

Антиокислительный статус и степень выраженности гипоксии при различных типах компенсаторно-приспособительных реакций у юношей с пролапсом митрального клапана

С.А. Чепурненко

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Antioxidant status and hypoxia severity in various compensatory-adaptive reaction types among young men with mitral valve prolapse

S.A. Chepurnenko

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Оценить активность ферментов антиокислительной защиты (АОЗ) и степень выраженности гипоксии в эритроцитах, в зависимости от компенсаторно-адаптивных реакций у юношей с пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. У 137 юношей с ПМК в эритроцитах определяли активность каталазы (К), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутаза (СОД), концентрацию лактата, пирувата, коэффициент лактат/пируват (Л/П) стандартными методами наряду с показателями кардиогемодинамики.

Результаты. Соотношение Л/П в I группе (с высокими компенсаторно-приспособительными возможностями) превышало значения в контроле в 2,22 раза ($p < 0,05$). У больных II группы со сниженными компенсаторно-приспособительными возможностями Л/П было выше на 14,6%, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Установлено превышение коэффициента Л/П у больных I группы по сравнению со II на 93,8% ($p < 0,05$). В I группе активность К была в 3,26 раза ниже, а активность СОД и ГР выше в 3,99 и 2,03 раза, соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Во II группе активность К была ниже в 4,59 раза, активность СОД и ГР выше в 6,23 и 1,85 раза, соответственно, чем в контроле ($p < 0,05$). В I группе по сравнению со II активность К и СОД были выше на 40,6% и 58,5% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. У больных с ПМК имеет место дисбаланс первой линии АОЗ и напряженное функционирование глутатионзависимого звена. Преобладание анаэробного метаболизма в эритроцитах в I группе служило проявлением защитных реакций, а во II группе – фактором повреждения клеток и тканей.

Ключевые слова: лактат, пируват, пролапс митрального клапана, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, каталаза.

Aim. To assess antioxidant system (AOS) enzyme activity and red blood cell hypoxia severity, according to compensatory-adaptive reaction type in young men with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In 137 young men with MVP, red blood cell activity of catalase (C), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), lactate, pyruvate concentration, lactate/pyruvate (L/P) coefficient were measured by standard methods, together with cardiohemodynamic parameters.

Results. In Group I (high compensatory-adaptive potential), L/P was 2,2 times higher than in controls. In Group II (decreased compensatory-adaptive potential), this parameter was higher than in controls by 14,6% ($p < 0,05$). In Group I, L/P was higher than in Group II by 93,8% ($p < 0,05$). Comparing to control group, in Group I, C activity was 3,26 times lower, and SOD and GR activity was 3,99 and 2,03 times higher ($p < 0,05$). C activity was 4,59 times lower, and SOD and GR activity was 6,23 and 1,85 times higher than in controls ($p < 0,05$). In Group I, comparing to Group II, C and SOD activity was higher by 40,6% and 58,5%, respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. In MVP patients, first-line AOS dysbalance and glutathione-dependent mechanism strain were more manifested in Group II. Red blood cell aerobic metabolism predominance was of adaptive nature in Group I, being a factor of cell and tissue damage in Group II.

Key words: Lactate, pyruvate, mitral valve prolapse, superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase.

Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее распространенной формой структурно-функциональной патологии сердца. Частота его в популяции колеблется от 1,8% до 38%, причем у детей и подростков существенно выше, чем у взрослых [1]. Проблема имеет социальный характер, т.к. первичный ПМК диагностируется в основном у лиц молодого, призывного и трудоспособного возрастов [2], а поставленный диагноз в ряде случаев приводит к ограничению профессионального выбора и непригодности к службе в армии.

Окислительно-восстановительные процессы в организме составляют важную часть метаболизма и обеспечивают доставку, утилизацию O_2 в тканях [3]. Дефицит O_2 в условиях гипоксии приводит к неполному гидроксигированию пептидных цепей и образованию менее стабильных и менее прочных коллагеновых волокон. [4]. Это, по-видимому, является одним из патогенетических факторов, приводящих к формированию ПМК в онтогенезе. Накопленный опыт, основанный на анализе соотношения антиокислительных и проокислительных параметров при формировании ряда патологических процессов, позволил выработать представление о так называемом «антиокислительном статусе» и использовать критерии последнего в оценке тяжести течения различных заболеваний [5]. В связи с этим, была исследована роль некоторых ферментов системы антиокислительной защиты и проведена оценка направленности окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах у юношей с ПМК с различными типами компенсаторно-приспособительных реакций.

Материал и методы

В основу работы легли результаты клинических, инструментальных и биохимических исследований, проведенных у 137 юношей призывного возраста, с первичным ПМК в возрасте 15-27 лет (средний возраст $17,78 \pm 2,43$).

