

## Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Полунина О. С.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

**Цель.** Изучить и проанализировать уровень маркеров окислительного стресса (ОС): малоновый диальдегид (MDA), супероксиддисмутазы (SOD), продукты глубокого окисления белков (AOPPs) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фракции выброса (ФВ) и функционального класса (ФК).

**Материал и методы.** Обследованы 60 соматически здоровых лиц и 345 пациентов с ХСН, которые были разделены на три основные группы в зависимости от ФВ левого желудочка и на подгруппы в зависимости от ФК. В сыворотке крови определялся уровень маркеров ОС — MDA, SOD и AOPPs.

**Результаты.** В группе пациентов с сохраненной ФВ II, III и IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, а уровень SOD ниже по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с промежуточной и низкой ФВ уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, а активность SOD ниже по сравнению с группой контроля и группой больных с ХСН с сохраненной ФВ. У больных с ХСН с более высоким ФК наблюдалось статистически значимое увеличение уровня MDA и AOPPs и уменьшение активности SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с низкой ФВ. По данным корреляционного анализа выявлено наличие прямой зависимости между уровнем изучаемых маркеров ОС и клиническими проявлениями заболевания.

**Заключение.** У пациентов с ХСН выявлено изменение уровня MDA, SOD и AOPPs уже на ранних этапах заболевания по сравнению с группой контроля. У пациентов с более тяжелым ФК ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой ФВ наблюдалось статистически значимое увеличение уровня MDA и AOPPs и уменьшение активности SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с низкой ФВ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, малоновый диальдегид, супероксиддисмутазы, продукты глубокого окисления белков.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов окислительного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления» (МК-4540.2014.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):34–39  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-34-39>

Поступила 24/08-2018

Принята к публикации 28/09-2018

### Analysis of levels of oxidative stress markers depending on the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure

Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Polunina O. S.

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan, Russia

**Aim.** To study and analyze the levels of oxidative stress (OS) markers (malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPPs)) depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) and functional class (FC) in patients with chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** We examined 60 somatically healthy individuals and 345 patients with CHF, which were divided into three main groups depending on the LVEF and subgroups depending on FC. The levels of OS markers were determined in blood serum — MDA, SOD and AOPPs.

**Results.** In the group of patients with preserved LVEF and FC II-IV CHF, levels of MDA and AOPPs were statistically significantly higher, and the SOD level was lower compared to the control group. In the group of patients with moderately reduced and reduced LVEF, the levels of MDA and AOPPs were statistically significantly higher, and SOD activity was lower compared with

the control group and the group of patients with CHF and preserved LVEF. In patients with CHF with higher FC, there was a statistically significant increase of MDA and AOPPs levels and decrease of SOD activity. The most pronounced changes in the levels of above-mentioned markers were recorded in patients with reduced LVEF. According to the correlation analysis a direct relationship between the levels of markers of the OS and clinical manifestations of the disease was found.

**Conclusion.** Changes in levels of MDA, SOD and AOPPs in patients with CHF were detected already in the early stages of the disease compared with the control group. In patients with higher FC CHF and preserved, moderately reduced and reduced LVEF, a statistically significant increase in the levels of MDA and AOPPs and a decrease of SOD activity were observed. The most pronounced changes in the levels of the markers were indicated in patients with reduced LVEF.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (908) 618-41-78

e-mail: gilti2@yandex.ru

Полунина Е. А.\* — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Попов Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582J.

**Key words:** chronic heart failure, malondialdehyde, superoxide dismutase, advanced oxidation protein products.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):34–39  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-34-39>

**Conflicts of interest.** This work was funded from the grant of RF President for state support of young scientists for the project: “Developing of algorithm for predicting the development of chronic heart failure with preserved systolic function based on a study of the endothelium vasoregulative function, products of oxidative stress, markers of collagen formation and inflammation”.

Polunina E.A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L. P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Popov E.A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Polunina O. S. ORCID: 0000-0001-8299-6582.

