

## РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Закирова А.Н., Закирова Н.Э.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

### Резюме

*У 126 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) проведено комплексное исследование показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови, изучена их взаимосвязь и проанализированы взаимоотношения с клинико-гемодинамическими параметрами. При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены взаимосвязи между показателями ПОЛ и уровнем антиоксидантных ферментов и антиоксидантов «антирадикального потенциала» плазмы. Установлены зависимости между параметрами ПОЛ и показателями функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов. Показана регулирующая роль антиоксидантной системы (АОС) в метаболизме липоперекисей и «перекисном» повреждении клеток крови при ИБС. Выявлены взаимосвязи между показателями ПОЛ, АОС и гемореологии, установлены их взаимоотношения с клинико-гемодинамическими параметрами, подтверждающие патогенетическую роль нарушений этих систем в развитии ИБС.*

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, реология крови, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные, указывающие на существенную роль активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ишемии и реперфузии миокарда. [1, 2, 9, 12], регуляцию которых осуществляет система антиоксидантной защиты с участием антиоксидантных ферментов (АОФ) и антиоксидантов «антирадикального потенциала» плазмы [3, 5].

Важное значение в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) придается и реологическим нарушениям, в которых особое внимание уделяется эритроцитам и тромбоцитам [6, 7]. Однако причины изменений физико-химических свойств их мембран окончательно не выяснены.

В работах Люсова В.А. показано значение гиперхолестеринемии в повреждении структурно-функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов при ИБС [6,7]. В то же время экспериментально выявлено, что в механизме мембранных повреждений при коронарном атеросклерозе определенная роль принадлежит и продуктам окисления холестерина [3].

Между тем, влияние липоперекисей на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов в процессе становления и прогрессирования ИБС в настоящее время не установлено.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи реологических нарушений с показателями ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у больных ИБС, анализ их взаимоотношений с клинико-гемодинамическими параметрами для определения вклада сопряженных изменений этих систем в формирование клинического течения заболевания.

### Материал и методы

В основу работы положены результаты комплексного обследования 126 мужчин, больных ИБС, в возрасте от 40 до 60 лет, из них у 61 пациента диагностирована стенокардия напряжения III-IV ФК, а у 64 - прогрессирующая стенокардия. Для верификации ИБС и оценки тяжести стенокардии проведены велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиография. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринной патологией и высокой артериальной гипертензией в исследование не включались. Для характеристики процессов ПОЛ в плазме и эритроцитах анализировали уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ, оценивали активность АОФ глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД), как описано ранее [1, 2]. Концентрацию церулоплазмينا (ЦП) исследовали по реакции окисления парафенилдиамина [8]. Об активности антиоксидантов (АО) «антирадикального потенциала плазмы» судили по содержанию витамина Е в гексановых экстрактах и уровню общей антирадикальной активности (АРА) [5].

Деформируемость эритроцитов определяли по времени фильтрации 50% суспензии эритроцитов через мелкопористые фильтры. Спонтанную агрегацию эритроцитов анализировали по коэффициенту их агрегации [4]. Электрофоретическую подвижность (ЭФП) эритроцитов измеряли на цитоферометре «Пармаквант» (Германия). Индуцированную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов изучали по приводимым методам [6, 7].

При статистической обработке использовали компьютерные программы Excel 7. Количественные

Таблица 1

**Коэффициенты корреляции (r) показателей реологических свойств  
крови с параметрами ПОЛ и АОС у больных ИБС**

| Показатель             | Деформиру-<br>емость эритро-<br>цитов | ЭФП эритро-<br>цитов | Коэффициент<br>агрегации<br>эритроцитов | Индукцированная<br>агрегация |             |
|------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-------------|
|                        |                                       |                      |                                         | эритроцитов                  | тромбоцитов |
| Первичные продукты ПОЛ | +0,32*                                | -0,21                | -0,27*                                  | +0,32*                       | +0,31*      |
| Вторичные продукты ПОЛ | +0,66*                                | -0,45*               | -0,64*                                  | +0,79*                       | +0,63*      |
| Глутатионпе-роксидаза  | -0,53*                                | +0,37*               | +0,44*                                  | -0,51*                       | -0,39*      |
| Суперокси-ддисмутаза   | -0,6*                                 | +0,46*               | +0,52*                                  | -0,6*                        | -0,45*      |
| Витамин Е              | -0,31*                                | +0,10                | +0,52*                                  | -0,46*                       | -0,45*      |
| Общая АРА              | -0,27                                 | +0,11                | +0,23                                   | -0,31*                       | -0,25       |

**Примечание:** \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

переменные представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения количественных переменных применены модель дисперсионного анализа, критерий Ньюмана-Кейлса. Для количественных данных применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Изучение характера корреляционной связи у больных ИБС между показателями ПОЛ и АОС позволило установить зависимость между активностью ферментов ГП, СОД и уровнем первичных продуктов ПОЛ в эритроцитах

( $r = -0,45$ ;  $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Выявленная взаимосвязь обнаружена между концентрацией АОФ и содержанием вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах ( $r = -0,56$ ;  $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ).

