

Состояние окислительного стресса у больных с хронической недостаточностью кровообращения при токсической энцефалопатии*

Панченко Л.Ф.¹, Баранов А.П.², Давыдов Б.В.¹, Струтынский А.В.²

¹ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

² — ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Обследовано 18 больных с хронической недостаточностью кровообращения при токсической энцефалопатии. Исследования проведены при поступлении (первые сутки) и на десятые сутки от начала лечения. Состояние окислительного стресса оценивали по уровню в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). В сыворотке крови определяли также показатели эндогенной антиоксидантной системы: липидный антиоксидант альфа-токоферол (ТФ) и внеклеточный антиоксидантный фермент церулоплазмин (ЦП). Интегральную оценку окислительного стресса осуществляли при помощи расчетного коэффициента К. Установлено, что у пациентов с недостаточностью кровообращения при токсической энцефалопатии происходит усиление процессов ПОЛ, так как в сыворотке крови повышается содержание ДК и МДА. При этом наблюдается снижение уровня ТФ и повышение концентрации ЦП. Проводимая терапия к десятым суткам способствовала менее выраженным отклонениям от нормы исследованных показателей. Интегральная оценка окислительного стресса не выявила достоверных различий по значениям коэффициента К на первые и десятые сутки исследования, что свидетельствует о необходимости дальнейшей разработки проводимой комплексной терапии для коррекции недостаточности кровообращения, снижения выраженности токсической энцефалопатии с учетом патогенетического звена — окислительного стресса.

Ключевые слова: недостаточность кровообращения, токсическая энцефалопатия, окислительный стресс

Введение

Недостаточность кровообращения у больных с различными заболеваниями сердечнососудистой системы до настоящего времени остается одной из самых важных причин смертности населения экономически развитых стран. Клинические проявления заболевания обусловлены полиорганным характером поражения [1, 9]. Особое значение приобретает фактор алкогольной хронической интоксикации, достаточно часто встречающийся у пациентов с недостаточностью кровообращения. Этот фактор определяет, с одной стороны, самостоятельный патогенетический феномен для возникновения психопатологических расстройств вследствие возникающей токсической энцефалопатии. С другой стороны, наличие у больных хронической экзогенной интоксикации усугубляет тяжесть течения недостаточности кровообращения, оказывая негативное влияние на обменные процессы в миокарде и других жизненно важных органах. Ранее нами было показано, что при алкогольной болезни печени наблюдается усиление свободнорадикальных процессов, сопровождающихся ПОЛ и проявляющихся окислительным стрессом [5]. При алкогольной интоксикации продукты метаболизма этанола вызывают поражение не только печени, но и мозговой ткани и кардиомиоцитов. Нами было установлено, что при кардиомиопатии алкогольного и ишемического генеза наблюдается недостаточность эндогенной антиоксидантной системы, о чем свидетельствует увеличение в крови уровня продуктов ПОЛ [6]. При недостаточности кровообращения в организме нарушается кислородный баланс, что приводит к гипоксии — важнейшему фактору развития окислительного стресса [7]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным исследование состояния окислительного стресса у пациентов с хронической недостаточностью кровообра-

щения с целью патогенетически обоснованного расширения лекарственной терапии у данного контингента больных.

Пациенты и методы

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте 18—65 лет, прошедшие обследование и лечение в кардиологическом отделении клинической больницы №3 группы компаний Медси с диагнозом ишемической болезни сердца, ХСН 2,3 ф.к. по NYHA) и давшие информированное согласие на участие в исследовании. Всего обследовано 18 пациентов. Забор крови осуществляли при поступлении больных в клинику и через 10 суток от начала лечения.

Состояние окислительного стресса оценивалось путем измерения в сыворотке крови продуктов ПОЛ: первичных — диеновых конъюгатов (ДК) [4], вторичных — малонового диальдегида (МДА) [2]. Для оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови определялась концентрация основного липидного антиоксиданта α -токоферола (ТФ) [8] и содержание внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП) [10]. Кроме того, проведена интегральная оценка состояния окислительного стресса путем вычисления коэффициента К окислительного стресса по формуле [3]:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \right) : \left(\frac{TF_i}{TF_n} \times \frac{CP_i}{CP_n} \right),$$

где показатели с индексом *i* соответствуют значениям у больных, а показатели с индексом *n* — нормальным значениям. При сохранении баланса ПОЛ/АОС коэффициент К окислительного стресса ≈ 1 . При усилении процессов ПОЛ значение коэффициента К окислительного стресса возрастает. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью критерия *t* Стьюдента.