ОС — окислительный стресс, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, 6ТМХ — тест с 6-минутной ходьбой, АОРРPs — продукты глубокого окисления белков, MDA — малоновый диальдегид, SOD — супероксиддисмутаза.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) уже многие годы является одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных исходов большого количества заболеваний сердечно-сосудистой системы, определяющих выживаемость пациентов. По статистическим результатам крупных эпидемиологических исследований наблюдается ежегодный и неуклонный рост числа пациентов с ХСН, обусловленный в первую очередь ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [1]. За десятилетия изучения патогенеза ХСН сменилось достаточно большое количество парадигм (теорий) развития и прогрессирования ХСН, что, безусловно, внесло свои коррективы в современную классификацию ХСН, стандарты обследования и лечения. Особое внимание в последние годы уделяется пациентам с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и пациентам с промежуточной ФВ. Такое, особое внимание, продиктовано ростом доли пациентов (~56,8%) с практически нормальной ФВ при наличии явных клинических проявлений ХСН [2, 3].

В результате эволюции знаний сложившаяся к настоящему времени модель развития и прогрессирования ХСН является “мультифакторной”, со сложными патогенетическими механизмами, среди которых важную роль играет так называемый окислительный стресс (ОС) [4, 5]. Установлено, что ОС и его интенсивность имеют корреляционные связи с клиническими проявлениями как самой ХСН, так и рядом сердечно-сосудистых заболеваний, исходом которых является ХСН [6]. Доказано, что свободные радикалы, образующиеся в большом количестве, оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов и кардиомиоциты, что в свою очередь способствует возрастающей вазоконстрикции [7], ухудшению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН [8]. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о механизмах развития ОС и его взаимодействии с другими механизмами патогенеза ХСН. Также продолжается

поиск биомаркеров, позволяющих дать оценку выраженности данного процесса.

Наиболее изученными маркерами ОС у пациентов с ХСН является малоновый диальдегид (malondialdehyde, MDA) — продукт перекисного окисления липидов, и супероксиддисмутазы (superoxide dismutases, SODs) — металлоэнзимы, которые являются важнейшей частью механизма клеточной антиоксидантной защиты [9, 10]. Еще одним маркером ОС является показатель уровня продуктов глубокого окисления белков (advanced oxidation protein products — АОРРPs). К настоящему времени накоплено большое количество исследований, доказывающих прогностическую роль изучения АОРРPs как маркера ОС при различных заболеваниях. Исследования по изучению уровня АОРРPs у пациентов с ХСН не представлены в современной литературе.

Цель исследования — изучить, и проанализировать уровень маркеров ОС: MDA, SOD, АОРРPs, у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ и функционального класса (ФК).

## Материал и методы

В рамках исследования были обследованы 345 пациентов с ХСН, которые были разделены на три основные группы в зависимости от ФВ левого желудочка и на подгруппы в зависимости от ФК (таблица 1).

Диагноз ХСН верифицировали на основании национальных рекомендаций 2017г. Тяжесть клинического состояния у пациентов оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю. (2000г), ФК ХСН был определен по классификации NYHA (New York Heart Association) на основании результатов теста 6-минутный ходьбы (6ТМХ). Клиническая характеристика пациентов с ХСН представлена в таблице 2.

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n=60). Группа контроля была сопоставима по гендерному составу и возрасту с группой пациентов с ХСН.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этиче-

Таблица 1

## Дизайн исследования пациентов с ХСН

Пациенты с СНсФВ $\geq 50\%$ , n=148	Пациенты с СНпрФВ 40-49%, n=65	Пациенты с СНнФВ $< 40\%$ , n=132
ФК		
I, n=25 (16,9%)	I, n=9 (13,8%)	I, n=17 (12,9%)
II, n= 53 (35,8%)	II, n= 21 (32,3%)	II, n= 42 (31,8%)
III, n= 58 (39,1%)	III, n= 26 (40,1%)	III, n= 54 (40,9%)
IV, n=12 (8,1%)	IV, n=9 (13,8%)	IV, n=19 (14,4%)

Примечание: группы пациентов с ХСН были сопоставимы по проценту распределения пациентов по ФК.

