



О.В. Крайдашенко, А.В. Абрамов, М.А. Шальмина

ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: окислювальна модифікація білка, CD40L, оксидативний стрес, ішемія міокарда, супероксиддисмутаза.

Ключевые слова: окислительная модификация белка, CD40L, оксидативный стресс, ишемия миокарда, супероксиддисмутаза.

Key words: oxidative modification of protein, CD40L, oxidative stress, myocardial ischemia, superoxide dismutase.

Вивчено явища оксидативного стресу, стан антиоксидантних систем, рівень експресії CD40L у 108 хворих похилого і старечого віку з ішемічною хворобою серця, а також досліджено взаємозв'язок зазначених показників з ішемічними змінами міокарда за даними добового моніторингування ЕКГ. Показано, що у цієї категорії пацієнтів спостерігається зниження толерантності до фізичного навантаження, активація процесів оксидативного стресу, знижується активність антиоксидантних систем, збільшується експресія CD40L зі збільшенням тривалості епізодів ішемії міокарда та посиленням її вираженості.

Изучены явления оксидативного стресса, состояние антиоксидантных систем, уровень экспрессии CD40L у 108 больных пожилого и старческого возраста, а также исследована взаимосвязь указанных показателей с ишемическими изменениями миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ. Показано, что у этой категории пациентов наблюдается снижение толерантности к физической нагрузке, активация процессов оксидативного стресса, снижается активность антиоксидантных систем, увеличивается экспрессия CD40L по мере увеличения длительности эпизодов ишемии миокарда и усиления ее выраженности.

Study of oxidative stress processes, state of the antioxidant systems, level of ligand CD40L expression was conducted, the study of correlation of these indexes with the ischemic changes in myocardium by data of ECG day's monitoring was shown in 108 elderly and sinile patients with ischemic heart disease. The decline of tolerance to physical activity, activation of processes of oxidative stress, decline of activity of the antioxidant systems, increase of expression of CD40L are revealed in these patients when increase of duration of episodes of myocardial ischemia and increase of their intensity take place .

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет ведущие позиции в общей структуре заболеваемости и смертности, являясь актуальной проблемой современной кардиологии [12]. У людей старших возрастных групп распространенность атеросклеротического процесса и его клинических проявлений значительно возрастает [3].

Сочетание генетических программ старения и развития соматических заболеваний является многоэтапным процессом [3,8,9]. Оксидативный стресс занимает важное место в патогенезе развития ИБС. На сегодня опубликованы экспериментальные работы, касающиеся процессов оксидативного повреждения макромолекул в местах ишемии миокарда [11]. В условиях гипоксии отмечены нарушения метаболизма тканей даже при невысоком уровне продукции активных форм кислорода [1,5]. Снижение поступления кислорода в область ишемии миокарда способствует дальнейшему снижению функциональной активности антиоксидантной системы при активизации процессов продукции радикальных кислородных форм [10]. Представляет интерес изучение процессов оксидативного стресса у больных ИБС пожилого и старческого возраста, а также определение взаимосвязи с проявлениями ишемии миокарда.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение составляющих оксидативного стресса у больных ИБС пожилого и старческого возраста с различной толерантностью к физической нагрузке, установление зависимостей с уровнем ишемии миокарда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 108 больных с ИБС пожилого и старческого возраста (из них 54 мужчины и 54 женщины), проходивших стационарное лечение на базе кардиологического и госпитального отделения для инвалидов и ветеранов войны Запорожской областной клинической больницы. У данной категории пациентов диагностирована стенокардия напряжения II–III функционального класса (классификация Канадской Ассоциации Кардиологов, 1976) без клинически значимой сопутствующей патологии. Средний возраст в группе больных составил $75,28 \pm 0,73$ лет (от 60 до 87 лет). У всех обследуемых получено письменное добровольное согласие на участие в исследовании. В качестве контрольной группы обследованы 33 человека (18 мужчин и 15 женщин) без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, сопоставимых по полу и возрасту ($71,63 \pm 1,34$ лет) с основной группой.

Для оценки проявлений оксидативного стресса определяли содержание альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) как маркеров окислительной деструкции белков (метод В. Halliwell) [2,4]. Определение АФГ и КФГ в спонтанной пробе свидетельствовало об интенсивности прооксидантных процессов, а изучение этих же маркеров в металл-катализируемой пробе показывало антиоксидантные резервы организма. Для оценки активности супероксиддисмутазы (СОД) использовали факт, что фермент конкурирует с нитросиним тетразолием за



супероксидрадикалы, образуя продукты, определяемые спектрофотометрически [7].

