

УДК 616.12-008.46-036.12-085.27:612.015.14

Е.А. Павлова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Установлено, что при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, до проведения терапии выражена активация перекисного окисления липидов, которую, по-видимому, следует рассматривать как объективный критерий тяжести процесса. После проведения сочетанной стандартной и антиоксидантной терапии по сравнению с только стандартной в крови больных увеличивается активность каталазы и супероксиддисмутазы, что приводит к стабилизации процессов перекисной окисления и уменьшению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов на клетки в условиях хронического нарушения кровообращения.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.*

Неферментативное, свободнорадикальное окисление липидов является универсальной реакцией живых систем на воздействие различных факторов. Дисбаланс между продукцией свободных радикалов и активностью ферментов антиоксидантной защиты влияет на целостность, функциональное состояние мембран и является основным молекулярным механизмом ишемического повреждения сердца и сосудов [1–6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой комплекс циркуляторных и метаболических реакций, возникающих вследствие кардиальной дисфункции [2, 4, 7–10]. Поскольку свободнорадикальное окисление играет важную роль как мощный фактор мембранодеструкции, актуальным является его изучение и изучение механизмов антиоксидантной защиты при ХСН.

Целью данного исследования явилось изучение влияния антиоксидантной терапии, применяемой в дополнение к стандартной, на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) гомеостаза у больных ХСН тяжелой степени.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 18 человек в возрасте 55–65 лет. Из них 9 – практически здоровые лица (группа А); 9 – контроль (группа В), стандартная

терапия – ХСН II Б стадии (застойные явления возникали на фоне глубоких нарушений гемодинамики), III ФК по NYHA (одышка, сердцебиение, ангинозные боли возникали при незначительной нагрузке); 9 наблюдаемых (группа С) в дополнение к стандартной получали антиоксидантную терапию. В качестве антиоксидантов использовали тиотриазолин (2 мл 2,5%-ного раствора в/м 2 раза в сутки, 10 дней) и корвитин (0,5 г, растворенных в 50 мл изотонического раствора NaCl, в/в капельно 1 раз в сутки, 7 дней). Длительность заболевания 3–5 лет. Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [11].

Изучение показателей ПОЛ и АОС проводили в плазме крови и эритроцитах до и после лечения. О состоянии ПОЛ судили по содержанию в исследуемых образцах первичных активных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА), о функционировании АОС – по активности в эритроцитах ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Для определения показателей ПОЛ и АОС плазму отбирали в пробирки, эритроциты трижды отмывали охлажденным 0,9%-ным

© Е.А. Павлова, 2016

раствором NaCl и гемолизировали дистиллированной водой (1:1). Затем часть гемолизата (0,1 – 0,5 мл) разводили в 200 раз дистиллированной водой, и из этого разведения брали необходимое количество для определения активности ферментов АОС. К остатку гемолизата добавляли равное по объему количество хлороформ-этанольной (1:1) смеси, центрифугировали 15 мин (50 c^{-1}), затем из верхнего слоя брали необходимое количество жидкости для определения ДК и МДА.

Определение проводили на спектрофотометре СФ-4А с использованием разных длин волн. ДК определяли по методу А.М. Карпищенко [12] при длине волны 233 нм и выражали в мкМ/л крови. МДА определяли при длине волны 532 нм по методу Т.К. Федоровой [13], основанному на реакции между МДА и тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре в кислой среде протекает с образованием окрашенного триметидилового комплекса. Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка с соавт. [14], основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс при длине волны 410 нм. Активность СОД определяли методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка с соавт. [14] и выражали в мккат/мгНв. Оптическую плотность проб определяли при длине волны 406 нм сразу и через 20 мин инкубации при температуре 37°C .

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли непараметрическим (ранговым) методом Манна–Уитни.

Результаты. Анализ показателей, характеризующих состояние МДА и ДК в крови больных группы С, показал, что до начала лечения отмечалось незначительное повышение концентрации МДА в 1,34 раза и ДК в

1,16 раза по сравнению с контролем (табл. 1) и достоверное ($p=0,01$) относительно показателей здоровых лиц.

После лечения концентрация МДА в группе С достоверно – в 1,47 раза ($p<0,01$) – снижалась по сравнению с исходной и в 1,11 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Концентрация ДК после лечения в группе В несколько уменьшалась относительно исходного уровня, в то время как в группе С отмечалось существенное уменьшение концентрации ДК – в 1,43 раза ($p<0,01$) – относительно исходного уровня, показателя здоровых лиц ($p<0,01$) и незначительное – в 1,15 раза – по сравнению с контролем (табл. 1).

Таким образом, исходно высокие концентрации продуктов ПОЛ в группах А и Б отражают поддержание процессов гипоксического повреждения клеточных мембран при ХСН и, вероятно, свидетельствуют о тяжести процесса. Однако под влиянием антиоксидантной в дополнение к общепринятой терапии концентрации ДК и МДА в группе С стали существенно меньше исходных и несколько меньше, чем в группе контроля, что свидетельствует об увеличении эффективности нормализующих ПОЛ процессов и обосновывает необходимость включения антиоксидантной терапии в комплексное лечение ХСН.

Активность ферментов АОС в крови больных группы С (ХСН тяжелой степени) до начала лечения достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 2), однако КАТ ($p<0,01$) была достоверно выше таковой в контроле.