Таблица 2

## Клиническая характеристика пациентов

Показатель	СНсФВ	СНпрФВ	СНнФВ	p
	1	2	3	
Пол:	50 (33,8)	31 (47,7)	64 (48,5)	$\chi^2=1,6$ ; df=1; $p_{1-2}=0,205$
Мужчины, n (%)				$\chi^2=2,62$ ; df=1; $p_{1-3}=0,105$ $\chi^2=0,01$ ; df=1; $p_{2-3}=0,934$
Женщины, n (%)	98 (66,2)	34 (52,3)	68 (51,5)	$\chi^2=0,9$ ; df=1; $p_{1-2}=0,324$ $\chi^2=1,61$ ; df=1; $p_{1-3}=0,205$ $\chi^2=0,01$ ; df=1; $p_{2-3}=0,953$
Возраст, лет	53 [49; 60]	52 [48; 60]	56 [55; 60]	$p_{1-2}=0,716$ , $p_{2-3}=0,322$ , $p_{1-3}=0,264$
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 9]	8 [2; 10]	8 [3; 12]	$p_{1-3}=0,057$ , $p_{1-2}=0,108$ , $p_{2-3}=0,615$
бТМХ, м	299 [137; 532]	282 [112; 507]	259 [78; 485]	$p_{1-2}=0,021$ , $p_{2-3}=0,039$ , $p_{1-3}<0,001$
Баллы по ШОКС	7 [2; 15]	7 [2; 16]	8 [4; 17]	$p_{1-2}=0,511$ , $p_{2-3}=0,145$ , $p_{1-3}=0,052$
Этиологическая основа ХСН	Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, перенесенный - в прошлом инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия 2-3 степени			
Критерии исключения пациентов из исследования:	Возраст $> 60$ лет; индекс массы тела $> 30$ кг/м <sup>2</sup> ; аортокоронарное - шунтирование; острое или онкологическое заболевание			

ским комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2). До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканере "G-60" фирмы "Siemens" (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц по стандартной методике.

У всех обследованных лиц определяли уровни следующих сывороточных маркеров:

- MDA мкмоль/мл с применением тиобарбитуровой кислоты;
- SOD всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) ед./мл методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Superoxide Dismutase Assay Kit ("Cayman Chemical", США);
- AORPs мкмоль/л методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы AORP Kit ("ImmunDiagnostik", Германия).

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект "Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов оксидативного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления" (МК-4540.2014.7). При финансовой поддержке гранта Президента РФ была произведена закупка необходимых для данного исследования реактивов.

Обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA, версия 11.0, (StatSoft, Inc.,

США). Все полученные результаты представлены в виде медианы и процентилей Me [5 и 95]. Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна-Уитни (сравнение количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (сравнение качественных признаков). Интенсивность корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. При значении  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

## Результаты

В группе пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (СНсФВ) I ФК уровень MDA и AORPs был сопоставим с показателем в группе контроля, при этом у пациентов II, III и IV ФК уровень MDA и AORPs был статистически значимо выше, чем в группе контроля (таблица 3).

У пациентов с СН с низкой ФВ (СНнФВ) уровень MDA и AORPs у пациентов I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Уровень MDA и AORPs у пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ II ФК был выше, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был выше, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был выше, чем у пациентов III ФК (все различия были статистически значимы).

Активность SOD в группе пациентов с СНсФВ I ФК была сопоставима с показателем в группе контроля, а у пациентов II, III и IV ФК активность SOD была статистически значимо ниже, чем в группе