Корреляция между активностью ЦП и уровнем ацилгидроперекисей была слабой ( $r = -0,1$ ;  $p < 0,05$ ), а между концентрацией ЦП и уровнем вторичных продуктов ПОЛ выявлена отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,01$ ). Сравнительный корреляционный анализ определил значимую зависимость между содержанием вторичных продуктов ПОЛ и концентрацией витамина Е ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,01$ ), тогда как взаимосвязь этого АО с уровнем первичных продуктов ПОЛ была умеренной ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,02$ ). Концентрация общей АРА плазмы у больных ИБС коррелировала с параметрами вторичных продуктов ПОЛ ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ), а с уровнем первичных продуктов ПОЛ достоверной связи не выявлено ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,1$ ).

Сравнительный корреляционный анализ, проведенный у больных ИБС для определения взаимосвязи показателей реологии с параметрами ПОЛ и АОС, показал, что между временем фильтрации эритроцитов и содержанием в них вторичных продуктов ПОЛ имеется тесная зависимость, а его связь с уровнем первичных продуктов ПОЛ была умеренной (табл. 1). Обратные зависимости выявлены между деформируемостью эритроцитов и активностью ферментов ГП и СОД. При корреляционном анализе у больных ИБС обнару-

жена зависимость между ЭФП эритроцитов и концентрацией в них вторичных продуктов ПОЛ, активностью СОД и ГП. Выявленные связи установлены между коэффициентом агрегации эритроцитов и уровнем в них вторичных продуктов ПОЛ, а также активностью СОД и б-токоферола. Тесная прямая зависимость обнаружена между степенью индуцированной агрегации эритроцитов и содержанием в них вторичных продуктов ПОЛ. Обратные связи определены между агрегацией эритроцитов и активностью СОД и ГП. При корреляционном анализе у больных ИБС выявлены зависимости между степенью агрегации тромбоцитов и концентрацией в них вторичных продуктов ПОЛ, уровнем СОД и витамина Е.

Кроме того, нами показано и существование выявленных зависимостей между величинами ПОЛ, АОС, реологии и клинико-гемодинамическими параметрами: частотой ангинозных приступов, показателями велоэргометрии и эхокардиографии, отражающими степень ишемии и сократимости миокарда у этих пациентов (табл.2).

#### Обсуждение

Результаты исследования указывают на существование обратной взаимосвязи между активностью АОС и содержанием продуктов ПОЛ, что свидетельствует о регулирующей роли АОФ и АО «антирадикального потенциала» плазмы в метаболизме липоперекисей при ИБС. Основная роль в формировании антиоксидантного ответа при ИБС принадлежит защитным ферментам ГП и СОД. При низкой активности ферментативной АОС у больных ИБС защиту миокарда от повреждающего действия продуктов ПОЛ, по-видимому, обеспечивают ЦП и АО «антирадикального потенциала» плазмы. Однако расход и этих перехватчиков свободных радикалов может привести к обеднению общего фонда АО, и в организме больных ИБС создаются необходимые условия для неконтролируемой интенсификации процессов ПОЛ и реализации вазоактивного и кардиотропного действия липоперекисей на миокард, способствующие прогрессированию ИБС.

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции (г) клинико-гемодинамических показателей  
с параметрами ПОЛ, АОС и реологии крови у больных ИБС**

| Показатель                            | Частота ангинозных приступов | Велозергометрия             |                      | Эхокардиография |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------|
|                                       |                              | Пороговая мощность нагрузки | Объем выполн. работы | Фракция выброса |
| Первичные продукты ПОЛ                | +0,64*                       | -0,53*                      | -0,43*               | -0,48*          |
| Глутатионпероксид-оксидаза            | -0,71*                       | +0,62*                      | +0,77*               | +0,63*          |
| Супероксиддис-мутаза                  | -1,72*                       | +0,48*                      | +0,22                | +0,38*          |
| Витамин Е                             | -0,44*                       | +0,48*                      | +0,53*               | +0,41*          |
| Общая АРА                             | -0,37*                       | +0,46*                      | +0,46*               | +0,45*          |
| Деформируемость эритроцитов           | +0,4*                        | -0,16                       | -0,18                | -0,41*          |
| ЭФП эритроцитов                       | -0,75*                       | +0,57*                      | +0,21                | +0,46*          |
| Индукцированная агрегация эритроцитов | +0,6*                        | -0,19                       | -0,59*               | -0,28           |

**Примечание:** \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

Нами установлена взаимосвязь между параметрами реологических свойств крови и показателями ПОЛ и АОС у больных ИБС. Характерной особенностью корреляционных взаимоотношений является наличие отчетливой связи между степенью нарушений функциональной активности клеток крови и интенсивностью в них процессов ПОЛ. Следовательно, перекиси липидов оказывают модифицирующее влияние на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС. Превалирующая роль в дестабилизации их мембран принадлежит вторичным продуктам ПОЛ. Важно отметить, что данные корреляционного анализа указывают на регулируемую роль защитных ферментов СОД и ГП в механизме «перекисного» повреждения эритроцитов и тромбоцитов.

