

СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Г. Мойсейёнок¹, И.В. Буко², К.В. Плявго³, И.В. Горудко⁴

¹Минск, НППЦ НАН Беларуси по продовольствию,

²Минск, РНПЦ «Кардиология»,

³Гродно, УО «ГрГУ имени Я. Купалы»,

⁴Минск, Белорусский государственный университет

Роль процессов и продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и окислительного стресса (ОС) в физиологических и патологических реакциях организма чрезвычайно велика, если не универсальна, но механизмы последствий СРО не получили должного объяснения. Прежде всего, речь идет о различиях и расхождениях результатов моделирования ОС, применения антиоксидантов в опытах *in vitro* и *in vivo*, а также на способности биологических систем генерировать большее число нерадикальных окислителей, нежели свободных радикалов. Это ярко демонстрирует тиол-дисульфидный баланс тканей, клеток, субклеточных структур, достигающий даже в условиях физиологического покоя замещения 0,5% сульфгидрильных соединений в мин от общего пула клеточных тиолов [1]. Возникающие параллельно с продуктами СРО пероксиды, альдегиды, хиноны, эпоксиды могут быть и являются агонистами, модифицирующими статус редокс-чувствительных соединений и макромолекул. Существуют убедительные доказательства, что эффект нерадикальных окислителей превышает воздействие СРО в отношении выраженности и широты системных нарушений метаболизма. Ключевыми эффекторами этих событий являются тиоредоксин, глутатион (GSH) и, вероятно, сероводород. Участие GSH в ферментативных и неферментативных реакциях при ОС, реализации антиоксидантной защите предполагает связующее звено между процессами СРО и формированием суммарного редокс-потенциала (E_h), с учетом которого осуществляется модулирование и регуляция функциональных свойств белков, а также важнейший процесс редокс-сигналирования [2]. Значения E_h для редокс-пар (тиоредоксин, GSH/GSSG, цистеин/цистин) пространственно детерминированы и подчиняются строго определенной иерархии в формировании эффективного восстановительного потенциала. Например, митохондриальный E_h GSH/GSSG равняется -300 мВ, цитоплазматический -240 мВ, эритроцитарный -150 мВ, а аналогичные величины для пары цистеин/цистин в цитозоле равняется -180 мВ, а в плазме от -90 до -60 мВ [3]. Это является, наряду с универсальным присутствием редокс-элементов в биологических системах, основой существования редокс-цепей, взаимодействие внутри которых путем транслокации и каталитических механизмов может быть основой физиологической регуляции и механизмов генерализации ОС.

В настоящее время сформирована и получила серьёзную доказательную базу «редокс-гипотеза», предполагающая главенствующую роль окислительно-восстановительных цепей в обеспечении клеточного сигналирования и метаболической регуляции в целом [1,2]. Положения «редокс-

гипотезы» и её место в событиях ОС обстоятельно рассмотрены в монографии Мартиновича Г.Г. и Черенкевича С.Н. [4]. Значимость окислительно-восстановительных превращений в патогенезе сердечно-сосудистой, иммунологической, онкологической патологий убедительно продемонстрирована. В частности, изменение потенциала редокс-пары цистеин/цистин плазмы крови в сторону окисленного состояния является предиктором сердечно-сосудистых расстройств при наличии факторов риска (курение, ожирение, старение и др.) [5].

Особая роль в оценке и прогнозировании патологических сдвигов принадлежит эритроцитам, которые содержат GSH в концентрации 8,77 мкмоль/г гемоглобина. По всей вероятности, эритроцитарный глутатион отражает статус системы глутатиона всего организма [1, 4]. Важной особенностью системы глутатиона эритроцитов является аккумуляция до 99,5% GSH в цельной крови. Его редокс-потенциал (E_h), согласно уравнению Нернста, практически идентичен величине эффективного восстановительного потенциала ($E^{эфф}$). Последняя величина для цитоплазмы эритроцитов равна – 228 mV (рН 7,2), тогда как значение стандартного E_h глутатиона, используемого в уравнении Нернста, равняется – 252 mV [2].