С целью определения степени атеросклеротического поражения артериальных сосудов у обследуемой категории пациентов определяли содержание в сыворотке крови CD40L методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемой к набору инструкции.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью аппарата «DiaCard 2.0» («Solveig», Украина). С целью регистрации ЭКГ использовали два биполярных отведения CM5 и CS-2, запись проводили непрерывно на протяжении 24 часов. Депрессия сегмента ST автоматически регистрировалась при записи, её анализ проводили в процессе обработки полученных результатов. Ишемии миокарда оценивали на ЭКГ как снижение сегмента ST на глубину более 1 мм длительностью более 1 мин. Оценивали общую длительность эпизодов ишемии миокарда, а также максимальную глубину депрессии ST.

Исследуемые величины представлены в виде выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro-Wilk (W). При распределении, отличном от нормального, использовали U-критерий (Mann-Whitney) для 2 несвязанных выборок, при большем числе выборок – H-критерий (Kruskal-Wallis) с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Для статистической обработки результатов исследования использовали лицензионную программу «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Результаты представлены в виде среднее значение \pm стандартная ошибка средней. Достоверными считали различия при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты основной группы разделены на 2 подгруппы, в зависимости от функционального класса стенокардии (60 пациентов со II ФК стенокардии и 48 больных с III ФК стенокардии).

Влияние степени снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста на процессы оксидативного стресса отражены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень АФГ и КФГ в спонтанной пробе были наименьшими у практически здоровых лиц; у лиц основной группы со II ФК стенокардии изучаемые показатели выше на 45,41% ($p < 0,05$) и 20,77% ($p < 0,05$) соответственно, у пациентов с III ФК стенокардии – на 104,12% ($p < 0,05$) и 42,69% ($p < 0,05$) соответственно. Выявлена достоверная разница изучаемых показателей между лицами основной группы с различным ФК стенокардии и по величине металл-катализируемой активности фенигидразонов: у больных с III ФК стенокардии данные показатели кАФГ и кКФГ были выше, чем в контрольной группе на 274,4% ($p < 0,05$) и 146,8% ($p < 0,05$), при II ФК стенокардии – на 133,11% ($p < 0,05$) и 37,89% ($p < 0,05$) соответственно. Статистически значимые отличия получены также для пациентов с различным ФК стенокардии. Таким образом, при увеличении функционального класса

Таблица 1

Характеристика оксидативного стресса у обследованных лиц ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n=33)
	II ФК (n=60)	III ФК (n=48)	
сАФГ, усл. ед./ г белка	3,17 \pm 0,11*	4,45 \pm 0,09**	2,18 \pm 0,11
кАФГ, усл. ед./ г белка	6,83 \pm 0,38*	10,97 \pm 0,33**	2,93 \pm 0,11
сКФГ, усл. ед./ г белка	3,14 \pm 0,16*	3,71 \pm 0,13**	2,6 \pm 0,26
кКФГ, усл. ед./ г белка	2,62 \pm 0,12*	4,69 \pm 0,18**	1,9 \pm 0,28

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой со II ФК стенокардии достоверны ($p < 0,05$).

стенокардии у изучаемой категории пациентов отмечено усугубление процессов оксидативного стресса.

Изменения рассмотренных параметров оксидативного стресса сопровождалось достоверным снижением активности антиоксидантных систем, о чем свидетельствует достоверно ($p < 0,05$) меньшая активность СОД у пациентов с III ФК стенокардии (на 73,77%) в сравнении с данными контрольной группы (рис. 1).

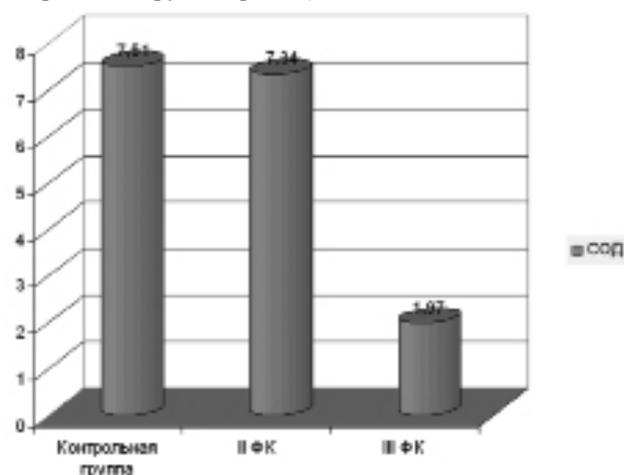


Рис. 1. Характеристика активности супероксиддисмутазы сыворотки крови у обследованных лиц.