В качестве контроля оценивались показатели 30 доноров мужского пола в возрасте 16-26 лет без указаний в анамнезе на сердечно-сосудистые заболевания. По возрастному критерию группы достоверно не отличались.

Помимо общеклинического обследования, использовали ультразвуковое исследование сердца на аппарате Sim 5000 plus с датчиком 2 МГц по стандартной методике. Тетраполярную грудную реографию (ТГР) выполняли по стандартной методике на аппарате 4РГ-2М. Тип центральной гемодинамики определяли согласно рекомендации В.Н. Безбородько и Л.Н. Тимошенко [6].

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили в положении сидя по методике ступенчато-образной непрерывно возрастающей нагрузки [7].

Содержание пировиноградной кислоты (ПВК) и лактата (Л), а также активность антиокислительных ферментов исследовали в венозной крови, взятой из кубитальной вены. Для определения активности ферментов антиокислительной защиты в клетках крови использова-

ли 20% гемолизат, приготовленный на бидистиллированной воде.

Активность каталазы (К) определяли колориметрически [8]. Активность глутатионредуктазы (ГР) исследовали спектрофотометрически по методу Л.Б. Юсуповой [9]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методу Misra HP и Fridovich I, et al. в модификации О.Г. Саркисяна 2000 [10]. Содержание ПВК в эритроцитах определяли по Фридерману и Хаугену в модификации М.А. Бабаскина [11]. Количественную оценку содержания молочной кислоты в эритроцитах проводили по методу Баркер, Самерсон в описании В.В. Меньшикова и др. [12].

Результаты и обсуждение

Все пациенты в соответствии с клинико-функциональным статусом были рандомизированы в 2 группы. Больные с ПМК, не предъявляющие на момент осмотра жалоб, адекватно выполнившие пробу с физической нагрузкой (работа на ВЭМ в течение 9 мин.), имеющие эукинетический тип кардиогемодинамики по результатам ТГР, составили I группу пациентов с высокими компенсаторно-приспособительными возможностями организма. Во II группу больных со сниженными компенсаторно-приспособительными возможностями организма были включены пациенты, предъявляющие разнообразные жалобы. При ВЭМ, проба прекращалась преждевременно в связи с появлением выраженной одышки, головокружений, различных нарушений ритма и проводимости, достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений ранее установленного срока. По результатам ТГР выявлен гиперкинетический тип кардиогемодинамики.

У больных с ПМК в эритроцитах обнаружены достоверные различия в концентрации ПВК, лактата и соотношения лактат/пируват (Л/П) по сравнению со здоровыми лицами. Результаты представлены в таблице 1.

У больных II клинической группы уровень ПВК в эритроцитах был выше, чем в контроле на 95,4% ($p < 0,05$). Концентрация лактата в эритроцитах в I группе превышала значения в группе здоровых лиц в 2,23 раза ($p < 0,05$), а во II группе на 51,4% ($p < 0,05$). Повышение концентрации ПВК при неадекватном увеличении концентрации лактата в эритроцитах можно считать результатом значительного усиления гликолиза. Объективным показателем интенсивности гликолитических процессов является коэффициент Л/П.

Соотношение Л/П в I группе превышало значения в контроле в 2,22 раза ($p < 0,05$), что было обусловлено напряженностью гликолиза, и, по-видимому, носило компенсаторный характер. У больных II группы исследуемый показатель превышал значение в группе контроля в значительно меньшей степени – на 14,6% ($p < 0,05$). Надо полагать, что во II группе наблюдается более низкий приспособительный потенциал механизмов, нап-

Таблица 1

Содержание конечных продуктов гликолиза в эритроцитах в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных возможностей организма у больных с ПМК, ($X \pm m$)

Показатель/Типы	Контроль (n=30)	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа, (n=73)
ПВК, мкМ/мл	0,174±0,016	0,25±0,054	0,34±0,042*
Л, мкМ/мл	2,1±0,122	4,69±0,16*	3,18±0,31*o
Л/П, усл. ед.	8,28±0,42	18,4±0,21*	9,49±0,31*o

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; o - $p < 0,05$ по сравнению с группой I.