Таблица 3

## Уровень маркеров ОС у пациентов с СНсФВ и СНнФВ

Группа	MDA, мкмоль/мл	AOPPs, мкмоль/л	SOD Ед./мл
Контроль	2,04 [0,61; 4,26]	60,24 [16,17; 153,32]	0,1002 [0,046; 0,2578]
СНсФВ			
ФК I	3,6 [0,63; 4,35] $p_1=0,052$	71,12 [46,21; 140,17] $p_1=0,057$	0,0985 [0,0442; 0,1361] $p_1=0,054$
ФК II	5,0 [2,81; 6,14] $p_1^*, p_2=0,008$	86,34 [68,22; 168,15] $p_1=0,003, p_2=0,025$	0,0892 [0,038; 0,1114] $p_1=0,012, p_2=0,006$
ФК III	6,4 [4,5; 7,2] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,013$	138,11 [70,15; 206,41] $p_1^*, p_2^*, p_3^*$	0,0696 [0,031; 0,0886] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,002$
ФК IV	7,9 [6,5; 8,9] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,025$	167,22 [134,25; 296,31] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,022$	0,0461 [0,0301; 0,0621] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,035$
СНнФВ			
ФК I	4,33 [3,82; 5,31] $p_1^*, p_5^*$	89,12 [85,12; 160,17] $p_1=0,034, p_5=0,044$	0,0585 [0,0545; 0,0601] $p_1^*, p_5^*$
ФК II	6,1 [4,81; 6,99] $p_1^*, p_2=0,021, p_5=0,041$	106,34 [98,22; 183,15] $p_1^*, p_2=0,042, p_5=0,031$	0,0511 [0,0433; 0,0592] $p_1^*, p_2=0,056, p_5^*$
ФК III	7,53 [5,94; 8,31] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,022$	159,15 [113,14; 231,51] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,043$	0,0436 [0,0314; 0,0578] $p_1^*, p_2=0,031, p_3=0,042, p_5=0,011$
ФК IV	8,55 [7,94; 9,91] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,013, p_5=0,034$	199,45 [189,42; 305,32] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,002, p_5=0,041$	0,0305 [0,0143; 0,0401] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,036 p_5=0,034$

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ,  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля,  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК в соответствующей группе,  $p_3$  — уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК в соответствующей группе,  $p_4$  — уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК в соответствующей группе,  $p_5$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ.

Таблица 4

## Уровень маркеров ОС у пациентов с СНпрФВ

Группа	MDA, мкмоль/мл	AOPPs, мкмоль/л	SOD Ед./мл
Контроль	2,04 [0,61; 4,26]	60,24 [16,17; 153,32]	0,1002 [0,046; 0,2578]
I ФК	4,23 [0,83; 4,96] $p_1=0,039, p_5=0,051, p_6=0,255$	78,25 [62,2; 154,3] $p_1=0,315, p_5=0,167, p_6=0,054$	0,0792 [0,0623; 0,0854] $p_1^*, p_5=0,007, p_6=0,017$
II ФК	5,7 [3,12; 6,42] $p_1^*, p_2=0,001, p_5=0,042, p_6=0,274$	97,2 [85,4; 172,2] $p_1=0,002, p_2=0,013, p_5=0,025, p_6=0,186$	0,0602 [0,0514; 0,0724] $p_1^*, p_2=0,034, p_5=0,011, p_6=0,021$
III ФК	7,26 [5,12; 8,2] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,041, p_6=0,475$	154,82 [92,13; 244,62] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,042, p_6=0,614$	0,0519 [0,0467; 0,0745] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,049, p_5=0,019, p_6=0,023$
IV ФК	8,22 [7,21; 9,7] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,001, p_5=0,049, p_6=0,415$	179,51 [164,14; 305,2] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*, p_5=0,048, p_6=0,581$	0,0415 [0,0376; 0,0561] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,011, p_4=0,044, p_5=0,049, p_6=0,004$

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ,  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля,  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК,  $p_3$  — уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК,  $p_4$  — уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК,  $p_5$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНсФВ,  $p_6$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ.

контроля. В группе пациентов с СНнФВ активность SOD у пациентов I, II, III и IV ФК была статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Активность SOD у пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ II ФК была ниже, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был ниже, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был ниже, чем у пациентов III ФК; все различия были статистически значимы.

По результатам межгруппового анализа в группе пациентов с СНсФВ и СНнФВ установлено, что уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше в группе пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующего ФК,

а активность SOD была статистически значимо ниже в группе пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующего ФК.