После проведения антиоксидантной в дополнение к стандартной терапии отмечалось дальнейшее, статистически достоверное увеличение активности каталазы и СОД в 2,03 раза ($p<0,01$) и в 1,53 раза ($p<0,01$) соот-

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ в крови больных с ХСН в стадии глубоких нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ИБС, после проведения общепринятой и антиоксидантной терапии ($M \pm t$, $n=9$)

Показатель ПОЛ	Группы				
	А	В		С	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/л	4,84±0,26	5,63±1,09	11,53±1,73 #	7,12±1,21 [∞]	14,44±1,18 ^{##∞}
ДК, мкМ/л	21,35±0,64	18,20±2,28	26,41±2,00 ^{##}	20,14±2,77	30,75±1,54 ^{##∞}

Примечание. А – контрольная группа – ХСН (тяжелой степени), обычная терапия. В – ХСН (тяжелой степени), обычная и антиоксидантная терапия; * $p<0,05$ – достоверность различий с контролем. # $p<0,05$; ## $p<0,01$ – достоверность различий с данными группы С до и после лечения; [∞] $p<0,01$ – достоверность различий до и после лечения со здоровыми лицами (группа А).

Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Активність ферментів АОС в крові больних с ХСН тяжелой степени тяжести после проведения общепринятой и антиоксидантной терапии ($M \pm m$, $n=9$)

Показатель	Группы				
	А	В		С	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/л	4,84±0,26	5,63±1,09	11,53±1,73 #	7,12±1,21 [∞]	14,44±1,18 ^{##∞}
ДК, мкМ/л	21,35±0,64	18,20±2,28	26,41±2,00 ##	20,14±2,77	30,75±1,54 ^{##∞}

ветственно по сравнению с исходными значениями и таковыми у здоровых лиц, а также незначительное повышение относительно контроля – в 1,25 и 1,16 раза соответственно (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии (антиоксидантной в дополнение к стандартной) на процессы ПОЛ – АОС гомеостаза, в частности на увеличение активности каталазы и СОД в исследуемой группе относительно исходных значений и, следовательно, об уменьшении повреждающего действия свободных радикалов на клетки и ткани. Таким образом, в условиях прогрессирующего нарушения кровообращения и циркуляторной гипоксии при ХСН возникает необходимость дополнительной антиоксидантной коррекции ПОЛ – АОС гомеостаза.

Литература

1. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой / под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыль-Интеринформ, 1997. – 420 с
2. Динаміка активності перекисного окиснення ліпідів в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда / С.І. Крижна, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова та ін. // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 59–62.
3. Зенков Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.
4. Серцево-судинні події та окиснення ліпопротеїнів низької щільності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця / О. М. Ломаковський, Т. І. Гавриленко, Л. С. Мхітарян та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4. – С. 80–81.
5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
6. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction / M. Neri, V. Fineschi, M. Di Paolo, et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 26–36.
7. Зміни функціональної активності імунної системи та ліпідного обміну впродовж тривалого спостереження пацієнтів із ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією / О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, М.І. Лутай, О.А. Підгайна // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 61–66.
8. Такташов Г.С. Изменения метаболизма липидов и процессов их перекисного окисления при хронической болезни сердца / Г.С. Такташов // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 9–13.
9. Tsutsui H. Oxidative stress and heart failure / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 6. – P. H2181–2190. – DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011

10. The relationship between ischemia modified albumin and oxidative stress parameters in patients with cardiac syndrome X / В. Demir, S. Ozyazgan, G.G. Korkmaz, et al. // Clin. Lab. – 2013. – Vol. 59, № 11/12. – P. 1319–1329.

11. *Перечен Н.Б.* Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Перечен, А.Э. Кутузова, А.О. Недошивин // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 31–33.

12. *Чевари С.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрегнер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.

13. *Федорова Т.К.* Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.

14. *Мешкова Н.П.* Практикум по биохимии / Н.П. Мешкова, С.Е. Северин. – М.: Медицина, 1979. – С. 259–260.

15. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных; 3-е изд. / А.А. Халафян. – М.: Бинوم-Пресс, 2007. – 512 с.

О.О. Павлова

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

Встановлено, що при хронічній серцевій недостатності важкого ступеня, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, до проведення терапії виражена активація ПОЛ, яку, ймовірно, слід розглядати як об'єктивний критерій важкості процесу. Після проведення комбінованої стандартної і антиоксидантної терапії в порівнянні з тільки стандартною терапією в крові хворих підвищується активність каталази та супероксиддисмутази, що призводить до стабілізації процесів пероксидації та зменшення пошкоджуючої дії продуктів перекисного окиснення ліпідів на клітини в умовах хронічного порушення кровообігу.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.*

Ye.A. Pavlova

INFLUENCE OF ANTIOXIDANT THERAPY ON THE STATE OF FREE RADICAL LIPIDS OXIDATION DURING SEVERE CHF

As a result of research is established, that for chronic heart failure of severe degree which arised on the background of ischemic heart disease, before the common therapy expressed activation of lipid peroxidation, which apparently, should be regarded as an objective criterium of the process severity. After apply combination of basic and antioxidant therapy in comparison with only basic therapy, in patients blood activities of catalase and superoxide dysmutase increase that leads to stabilization of process peroxidation and a decrease of injuring action products of lipid peroxide activation on the cells in condition of chronic blood circulation disturbance.

Key words: *chronic cardiac insufficiency, lipid peroxidation, antioxidant system.*

Поступила 16.03.16