Таблица 2

Активность антиокислительных ферментов в эритроцитах в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных возможностей организма у больных с ПМК, ($X \pm m$)

Показатель/Типы	Контроль (n=30)	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа (n=73)
К, мКат/г Нб	5,65±0,141	1,73±0,18*	1,23±0,17*o
СОД, ед. акт. /г Нб	1,66x102±0,271	6,53x102±0,38*	10,35x102±0,92*o
ГР, мкМ/г Нб	2,52x104±0,166	5,12x104±0,18*	4,67x104±0,22*

Примечание: Нб – гемоглобин; * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; o - $p < 0,05$ по сравнению с группой I.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между показателями активности ферментов антиокислительной защиты эритроцитов кардиогемодинамическими параметрами

Показатели	Коэффициенты корреляции		P ₁	P ₂
	I клиническая группа (n=64)	II клиническая группа (n=73)		
К и УО	0,406	0,455	0,015	0,018
К и МОК	0,563	0,567	0,006	0,007
К и СИ	-0,679	-0,728	0,008	0,009
СОД и СИ	-0,511	-0,507	0,003	0,004
ПВК и СИ	-0,429	-0,416	0,048	0,045
Л и УО	0,408	0,412	0,041	0,043

Примечание: УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови, СИ – сердечный индекс; p₁ – достоверность коэффициента корреляции в I клинической группе; p₂ – достоверность коэффициента корреляции во II клинической группе.

равленных на снижение гипоксии. Это подтверждается данными инструментальных исследований. Было установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) превышение коэффициента Л/П в эритроцитах больных I клинической группы по сравнению со II на 93,8%. Полученные факты позволяют предположить, что в исследуемых группах реализуются разные молекулярные механизмы компенсации гипоксии и, следовательно, формируется метаболический ацидоз, отличающийся по скорости и интенсивности.

Изменение эритроцитарного метаболизма в сторону преобладания анаэробных процессов при данной патологии, по-видимому, является проявлением превалирования защитных реакций у больных с ПМК I группы, тогда как во II группе преобладает гипоксия, как фактор повреждения клеток и тканей. В условиях недостаточного снабжения тканей O₂ для сохранения гомеостаза запускается цепь биохимических и физиологических приспособительных реакций. На клеточном уровне такие изменения включают переход энергетического метаболизма на анаэробный путь. Известно, что этот процесс осуществляется вследствие возникающих сдвигов внутриклеточной среды (например, рост концентрации H⁺ и т.д.), которые тормозят активность ферментов аэробного био-

логического окисления и растормаживают анаэробный гликолиз [4].

Воздействие гипоксического стимула вызывает формирование компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на повышение функциональной активности клеток [4, 13, 14].

Анализ состояния компонентов антиокислительной защиты у больных с ПМК выявил наличие достоверных различий в активности К, СОД и ГР эритроцитов по сравнению со здоровыми лицами (таблица 2).

Установлено, что у всех пациентов с ПМК по сравнению с контролем наблюдались выраженные отличия в активности основных антиокислительных ферментов эритроцитов. У больных I группы активность К была в 3,26 раза ниже, по сравнению со здоровыми лицами, а активность СОД и ГР была выше в 3,99 и 2,03 раза, соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У больных II группы по сравнению с контролем наблюдались аналогичные изменения, но имеющие большую степень выраженности. Активность К была ниже, чем в контроле в 4,59 раза, а активность СОД и ГР была, соответственно, выше, чем в контроле в 6,23 и 1,85 раза ($p < 0,05$). При сравнении I группы пациентов с ПМК со II группой больных установле-

на достоверная разница в активности К и СОД. В I группе по сравнению со II активность К была выше на 40,6% ($p < 0,05$); одновременно активность СОД была выше во II группе по сравнению с I на 58,5% ($p < 0,05$). Достоверная разница по активности ГР между I и II группами отсутствовала. Таким образом, у больных в обеих группах наблюдался однонаправленный характер изменений с разной степенью выраженности. Полученные результаты можно рассматривать как проявление окислительного стресса, который в малых дозах оказывает тренирующее воздействие, а в больших приводит к деструкции клеток. Изменения, выявленные у больных I группы, укладывались в стрессорную реакцию организма в норме, которая может сопровождаться кратковременным подъемом активности активных форм O_2 . Это обусловлено реакцией адаптации организма к экстремальным условиям, в которых активные формы O_2 играют роль вторичных мессенджеров [15]. У больных II группы имело место усиление свободнорадикальных процессов и снижение буферной емкости антиокислительной защиты, нарушение мобилизации ее в ответ на повышение активности проокислительных систем, что является проявлением патологического процесса.