Экспрессия CD40L у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста была существенно выше, чем в контрольной группе, разница для лиц со II ФК стенокардии в сравнении с практически здоровыми лицами составила 255,1% ($p < 0,05$), для пациентов с III ФК она оказалась еще больше, достигнув 461,22% ($p < 0,05$) (рис. 2).

В таблице 2 представлена характеристика данных холтеровского мониторирования ЭКГ, отражающая ишемические изменения миокарда на протяжении суток. Выраженность выявленных ишемических изменений однонаправлено увеличивалась при изменении ФК стенокардии. Длительность ишемических эпизодов при III ФК стенокардии была достоверно выше, чем при II ФК стенокардии. У лиц контрольной группы длительность депрессии ST в сравнении с данными у пациентов основной группы при II ФК

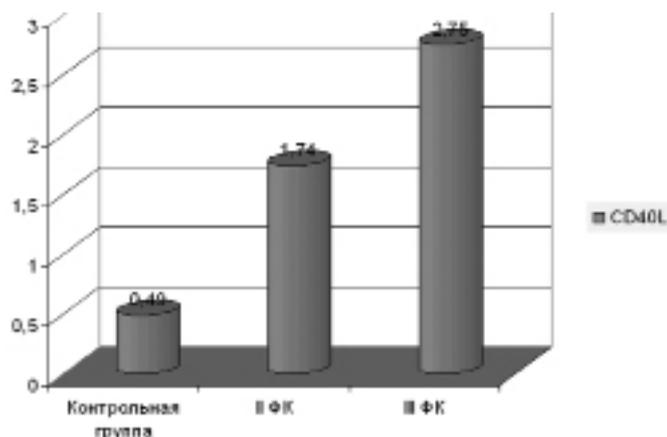


Рис. 2. Характеристика экспрессии CD40L у обследованных лиц.

Таблица 2

Ишемические изменения миокарда у обследованных лиц по данным суточного мониторирования ЭКГ (M±m)

Показатели	Основная группа		Контроль-ная группа (n=33)
	II ФК (n=60)	III ФК (n=48)	
Депрессия ST(A), мин	80,65±1,66*	95,02±1,61**	9,72±0,55
Максимум депрессии (A), мкВ	192,73±13,67*	242,58±17,23**	36,52±3,71
Депрессия ST(B), мин	85,33±1,68*	100,19±1,66**	14,52±1,05
Максимум депрессии (B), мкВ	193,8±14,09*	248,02±16,54**	61,4±3,81

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$); # – различия с группой со II ФК стенокардии достоверны ($p < 0,05$).

стенокардии по каналу А была ниже на 87,95% ($p < 0,05$), по каналу В разница составила 82,98% ($p < 0,05$). У пациентов с III ФК стенокардии разница составила 89,77% ($p < 0,05$) и 85,51% ($p < 0,05$) соответственно. Глубина депрессии ST у больных с III ФК стенокардии по каналу А была на 564,24% ($p < 0,05$) и на 25,87% ($p < 0,05$) больше, чем в контрольной группе и пациентов со II ФК стенокардии соответственно, по каналу В различия составили 303,94% ($p < 0,05$) и 27,98% ($p < 0,05$) соответственно. У больных основной группы со II ФК стенокардии по каналу А наибольшая глубина ST была большей, чем в контрольной группе на 427,74% ($p < 0,05$), по каналу В разница составила 215,64% ($p < 0,05$). Следовательно, при увеличении ФК стенокардии отмечено прогрессирующее ухудшение ишемических изменений миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие корреляционных связей между изучаемыми показателями. Так, у пациентов со II ФК стенокардии величина экспрессии CD40L была статистически значимо позитивно сопряжена с показателями оксидативного стресса – спонтанными и стимулированными АФГ ($r = +0,64$ и $r = +0,50$ соответственно), а также стимулированными КФГ ($r = +0,81$). Выявлена

отрицательная корреляция между экспрессией CD40L и содержанием СОД ($r = -0,50$), что подтверждает снижение активности антиоксидантных систем при атеросклеротически измененных артериях. Длительность депрессии по обоим каналам достоверно коррелировала с экспрессией CD40L ($r = +0,31$ и $r = +0,32$ соответственно). При статистической обработке результатов исследований пациентов с III ФК стенокардии выявлено, что сила корреляции для величины экспрессии CD40L и показателей стимулированных АФГ и КФГ возросла (до $r = +0,73$ и $r = +0,80$ соответственно). Увеличилось корреляционное соотношение для пары CD40L и СОД ($r = -0,68$). Значительно усилилась корреляционная связь между длительностью депрессии ST по данным суточного мониторирования ЭКГ, а также экспрессией CD40L ($r = +0,84$ и $r = +0,86$ соответственно). Таким образом, по мере снижения толерантности к физической нагрузке усиливается взаимосвязь с показателями оксидативного стресса, активностью антиоксидантных систем и экспрессией CD40L, характеризующего выраженность атеросклеротического процесса.