* Работа поддержана Российским гуманитарным научным фондом, грант № 14-06-01029/15

Показатели окислительного стресса ($M \pm m$) в сыворотке крови больных с недостаточностью кровообращения при токсической энцефалопатии

Срок забора крови	Показатель				
	ДК, $\Delta D233$ /мг	МДА, ммоль/л	ТФ, мкг/мг	ЦП, мг/100 мл	Коэфф. К, у.е.
При поступлении	0,51 \pm 0,03*	6,29 \pm 0,74*	2,06 \pm 0,20*	43,4 \pm 2,6*	2,40 \pm 0,19*
На 10 сутки	0,39 \pm 0,02*,**	5,36 \pm 0,26	2,05 \pm 0,22*	37,5 \pm 2,6*	2,30 \pm 0,22*
Норма	0,29 \pm 0,03	4,90 \pm 0,10	3,60 \pm 0,53	29,7 \pm 2,7	1,12 \pm 0,17

Примечание. *, ** — достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с нормой и между группами соответственно

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в таблице. Согласно полученным данным, у обследованных пациентов наблюдаются достоверные отклонения показателей окислительного стресса от уровня нормы. Продукты ПОЛ — первичные диеновые конъюгаты (ДК) и вторичные малоновый диальдегид (МДА) превышают значения нормы как на первый (в 1,76 и в 1,28 раза, $p < 0,05$ соответственно), так и на десятый день: ДК в 1,34 раза, $p < 0,05$ и МДА в 1,1 раза, не достоверно. Данные таблицы показывают, что уровень основного липидного антиоксиданта альфа-токоферола (ТФ) снижен по сравнению со значением нормы на первый и десятый день наблюдения (в 1,40 раза, $p < 0,05$). Содержание внеклеточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП), напротив, достоверно превышает уровень нормы на первый (в 1,46 раза, $p < 0,05$) и на десятый дни исследований (в 1,26 раза, $p < 0,05$).

Увеличение уровня продуктов ПОЛ в сыворотке крови при недостаточности кровообращения у пациентов с токсической энцефалопатией свидетельствует об усилении свободнорадикальных процессов в мембранных структурах клеток, что определяет структурно-функциональные нарушения мембран и приводит к окислительному стрессу. Усиление процессов ПОЛ вызывает расходование липидного антиоксиданта ТФ в свободнорадикальных реакциях, что обуславливает его снижение в сыворотке крови. Повышение ЦП в крови указывает на компенсаторную реакцию эндогенной антиоксидантной системы на окислительный стресс у обследованных пациентов. Проводимая терапия привела к достоверному снижению уровня ДК (в 1,31 раза, $p < 0,05$) по сравнению с исходным (1 сутки) значением и способствовала менее выраженным отклонениям от нормы МДА и ЦП. Интегральный показатель окислительного стресса коэффициент К достоверно превышал уровень нормы на первые и десятые сутки исследования (в 2,14 и в 2,05 раза, $p < 0,05$ соответственно) и значимо не изменялся к десятым суткам наблюдения.

Вывод

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки проводимой комплексной терапии (в том числе фармакотерапии) для коррекции недостаточности кровообращения, снижения выраженности токсической энцефалопатии с учетом патогенетического звена — окислительного стресса.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. и др. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 4—7.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. Мед. Химии. 1987. — Т. 33, № 1. — С. 122—188.
3. Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Тез. докл. 4-го Всесоюз. съезда специалистов по клинической и лабораторной диагностике. — М., 1991. — С. 48—49.
4. Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М.: Наука, 1986. — 136 с.
5. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Журавлева А.С. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени // Биомедицинская химия. — 2013. — Т. 59, №4. — С. 452—458.
6. Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Наумова Т.А., Гончаров А.С., Степанова Г.П. Метаболический гомеостаз при дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза и ишемической болезни сердца // Вопросы наркологии. — 2013. — № 6. — С. 115—128.
7. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза // Современные наукоемкие технологии. — 2006. — № 7. — С. 32—40.
8. Duggan D.E. Spectrofluorometric determination of tocopherols // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — Vol. 84, №1. — P. 116—122.
9. LeMaitre J.P. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure // Am. Heart. J. — 2004. — Vol. 147. — P. 100—105.
10. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J. Lab. Clin. Med. — 1961. — Vol. 58, №1. — P. 161—168.