Наибольший рост активности ГР наблюдается в I группе больных с ПМК. Он был направлен на увеличение количества восстановленного глутатиона и свидетельствовал об усилении процессов детоксикации [16], что, по-видимому, являлось одним из компенсаторных механизмов у пациентов I группы с ПМК. Восстановленный глутатион выступал естественным акцептором электронов в условиях инициации перекисного окисления липидов. У больных II группы защитная роль ГР была выражена в меньшей степени, свидетельствовала о недостаточной интенсивности процессов детоксикации. Исходя из полученного фактического материала, можно полагать, что ведущей молекулярной причиной снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у пациентов II группы с ПМК являлось истощение ферментативной антиокислительной защиты [17]. Полученные результаты свидетельствовали о важности исследования антиокислительных ферментов как показателей неспецифической резистентности к различным повреждающим агентам. Уровень активности ферментов мог отражать «биохимическую предпатологию» и служить дополнительным критерием оценки реактивности организма.

Корреляционный анализ выявил наличие достоверных взаимосвязей между активностью К, СОД, концентрацией ПВК и лактата в эритроцитах и показателями кардиогемодинамики, отражающими состояние компенсаторно-адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы (таблица 3).

Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение. Прежде всего, очевидно участие вышеназванных биохимических систем в механизмах регуляции адаптивных процессов у больных с ПМК. В связи с этим целесообразно рассмотреть пути повышения адаптивных возможностей организма с позиции метаболической регуляции различной по типу адаптации.

Выводы

Изменения в системе антиокислительной защиты у больных I группы с ПМК характеризовались ростом активности СОД в 3,9 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что, в сочетании с данными клинического обследования, указывало на повышение компенсаторно-адаптивных возможностей организма. У пациентов II группы значительный рост активности СОД в 1,58 раза по сравнению с I группой ($p < 0,05$) являлся косвенным свидетельством окислительного стресса, лежащего в основе патологического состояния, приводящего к снижению компенсаторно-адаптивных возможностей организма.

В I группе рост активности ГР, направленный на увеличение количества восстановленного глутатиона, свидетельствовал об усилении процессов детоксикации и отражал состоятельность молекулярных компенсаторных механизмов. У больных II группы защитная роль ГР была выражена в меньшей степени, и свидетельствовала о недостаточной интенсивности процессов детоксикации.

Дополнительным критерием диагностики снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у больных с ПМК могут служить показатели активности СОД, превышающие аналогичные значения в контрольной группе в ≥ 6 раз в сочетании с активностью ГР, превышающей значения в контрольной группе $>$ чем в 1,82, но $<$ чем в 2,1 раза.

Изменение эритроцитарного метаболизма в сторону преобладания анаэробных процессов у больных с ПМК I группы являлось проявлением превалирования защитных реакций, тогда как у II группы гипоксия являлась фактором повреждения клеток и тканей.

Литература

1. Земцовский Э.В. Соединительноканальные дисплазии. Санкт-Петербург «ПОЛИТЕКС» 2000; 7-19.
2. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Физическая нагрузка при диагностике и лечении пролапса митрального клапана. РМЖ 1998; 2: 49-51.
3. Клиническая биохимия. Под ред. Ткачука В.А. Москва «Гэ-отармед» 2002; 9-31.
4. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. Под ред. Шевченко Ю.Л. Санкт-Петербург 2000; 12-23.
5. Турков М.И. Супероксиддисмутаза: свойства и функции. Усп соврем биол 1976; 81(3): 341-54.
6. Безбородько В.Н., Тимошенко Л.Н. Состояние кардио- и гемодинамики у больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология 1987; 27(4): 83-5.
7. Лякишев А.А., Лупанов В.П., Ахмеджанов Н.М. и др. Использование функциональных методов исследования в диагностике, оценке тяжести течения и прогнозе ишемической болезни сердца. Москва 1988; 23 с.
8. Королюк М.А., Иванов Л.И., Майрова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988; 51: 16-9.
9. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов. Лаб дело 1989; 4: 19-21.
10. Саркисян О.Г. Биохимические изменения при атрофических кольпитах и их коррекция. Дисс канд мед наук. Ростов-на-Дону 2000.
11. Бабаскин М.П. Способ определения пирувиноградной кислоты в крови. Авторское свидетельство №877436, СССР. Бюлл 40.1981.
12. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под редакцией В.В. Меньшикова. Лабораторные исследования в клинике. Справочник. Москва «Медицина» 1987; 368 с.
13. Микашинович З.И., Рымашевский Н.В., Логинов И.А. и др. 3-я Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Опыт применения озонотерапии в акушерстве. Нижний Новгород 1998; 53.
14. Микашинович З.И., Шепотиновский В.И. Влияние пирувата на обменные процессы в эритроцитах после острой массивной потери крови. Укр биохим ж 1989; 60(2): 57-61.
15. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. Вопр мед химии 2001; 47(6): 561-81.
16. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва 2001; 40-9.
17. Биологическая химия. Под ред. Николаева А.Я. Мед информ агентство. Москва 2004; 432-49.

Поступила 11/12-2006
Принята к печати 28/12-2006