При ИБС активация процессов оксидативного стресса характеризуется увеличением содержания свободных радикалов, оказывающих токсическое действие на сосудистый эндотелий [6]. В физиологических условиях в организме человека оксидативному стрессу противопоставлена антиоксидантная система, которая способна связывать активные формы кислорода посредством фермента супероксиддисмутазы и др. [13]. У пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС выявлен дисбаланс в работе систем, лимитирующих последствия оксидативного стресса: увеличивается образование АФГ и КФГ, а также снижается активность супероксиддисмутазы. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, освещенных в специализированной литературе [4]. При выраженном оксидативном стрессе в стенках сосудов накапливаются токсические продукты метаболизма оксида азота (супероксид, пероксинитрит), что ускоряет развитие атеросклеротического процесса [6]. Статистический анализ результатов исследования показал, что у обследуемых пациентов выраженность атеросклеротического процесса способствовала более высокой активности процессов оксидативного стресса, а также более выраженным ишемическим изменениям миокарда, что подтверждается выявленными корреляционными связями.

ВЫВОДЫ

1. У больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца выявлена повышенная активность процессов оксидативного стресса, которая сопровождалась снижением функции антиоксидантных систем и толерантности к физической нагрузке, указанные изменения прогрессировали по мере увеличения функционального класса стенокардии.

2. У изучаемой категории пациентов выявлены корреляционные взаимосвязи между степенью прогрессирования атеросклеротического процесса, характеризующегося повышением экспрессии CD40L, ассоциировавшегося с



интенсификацией свободно-радикального окисления и прогрессированием ишемических изменений миокарда.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным направлением данной работы является изучение эффективности препаратов, обладающих антиоксидантно-опосредованным эндотелийпротекторным действием в рамках регресса ишемических изменений миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-реактивный элемент / *Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К. и соавт.* // Биохимия. – 2006. – Т. 71, Вып. 9. – С. 1183–1197.
2. *Halliwell B.* Free radical in Biology and Medicine / *Halliwell B., Ytteridge M.C.* – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.
3. *Мартынов А.И.* Ишемическая болезнь сердца у лиц пожилого и старческого возраста: клиника, диагностика, лечение, профилактика / *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Шариф С.Ф.* // Клиническая медицина. 1998. – №1. – С. 5–10.
4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / *Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О. и др.* // Вопр. мед. химии. – 1995. – №1. – С. 24–29.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и соавт.* – М.: Слово, 2006. – 553 с.
6. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / *Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и соавт.* // Лечащий врач. – 2003. – №4. – С. 70–74.
7. *Чевари Сьюб Чаба И.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и метод определения ее в биологических материалах / *И.Чевари Сьюб Чаба, И.Секей* // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 678–681.
8. *Шабалин А.В.* Гериатрические аспекты кардиологии / *Шабалин А.В., Воевода М.И.* – Новосибирск: Наука, 2003. – 156 с.
9. *Шальнова С.А.* Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №4. – С. 4–9.
10. Cardiovascular antioxidant therapy: a review of supplements, pharmacotherapies, and mechanisms / *Tinkel J., Hassanain H., Khouri S.J.* // *Cardiol. Rev.* – 2012. – Vol. 20, №2. – P. 77–83.
11. Interaction between dyslipidaemia, oxidative stress and inflammatory response in patients with angiographically proven coronary artery disease / *Tayal D., Goswami B., Tyagi S. et al.* // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2012. – Vol. 23, №1. – P. 23–27.
12. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients / *D'Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. Et al.* // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, №12. – P. 914–919.
13. *Tripathi P.* Therapeutic role of L-arginine on free radical scavenging system in ischemic heart diseases / *Tripathi P., Misra M.K.* // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 2009. – Vol. 46, №6. – P. 498–502.

Сведения об авторах:

Крайдашенко О.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Абрамов А.В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Шальмина М.А., очный аспирант каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 18.06.2012 г.