В группе пациентов с СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ) I, II, III и IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, чем в группе контроля (таблица 4).

Уровень MDA и AOPPs был выше у пациентов II ФК, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был выше, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был выше, чем у пациентов III ФК (все различия были статистически значимы). Активность SOD у пациентов с СНпрФВ I, II, III и IV ФК была ста-



Рис. 1 Значение коэффициента корреляции (r) между уровнем маркеров ОС и результатами бТМХ и количеством баллов по ШОКС в изучаемых группах пациентов.

Примечание: уровень статистической значимости коэффициента корреляции  $p < 0,001$ .

статистически значимо ниже, чем в группе контроля. При этом активность SOD в группе пациентов с СНпрФВ II ФК была ниже, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК — ниже, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК — ниже, чем у пациентов III ФК; все различия были статистически значимы.

При сравнении уровня изучаемых маркеров ОС между всеми группами пациентов было установлено, что в группе пациентов с СНпрФВ I ФК уровень MDA и AOPPs сопоставим с уровнем этих маркеров в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ФК. У пациентов с СНпрФВ II, III, IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ, но сопоставим с уровнем маркеров у пациентов с СНнФВ. Активность SOD в группе пациентов с СНпрФВ I, II, III, IV ФК была статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ и статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ в соответствующем ФК.

При корреляционном анализе установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем изучаемых маркеров ОС, результатами бТМХ и количеством баллов по ШОКС у всех пациентов с ХСН (рисунок 1).

## Обсуждение

По результатам проведенного исследования было выявлено, что в группе пациентов с СНсФВ II, III и IV ФК более высокий уровень продукта перекисного окисления липидов — MDA, и уровня продуктов глубо-

кого окисления белков — AOPPs, при снижении активности антиокислительного фермента SOD по сравнению с группой контроля. При этом в группе пациентов СНсФВ I ФК уровни SOD, MDA и AOPPs были сопоставимы с показателями в группе контроля. Также были выявлены более высокие уровни MDA и AOPPs и более низкая активность SOD у пациентов СНсФВ с повышением ФК. В группе пациентов с СНпрФВ и СНнФВ с I по IV ФК прослеживалось изменение изучаемых маркеров по сравнению с группой контроля. При этом увеличение уровней MDA и AOPPs, а также снижение активности SOD были более выражены в группах с более высоким ФК ХСН. Результаты анализа свидетельствуют об активации процессов ОС во всех группах пациентов с ХСН, но изменения уровня изучаемых маркеров носили более выраженный характер в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля и пациентов с СНсФВ — MDA, AOPPs и SOD, и СНпрФВ — SOD.

Ранее другие исследователи выявили изменение уровня MDA и SOD у пациентов с ХСН и у пациентов с заболеваниями, которые являются этиологической основой ХСН. Одним из отличий настоящего исследования стало изучение уровня общей SOD всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), другие исследования в большей части посвящены изучению одного из типов SOD: SOD1, SOD2, SOD3 [11, 12].

При этом если уровень MDA и SOD в качестве маркеров ОС хорошо изучен у пациентов с СНнФВ

и с СНсФВ, то знания об их уровне у пациентов с СНпрФВ находятся лишь на стадии накопления. Это связано с тем, что долгое время пациентов с ФВ от 40–49% относили к “серой зоне”, и, зачастую, для оценки уровня этих маркеров их оценивали вместе с уровнем у пациентов с СНсФВ.

Исследования, посвященные изучению уровня АОРPs у пациентов с ХСН, как указывалось выше, отсутствуют в доступной литературе. Но, по результатам исследований ряда авторов, подтверждается перспективность изучения уровня АОРPs как высокопрогностического маркера ОС при различных заболеваниях, в т.ч. при заболеваниях, являющихся этиологической основой ХСН: сахарный диабет 2 типа [13], атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов [14], артериальная гипертензия [15] и др. заболевания. При этом большинство исследований принадлежит зарубежным авторам. Результаты представленного исследования свидетельствуют о возможности оценки уровня АОРPs у пациентов с ХСН в качестве маркера ОС.

