

The role of disorders of free-radical metabolism in erythrocytes in the formation of oxidative stress in blood of patients with postinfarction cardiosclerosis depending on the presence of the stable stenocardia of various functional class in them is studied. The antioxidant system indices, hemoglobin metabolism indices, as well as the content of oxidized protein in plasma are studied in erythrocytes. It is established that in postinfarction cardiosclerosis with stable stress stenocardia of the first functional class the antioxidant system hyperfunction inhibiting the free-radical oxidation in erythrocytes was observed. In the second functional class the activity of separate components of thiol antioxidant system and vitamin E with moderate activation of the free-radical oxidation decreased. In the third functional class the total insufficiency of antioxidant systems of erythrocytes and pronounced disorders in hemoglobin metabolism correlate with oxidative modification of proteins of erythrocytes and plasma showing the formation of chronic oxidative stress in blood.