

Динамика показателей окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования

Воронцова Н.Л., Богданов М.В., Головкин А.С., Мухамадияров Р.А., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Байракова Ю.В., Казачек Я.В.

Dynamics of parameters of oxidative stress in blood of ischemic heart disease patients before and after coronary bypass surgery

Vorontsova N.L., Bogdanov M.V., Golovkin A.S., Mukhamadiyarov R.A., Grigoriyev Ye.V., Matveyeva V.G., Bayrakova Yu.V., Kazachek Ya.V.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

© Воронцова Н.Л., Богданов М.В., Головкин А.С. и др.

Проведено исследование динамики окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования, выполненного в условиях искусственного кровообращения. Обследовано 27 больных ишемической болезнью сердца. В сыворотке крови больных определяли содержание продуктов липопероксидации, суммарную антиоксидантную активность и содержание α -токоферола. Установлено, что в крови больных значительно повышено содержание продуктов перекисного окисления липидов при сниженной активности антиоксидантной системы. После коронарного шунтирования дисбаланс перекисного окисления липидов — антиоксидантной системы возрастает. Выраженность установленных нарушений тесно связана с функциональным классом ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: окислительный стресс, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

Study the dynamics of oxidative stress in the blood of patients with ischemic heart disease before and after on-pump coronary bypass surgery. 27 ischemic heart disease patients were examined. Serum lipid peroxidation product concentrations, total antioxidant activity and α -tocopherol levels were measured. It has been found that lipid peroxidation product concentrations in the blood of ischemic heart disease patients increased significantly along with the decreased activity of antioxidant system. After coronary artery bypass surgery lipid peroxidation — antioxidant system imbalance worsens. The severity of the found impairments is closely related to the functional class of ischemic heart disease.

Key words: oxidative stress, ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting.

УДК 616.12-005.4-089.168.1:577.152.1

Введение

Одним из факторов, способных в ходе хирургического вмешательства оказать неблагоприятное влияние на организм больного, является окислительный стресс (ОС) [2].

Коронарное шунтирование — один из наиболее распространенных способов хирургической коррекции нарушений, обусловленных ишемической болезнью сердца (ИБС). Как правило, осуществление хи-

рургического вмешательства проводится в условиях искусственного кровообращения (ИК). При проведении кардиохирургических операций в ответ на выраженную гипоксическую агрессию, обусловленную применением ИК, формируется состояние ОС [4, 7]. К основным повреждающим факторам, определяющим развитие ОС, относятся гипоксия (ишемия), воспалительная и стрессорная реакции [5, 7, 9, 10]. Антиоксидантный потенциал больных ИБС часто оказывается

недостаточным для компенсации развивающихся нарушений [6].

Несмотря на совершенствование методов экстракорпоральной перфузии и анестезиологического обеспечения, проблема окислительного стресса у кардиохирургических больных по-прежнему остается актуальной.

Цель работы — исследование динамики окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования, выполненного в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

Обследовано 27 больных (21 мужчина и 6 женщин) с ИБС (функциональный класс (ФК) II — 13, ФК III—IV — 14 человек) в возрасте 40—69 лет, средний (58,0 ± 1,3) года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Всем пациентам в условиях ИК была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ) с ретроградной кровяной кардиopleгией. Продолжительность ИК при выполнении операции составила в среднем (88,2 ± 4,3) мин, продолжительность окклюзии аорты (52,6 ± 2,8) мин. Забор крови у больных проводили до операции, на 1-е и 7-е сут послеоперационного периода. В качестве контроля использованы значения, полученные при обследовании 15 здоровых доноров.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных	
Характеристика	Количество больных, абс. (%)
ИБС ФК II	13 (48,10)
ИБС ФК III—IV	14 (51,82)
Гипертоническая болезнь 3-й стадии	26 (96,30)
Сахарный диабет	8 (29,63)

В сыворотке крови больных определяли содержание первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации: сопряженных триенов (СТ) [3], малонового диальдегида (МДА) [13] и оснований Шиффа (ОШ) [3]. Состояние антиоксидантной систе-

мы оценивали по уровню суммарной антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови больных [11] и содержанию основного антиоксиданта сыворотки крови — α -токоферола [14].

Анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, используя критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены в виде среднего значения M и ошибки среднего m . Статистически значимыми считались различия данных при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови больных ИБС до оперативного вмешательства была значительно снижена суммарная АОА — на 48%, уровень α -токоферола снижен на 31% по сравнению со здоровыми донорами (табл. 2). Одновременно в крови больных отмечен высокий уровень продуктов ПОЛ: содержание СТ повышено в 1,9 раза, МДА — в 2,1 раза, содержание ОШ — в 1,8 раза, все установленные изменения статистически значимы по сравнению с показателями здоровых доноров аналогичного возраста ($p < 0,05$).

Проведение операции КШ с применением ИК, согласно полученным данным, обусловило значительное увеличение содержания продуктов липопероксидации. В течение 1-х сут после КШ в сыворотке крови больных в 1,2 раза возросло содержание одного из первичных продуктов ПОЛ — сопряженных триенов, в 1,4 раза повысилось количество конечных продуктов — ОШ ($p < 0,05$). Уровень АОА и содержание α -токоферола в сыворотке крови больных на данном этапе исследований практически не отличались от исходных значений (табл. 2). На 7-е сут после операции отмечено статистически значимое снижение повышенного в результате операции уровня продуктов ПОЛ — СТ и ОШ, увеличено содержание α -токоферола, хотя суммарная АОА сыворотки крови осталась на достаточно низком уровне. В целом на 7-е сут после операции метаболические изменения в крови больных практически не отличались от дооперационных значений.

Таблица 2

Показатель	Динамика показателей ПОЛ—АОЗ в сыворотке крови больных ИБС до и после коронарного шунтирования			
	Здоровые доноры (15 человек)	Пациенты с ишемической болезнью сердца (27 человек)		
		До операции	1-е сут после операции	7-е сут после операции
Антиоксидантная активность, %	72,47 ± 0,38	37,87 ± 2,95*	36,14 ± 3,77	37,03 ± 3,53
α -Токоферол, мкг/мл	86,07 ± 3,00	59,23 ± 4,46*	57,67 ± 2,80	70,74 ± 3,74^
Сопряженные триены, усл. ед./мл	3,62 ± 0,18	6,93 ± 0,63*	8,18 ± 0,73	6,13 ± 0,69^
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,39 ± 0,31	9,07 ± 0,54*	7,54 ± 0,49#	8,05 ± 0,55

Основания Шиффа, усл. ед./мл | 2,63 ± 0,44 4,81 ± 0,46* 6,78 ± 0,62# 4,16 ± 0,43^

* Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с дооперационными значениями.

^ Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 1-е сут после операции.

Следует заметить, что в дооперационном периоде корреляционная зависимость между исследуемыми показателями сыворотки крови больных ИБС практически отсутствует, в 1-е сут после операции отмечена прямая статистически значимая зависимость между СТ и ОШ — $r_{xy} = 0,73$ ($p < 0,05$). Установленная зависимость отмечена и на 7-е сут: СТ — ОШ $r_{xy} = 0,77$ ($p < 0,05$), кроме того, появилась статистически значимая обратная зависимость между МДА и ОШ $r_{xy} = -0,94$ ($p < 0,05$), что позволяет говорить об изменении направленности исследуемых процессов. Зависимости между продолжительностью ИК и концентрацией продуктов ПОЛ в крови больных обнаружить не удалось.

Принимая во внимание важность исходного состояния больных, определяемого функциональным классом ИБС [12], обследованных пациентов разделили на две группы в зависимости от ФК стенокардии: 13 человек — ИБС ФК II и 14 — ИБС ФК III—IV. До операции для больных ИБС ФК III и IV характерна более низкая величина АОА при высоком уровне МДА ($p < 0,05$), чем при ИБС ФК II (табл. 3). Однако уровень ОШ в крови больных ИБС ФК II превышает аналогичный показатель, отмеченный в крови пациентов с более высоким ФК (III—IV).

В 1-е сут послеоперационного периода установленное различие по величине АОА сохраняется, содержание ОШ в сыворотке крови больных ИБС ФК III—IV значительно возрастает ($p < 0,05$), одновременно увеличивается и уровень первичных продуктов ПОЛ (СТ) — в 1,48 раза по сравнению с дооперационным значением ($p < 0,05$). Снижению АОА в крови больных сопутствует и снижение уровня α -токоферо-

ла — на 19% относительно дооперационного значения ($p < 0,05$). Следует заметить, что на данном этапе исследований статистически значимо снижается и количество МДА: на 37% от дооперационного уровня в крови больных ИБС ФК III—IV и на 24% — ФК II.