Материал и методы. С целью сопоставления изменения показателей ОС и редокс-статуса системы глутатиона эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца осуществлено комплексное клиничко-биохимическое исследование на 118 больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и 144 больных со стабильной стенокардией (напряжения II, III функционального класса) в возрасте 46-64 лет, в эритроцитах и плазме крови которых определяли концентрацию соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РС), активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, содержание и активность миелопероксидазы (МПС), антиоксидантную активность плазмы крови, резистентность атерогенных липопротеинов к окислению, а также содержание общей и окисленной форм глутатиона эритроцитов, на основании которых рассчитывали уровень восстановленной формы, соотношение GSH/GSSG и показатель E_h [6], которые до выявления корреляционных зависимостей с показателем ОС анализировались ранговым методом Спирмена. Полученные данные сопоставлялись с результатами обследования 89 здоровых лиц в возрасте от $42,2 \pm 0,8$ года.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных с ОКС уровень общего глутатиона (tGSH), GSH, GSH/GSSG, величина E_h не отличались от показателей здоровых лиц, тогда как проявление ОС (рост ТБК-РС, МПС, падение активности СОД) были достаточно выраженными и отягощались при сопутствующем сахарном диабете 2-ого типа (СД2). Медиана величин E_h у больных ОКС находилась в пределах от -194,4 mV до -204,8 mV, что существенно не отличалось от контроля (-205,3 mV). Однако, разделение обследованных больных на подгруппы с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) - 47 пациентов и без подъёма сегмента ST (ИМбпST) и нестабильной стенокардией – 71, пациент выявило существенные различия по уровню и соотношению показателей ОС и редокс-статуса

эритроцитов. Только у пациентов последней подгруппы выявлен достоверный рост показателя ТБК-РС, снижение РАЛ и антиокислительной активности на фоне выраженного падения эритроцитарного GSHt, GSH и, практически двукратного, уменьшения соотношения GSH/GSSG. Медиана величин E_h у больных упомянутых подгрупп и контрольных лиц составила: -208,5 mV, -189,9 mV и -205,3 mV. Следовательно, у пациентов с ИМбпСТ степень окисленности E_h увеличена на 18,6 mV на фоне выраженного ОС, что позволяет провести разграничительную черту между пациентами ИМпСТ и ИМбпСТ и нестабильной стенокардией. В определенной мере это различие возрастает при сопутствующем СД2.

У больных с хронической ИБС рост показателя ТБК-РС, падения РАЛ, активности СОД был выявлен у пациентов без нарушений углеводного обмена, тогда как сдвиги системы глутатиона и его редокс-статус были максимально выражены у больных хронической ИБС и СД2. Медиана величин значений E_h эритроцитарного глутатиона у больных ИБС и СД2 составила -169,02 mV, а без признаков СД2 -187,1 mV, т.е. падение в сторону окисленного состояния для больных первой группы достигло 38 mV.

Представленные данные, с определенной долей осторожности, позволяют утверждать о существовании несоответствия между показателями генерализации ОС и редокс-статуса глутатиона эритроцитов, как известно, отражающего общий восстановительный потенциал организма. Выраженность изменений показателя E_h при ИБС, в особенности у больных ИМбпСТ и при сочетании СД2 указывает на новую грань неблагополучия организма, поскольку изменения величины $E^{эфф}$ влекут за собой многочисленные последствия физико-химического состояния структурных и каталитических белков. Известно, что изменения E_h в пределах 6 mV сопровождаются 5-кратным ростом или падением ферментативной активности [2]. В отличие от технологий применения антиоксидантов, фармакометаболические подходы, направленные на коррекцию редокс-статуса находятся в стадии становления.

Заключение. Сама по себе фармакокоррекция редокс-статуса более предпочтительна для клеточного/субклеточного гомеостаза, поскольку позволяет избежать проблем с биодоступностью природных или синтетических антиоксидантов, не говоря о возможности их прооксидантного эффекта. При этом фармакологической мишенью могут быть глутатионтиоредоксин- или глутаредоксин-редуктазы. Рациональным подходом является применение N-ацетил-цистеина, как предшественника биосинтеза глутатиона при условии взвешенного контроля его иммуотропной активности. Целевого применения заслуживают соединения с высоким положительным потенциалом для митохондрий (например, Mn-порфирины), катализирующие утилизацию пероксинитрита или супероксида [7]. Заслуживает внимание возможность сочетанного применения антиоксидантов и редокс-эффекторов, однако, на первый план выдвигаются соединения, эффективность которых физиологически опосредована редокс-системами (ли-

поевая кислота, липоамид, пантетин), достигается в минимальных дозировках, но обеспечивающих эффект редокс-сигналирования.

Список литературы

1. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol.* – 2008. – Vol.295. – P.C849–C868.
2. Jones D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance // *Meth. Enzymol.* – 2002. – Vol.348. – P.93–112.
3. Go Y-M., Jones D.P. Redox compartmentalization in eukaryotic cells // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol.1780. – P.1273–1290.
4. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках.- Минск: БГУ, 2008. – 159с.
5. Go Y-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // *Free Radic.Biol.Med.* – 2011. – Vol.50. – P.495–509.
6. Буко И.В., Цапаева Н.Л., Константинова Е.Э., Мрочек А.Г., Мойсеёнок А.Г. Редокс-потенциал и показатели системы глутатиона эритроцитов пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом второго типа // *Весті НАН Беларусі (сер.мед.наук).* – 2013. – №1. – С.16–21.
7. Frein D., Schildknecht S., Bachschmid M., Ullrich V. Redox regulation: a new challenge for pharmacology // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol.70. – P.811–823.