Поступила 05.07.2015

References

1. Ageev F.T. i dr. Bol'nye s HSN v rossijskoj ambulatojnoj praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lechenija (po materialam issledovanija JePOHA-O-HSN) // Serdechnaja nedostatochnost'. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 4—7.
2. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analiz metodov opredelenija produktov perekisnogo okislenija lipidov po testu s tiobarbiturovoj kislotoj // Vopr. Med. Himii. 1987. — Т. 33, № 1. — С. 122—188.
3. Davydov B.V., Polumiskov V.Ju., Golikov P.P., Golikov A.P. Integral'naja ocenka balansa perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj sistemy. Tez. dokl. 4-go Vsesojuz. S'ezda specialistov po klinicheskoj i laboratornoj diagnostike. — М., 1991. — С. 48—49.

4. Kagan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.L. Problema analiza jendogennyh produktov perekisnogo okislenija lipidov. — M.: Nauka, 1986. — 136 p.
5. Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronec V.Ju., Zhuravleva A.S. Okislitel'nyj stress pri alkohol'noj bolezni pečeni // Bio-medicinskaja himija. — 2013. — T. 59, №4. — S. 452—458.
6. Panchenko L.F., Moiseev V.S., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronec V.Ju., Naumova T.A., Goncharov A.S., Stepanova G.P. Metabolicheskiy gomeostaz pri dilatacionnoj kardiomiopatii alkohol'nogo geneza i ishemicheskoj bolezni serdca // Voprosy narkologii. — 2013. — № 6. — S. 115—128.
7. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Molekul-jarno-kletochnye mehanizmy citotoksicheskogo dejstvija gipoksii. Pa-

togenez gipoksicheskogo nekrobioza // Sovremennye naukoemkie tehnologii. — 2006. — № 7. — S. 32—40.

8. Duggan D.E. Spectrofluorometric determination of tocopherols // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — Vol. 84, №1. — P. 116—122.

9. LeMaitre J.P. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure // Am. Heart. J. — 2004. — Vol. 147. — P. 100—105.

10. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J. Lab. Clin. Med. — 1961. — Vol. 58, №1. — P. 161—168.

Received 05.07.2015

The state of oxidative stress in patients with chronic heart failure when toxic encephalopathy

Panchenko L.F.¹, Baranov A.P.², Davydov B.V.¹, Strutynsky A.V.²

¹ — FSBSI «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology»,
8, Baltiyskaya str., 125315 Moscow, Russian Federation

² — Russian national scientific medical University n. a. N.I. Pirogov of the Ministry of health of the Russian Federation,
117997, Moscow, ulitsa Ostrovityanova 1

Examined 18 patients with chronic circulatory insufficiency at toxic encephalopathy. The study was performed at admission (first day) and on the tenth day from the start of treatment. Oxidative stress was assessed by the level in the serum of the products of lipid peroxidation — diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA). In the serum were determined as indicators of the endogenous antioxidant system: lipid antioxidant alpha-tocopherol (TF) and extracellular antioxidant enzyme ceruloplasmin (CP). An integrated assessment of oxidative stress was carried out using the calculation coefficient K. It is established that in patients with circulatory failure when toxic encephalopathy occurs strengthening of processes of lipid peroxidation in the serum of the blood increases the content of DC and MDA. However, the decrease of the level of TF and increasing the concentration of the CP was observed. Ongoing therapy to ten days contributed less pronounced deviations of the studied parameters. Integral assessment of oxidative stress did not reveal significant differences in the values of the K coefficient for the first and tenth day of the study, indicating the need for further development conducted a comprehensive therapy for the correction of circulatory failure, reducing symptoms of toxic encephalopathy with regard to the pathogenetic link of oxidative stress.

Keywords: *circulatory failure, toxic encephalopathy, oxidative stress*