На 7-е сут послеоперационного периода АОА сыворотки крови больных ИБС ФК III—IV изменялась незначительно, оставаясь ниже значений, отмеченных до операции; у больных ИБС ФК II обнаружено некоторое снижение АОА. В крови пациентов обеих групп несколько возрастает уровень α -токоферола. Оценивая накопление продуктов ПОЛ, можно отметить снижение СТ и ОШ от величины, отмеченной в 1-е сут после операции, количество МДА в крови больных обеих групп на 7-е сут достоверно не различалось по сравнению со значениями, полученными в 1-е сут после операции.

Установленная динамика интенсивности окислительного стресса может быть обусловлена недостаточными компенсаторными возможностями организма больных ИБС, которые в условиях длительно существующей ишемии миокарда снижаются. При проведении ИК в ткани миокарда под влиянием гипоксии создаются условия для дополнительной генерации радикальных продуктов, повышения интенсивности окислительной деструкции белков и липидов, что в итоге может приводить к нарушению структуры и функции клеточных мембран и клеток в целом. Наиболее значимым патогенетическим фактором ИК является реперфузия, обуславливающая значительное повышение напряжения кислорода, что стимулирует

Таблица 3

Показатели окислительного стресса в крови больных ИБС ФК II и ИБС ФК III—IV до и после коронарного шунтирования

Показатель		АОА, %	α -Токоферол, мкг/мл	СТ, усл. ед./мл	МДА, мкмоль/л	ОШ, усл. ед./мл
Контроль (15 человек)		72,47 ± 0,38	86,90 ± 3,00	3,62 ± 0,18	4,39 ± 0,31	2,63 ± 0,44
Больные ИБС, ФК II (13 человек)	До операции	45,09 ± 3,83*	67,68 ± 4,99*	7,26 ± 0,62*	8,42 ± 0,24*	4,95 ± 0,59*
	1-е сут после операции	47,66 ± 5,26	66,16 ± 5,12	5,91 ± 0,41#	6,79 ± 0,53#	6,90 ± 0,85#
	7-е сут после операции	43,64 ± 4,65	72,45 ± 4,81	4,57 ± 0,41^	8,07 ± 0,66^	3,44 ± 0,24^
Больные ИБС, ФК III—IV (14 человек)	До операции	35,51 ± 2,35* ^{*,=}	67,96 ± 4,31*	6,23 ± 0,64*	10,42 ± 0,97* ^{*,=}	3,58 ± 0,44* ^{*,=}
	1-е сут после операции	31,48 ± 4,42 ^{#,=}	55,41 ± 4,33 ^{#,=}	9,20 ± 1,40 ^{#,=}	7,65 ± 0,52#	6,58 ± 0,80#
	7-е сут после операции	33,42 ± 4,19 [^]	69,02 ± 3,11^	6,35 ± 1,45 [^]	8,01 ± 0,95	4,22 ± 0,34 ^{^,^}

* Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с дооперационными значениями.

^ Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 1-е сут после операции.

≈ Достоверность различий при $p < 0,05$ между ФК II и ФК III—IV до операции.

≡ Достоверность различий при $p < 0,05$ между ФК II и ФК III—IV на 1-е сут после операции.

◊ Достоверность различий при $p < 0,05$ между ФК II и ФК III—IV на 7-е сут после операции.

дальнейшую активацию свободнорадикальных процессов. Воздействие ИК, операционного стресса и механического повреждения тканей при выполнении КШ сопровождается существенным увеличением в сыворотке крови продуктов липопероксидации. Также нельзя исключать и влияние препаратов, применяемых при общей анестезии, на активацию ПОЛ, отражающую уровень напряжения системы адаптации организма и адекватность анестезиологической защиты.

Увеличение уровня первичных продуктов ПОЛ — сопряженных триенов — в 1-е сут после операции свидетельствует об активации процессов липопероксидации, однако эти изменения обратимы и не способны нанести выраженных повреждений непосредственно тканям и органам. Наиболее значительное, необратимое повреждение молекул, имеющих белковую природу, оказывают конечные продукты процессов липопероксидации — ОШ. Повышенное содержание ОШ дестабилизирует мембраны, а следовательно, резко ухудшает работу клеток и субклеточных систем.