## Заключение

В результате проведенного анализа уровня MDA, SOD и АОРPs было обнаружено, что у всех пациентов с ХСН изменения уровня этих маркеров регистрировались уже на ранних этапах заболевания. У пациентов с более тяжелым ФК с СНсФВ,

СНпрФВ и СНнФВ наблюдались статистически значимо более высокие уровни MDA и АОРPs и более низкий уровень SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с СНнФВ. Полученные результаты подтверждались данными корреляционного анализа и свидетельствуют об активации процессов ОС у пациентов с ХСН уже на ранних этапах заболевания и наличии взаимосвязи усиления процессов ОС со снижением сократительной функции левого желудочка и утяжелением ХСН.

Результаты анализа вносят новые данные в изучение процессов ОС у пациентов с ХСН, особенно СНпрФВ и подтверждают перспективность изучения уровня АОРPs как нового маркера ОС при ХСН. Дальнейшее использование полученных данных возможно для составления прогностических моделей для пациентов с ХСН в зависимости от ФВ.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов оксидативного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления” (МК-4540.2014.7).

## Литература/References

- Mareyev VYu, Fomin VYu, Ageyev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhifj.2017.1.2346.
- Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. Card Fail Rev. 2018;4(1):9-13. doi:10.15420/cfr.2018.10:1.
- Wang N, Hales S, Barin E, et al. Characteristics and outcome for heart failure patients with mid-range ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(6):297-303. doi:10.2459/JCM.0000000000000653.
- Palatkina LO, Korneyeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):91-4. (In Russ.) Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(6):91-4.
- Shchukin YuV, Seleznev EI, Berezin II, et al. The connection of plazma contents of galectin-3 with markers of oxidative and nitrosylate stresses of patients with chronic cardiac insufficiency. Medical Almanac. 2012;1(20):189-91. (In Russ.) Щукин Ю.В., Селезнев Е.И., Березин И.И. и др. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский Альманах. 2012;1(20):189-91.
- Hu J, Cheng P, Huang GY, et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. Phytomedicine. 2018;42:245-57. doi:10.1016/j.phymed.2018.03.036.
- Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. Cardiovasc Res. 2018;114(7):954-64. doi:10.1093/cvr/cvy038.
- Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA, et al. The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;22(219):18-25. (In Russ.) Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А. и др. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015;22(219):18-25.
- Baranov AP, Strutynskiy AV, Panchenko LF, et al. Peculiarities of vegetative dysfunction, system activity of proinflammatory cytokines and oxidative stress status in patients with chronic heart failure and depressive disorders. Pathogenesis. 2016;14(2):66-70. (In Russ.) Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф. и др. Особенности вегетативной дисфункции активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. Патогенез. 2016;14(2):66-70.
- Wert KJ, Velez G, Cross MR, et al. Extracellular superoxide dismutase (SOD3) regulates oxidative stress at the vitreoretinal interface. Free Radic Biol Med. 2018;124:408-19. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.024.
- Maksimova LN, Maksimov ML, Nartsissov YaR, et al. Role of the metabolite therapy for the treatment of chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(5):577-81. (In Russ.) Максимова Л.Н., Максимов М.Л., Нарциссов Я.Р. и др. Роль метаболитной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(5):577-81.
- Sairam T, Patel AN, Subrahmanian M, et al. Evidence for a hyper-reductive redox in a sub-set of heart failure patients. J Transl Med. 2018;16(1):130. doi:10.1186/s12967-018-1503-x
- Liang M, Wang J, Xie C, et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria. J Diabetes. 2014;6(5):417-26. doi:10.1111/1753-0407.12134.
- Ou H, Huang Z, Mo Z, et al. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. Cardiovasc Toxicol. 2017;17(1):1-12. doi:10.1007/s12012-016-9377-8.
- Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, et al. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. Aging ClinExp Res. 2016;28(4):625-32. doi:10.1007/s40520-015-0464-7.