Результаты исследования, свидетельствующие о наличии тесной взаимосвязи между исследованными биохимическими и клинико-гемодинамическими параметрами, позволяют утверждать, что сопряженные изменения системы ПОЛ и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови, коррелирующие с тяжестью течения стенокардии, являются одной из причин развития ИБС и играют важную роль в формировании клинического течения заболевания.

Полученные результаты об интенсификации ПОЛ у больных с тяжелым течением стенокардии подтверждают данные экспериментальных исследований, согласно которым продукты ПОЛ, в частности, окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) цитотоксичны, могут вызывать апоптоз сосудистых клеток, вазоконстрикторные реакции, способны ингибировать эндотелий-зависимую релаксацию сосудов [10,12]. Следствием эндотелиальной дисфункции и повреждающего действия окисленных ЛНП могут стать атеротромботические осложнения и прогрессирование ИБС [11].

Нами установлено, что продукты ПОЛ, накапливаясь в эритроцитах и тромбоцитах, оказывают дестаби-

лизирующее влияние на структурно-функциональное состояние клеток крови и способствуют их модификации, снижая деформируемость, ЭФП и повышая агрегационную активность.

В наших исследованиях показана взаимосвязь параметров функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов при ИБС [1].

Кроме того, известно, что при повреждении мембраны эритроцитов выделяется АДФ, способствующая повышению агрегационной функции тромбоцитов. Тромбоциты, агрегируя, могут высвобождать тромбоксан и другие вазоактивные соединения, высокая концентрация которых на фоне повышенной вазоконстрикторной способности липоперекисей и дефицита эндотелий-зависимой вазодилатации может индуцировать локальный коронарный спазм, активизировать протромботические реакции, провоцировать ишемию миокарда и прогрессирование ИБС.

Следовательно, перекиси липидов непосредственно или путем воздействия на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов нарушают в определенных условиях физиологическое состояние миокарда и приводят к изменению течения ИБС.

### Выводы

1. Установлено модифицирующее влияние продуктов перекисного окисления липидов на структурно-функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС.

2. Показана регулирующая роль антиоксидантных ферментов в метаболизме липоперекисей и «перекисном» повреждении клеток крови при ИБС.

3. Установлена роль сопряженных изменений системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, реологических свойств крови в формировании клинического течения ИБС на основе изучения их взаимосвязи.

### Литература

1. Закирова А.Н., Мингазетдинова Л.Н., Камилов Ф.Х. и др. Антиоксидант церулоплазмин: влияние на перекисное окисление липидов, гемореологию и течение стенокардии//Тер. архив 1996; 9: 24-28.
2. Закирова Н.Э. Клинико- функциональные и биохимические детерминанты острого коронарного синдрома//Кардиоваск. Тер. Профил. 2004;2:53-58.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra//Кардиология 2004;2:72-81.
4. В. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Простой метод определения циркулирующих в крови эритроцитарных агрегатов//Лабораторное дело 1982;7:389-390.
5. Лебедев А.В., Донецкая СВ., Негреску Е.В. Вклад витамина Е в общий пул липидорастворимых антиоксидантов плазмы, эритроцитов, тромбоцитов и цельной крови человека//Биоантиоксиданты 1992;7-8.
6. Люсов В.А., Разумов В.Б., Редчиц Е.Г. Роль холестерина мембран тромбоцитов в нарушении их структурно-функционального состояния у больных стенокардией//Кардиология 1986;2:72-74.
7. Люсов В.А., Разумов В.Б., Редчиц Е.Г. Роль холестерина мембран эритроцитов в нарушении их структурно-функционального состояния у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология 1987;1:86-88.
8. Тен Э.В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови// Лабораторное дело 1981;6 334-335.
9. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics//Circulation 1995;91:2488-2496.
10. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress//Clin.Cardiol 1997;20:Suppl 11:11-11-17.
11. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes//Circulation 1999;102:2921-95.
12. Steinberg D., Witztun J.L. Is oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? //Circulation 2002;105:2107-2111.

### Abstract

*In 126 patients with coronary heart disease (CHD), complex assessment of lipid peroxidation (LP) and antioxidant protection, blood rheology, and their interaction with clinical and hemodynamical parameters, was performed. According to correlation analysis, CHD patients demonstrated associations between LP parameters, antioxidant enzyme levels and antioxidants of plasma anti-radical pool. PL parameters correlated with red blood cell and platelet functional activity. Regulatory role of antioxidant system (AOS) in lipid peroxidation metabolism and peroxide blood cell damage in CHD was demonstrated. Associations between PL, AOS, and hemorheology parameters were detected, confirming pathogenetic role of these disturbances in CHD pathogenesis.*

**Keywords:** Lipid peroxidation, antioxidant system, blood rheology, coronary heart disease.

Поступила 7/02-2006