Установленное в исследовании увеличение ТК и ОШ свидетельствует об активном превращении короткоживущих первичных продуктов ПОЛ в более токсичные перекисные метаболиты, что обусловлено явно недостаточной активностью систем антиоксидантной защиты: в крови больных ИБС III—IV ФК в послеоперационном периоде значительно снижена как суммарная АОА, так и уровень основного антиоксиданта крови — α -токоферола. Избыточная липидная перексидация, превышающая компенсаторные возможности различных звеньев АОС, является одним из патогенетических механизмов реперфузионного повреждения клеточных мембран [1].

Прямая реваскуляризация миокарда обеспечивает улучшение кровообращения, что подтверждает исчезновение клиники стенокардии. На 7-е сут после операции интенсивность окислительных процессов в крови больных снижается, несколько возрастает содержание α -токоферола, что в целом свидетельствует о снижении метаболических нарушений, обусловленных оперативным вмешательством.

Таким образом, проведение КШ у больных ИБС сопровождается увеличением интенсивности процессов ПОЛ при недостаточной активности системы антиоксидантной защиты. На 7-е сут после операции (при неосложненном послеоперационном периоде) интенсивность окислительного стресса снижается до предоперационного уровня. Выраженность установленных нарушений обусловлена тяжестью заболевания, определяемой ФК стенокардии.

Выводы

1. В крови больных ИБС в дооперационном периоде повышенный уровень продуктов ПОЛ сопровождается значительным снижением антиоксидантной активности и уровня α -токоферола в сыворотке крови.

2. После коронарного шунтирования интенсивность окислительного стресса значительно возрастает, что подтверждает высокий уровень первичных и конечных продуктов ПОЛ в крови больных ИБС. На 7-е сут после операции активность окислительных процессов в крови больных снижается практически до уровня предоперационных значений.

3. Наиболее выраженные проявления окислительного стресса характерны для больных ИБС ФК III—IV.

Литература

1. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 197 с.
2. *Виничук С.М., Черенько Т.М.* Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. Киев: Комполис, 2003. 120 с.
3. *Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* 1989. № 1. С. 127—129.
4. *Дубинина Е.Е.* Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // *Вопр. мед. химии.* 2001. Т. 47, № 6. С. 561—581.
5. *Крайнова Н.Н., Гуськова Е.Н., Милютин Н.П., Внуков В.В.* Свободнорадикальное окисление при ишемической болезни сердца // *Известия высш. учебн. заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2007. № 6. С. 64—67.
6. *Львовская Е.И.* Процессы перекисного окисления липидов в норме и особенности протекания ПОЛ при физических

- нагрузках. Челябинск, 2005. 88 с.
7. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
 8. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Бондарь И.А. и др.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. 140 с.
 9. *Новиков Ф.А., Князькова Г.И., Сергеева Г.И. и др.* Метаболические сдвиги при операциях коронарного шунтирования в условиях экстракорпорального обхода правого желудочка // Патология кровообращения. 2005. № 1. С. 53—58.
 10. *Орлов Ю.П.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях // Вестн. интенсив. терапии. 2008. № 1. С. 73—77.
 11. *Промыслов М.Ш., Демчук М.Д.* Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. 1990. № 4. С. 90—92.
 12. *Сорокин Е.В., Карпов Ю.А.* Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 19. С. 1072.
 13. *Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66—68.
 14. *Taylor S.L., Lambden M.P., Tappel A.L.* Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. 1976. V. 11, № 7. P. 530—538.

Поступила в редакцию 14.11.2011 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

- Н.Л. Воронцова** — канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- М.В. Богданов** — мл. науч. сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- А.С. Головкин** — канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, зав. лабораторией клеточных технологий НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- Р.А. Мухамадияров** — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории ультраструктурных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- Е.В. Григорьев** — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- В.Г. Матвеева** — науч. сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- Ю.В. Байракова** — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии МФА отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).
- Я.В. Казачек** — канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

Для корреспонденции

Богданов Максим Владимирович, тел. 8-904-575-6420; e-mail: bigimax@mail.ru, bigimax1987@yandex.ru