

УДК 616.127:616.12-008.46-036.1]-085.27

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РОЛЬ АНТИОКСИДАНТА КВЕРЦЕТИНА В ЕГО КОРРЕКЦИИ

Проф. Л. А. ЛАПШИНА, В. И. ЗОЛОТАЙКИНА

Харьковский национальный медицинский университет

Исследованы показатели перекисного окисления липидов в плазме крови при острой сердечной недостаточности и их взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда. Выявлен положительный эффект при данной патологии в результате лечения водорастворимой формой ингибитора 5-липоксигеназы кверцетин (корвитин).

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, каталаза, церулоплазмин, кверцетин (корвитин).

В последние годы большое внимание уделяется роли прооксидантно-антиоксидантных механизмов как составляющих стресс-реализующей системы в патогенезе хронических сердечно-сосудистых заболеваний и острых сосудистых катастроф. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) в ответ на гиперсимпатикотонию, активацию ренин-ангиотензиновой системы, действие вазоактивных простагландинов, лейкотриенов, провоспалительных цитокинов, находящихся в тесном причинно-следственном соотношении с тканевой гипоксией и гипоксемией, происходит образование повышенного количества активных форм кислорода (АФК) [1–6]. Оксидативный стресс характеризуется дисбалансом между избыточным образованием АФК и несостоятельностью антиоксидантных систем, предназначенных для нейтрализации действия кислородных радикалов. Свободные радикалы (СР) — молекулы, содержащие на орбите неспаренный электрон, что придает им свойства чрезвычайной реакционности и агрессивности. К АФК относятся кислородсодержащие первичные

радикалы — супероксиданион-радикал, гидропероксидный радикал, синглетный кислород, пероксид водорода. При недостаточной нейтрализации супероксиданион-радикала при взаимодействии с NO образуется пероксинитрит, с метаболитом железа — гидроксильный и липоксильный радикалы, которые обозначаются как вторичные и обладают сильным цитотоксическим действием. АФК оказывают как непосредственное повреждающее действие на клетки, так и опосредованное инициированием перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием липидных перекисей, липидных перекисных радикалов и др. [7–10]. Конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид (МДА), который образуется при окислительной деструкции липидных гидропероксидов и обладает широким спектром повреждающего действия [1, 2, 7, 8].

Факторы антиоксидантной защиты представлены несколькими группами. Первую группу составляют ферменты антиоксидантной защиты и белки, способные связывать ионы Fe и Cu, которые являются катализаторами свободнорадикальных

процессов: супероксиддисмутаза, церулоплазмин, каталаза, глутатион-зависимые ферменты. Ко второй группе относятся низкомолекулярные естественные антиоксиданты: витамины Е, А, К, Р, убихинон, аскорбиновая кислота, тиолы, простые фенолы и др., а также вещества растительного происхождения — каротиноиды, биофлавоноиды [2, 5, 7]. На внутри- и внеклеточном уровнях они обрывают цепь свободно-радикального окисления (СРО) и обозначаются как «ловушки», «перехватчики» или «скавенджеры» СР. Биофлавоноид кверцетин посредством торможения активации липоксигеназы уменьшает образование лейкотриенов, лейкотриен-индуцированной стимуляции нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов с последующим снижением образования СР [11–13]. Доказано, что кверцетин как сильный антиоксидант обладает мембраностабилизирующим, кардиопротекторным, антиишемическим, антиаритмическим эффектами, что особенно важно при лечении острой и хронической сердечной патологии [11, 14–17].

В большинстве исследований обнаружена прямая связь между напряженностью оксидативного стресса и ХСН: найдена положительная корреляция между выраженностью процесса пероксидации и функциональным классом ХСН, систолической дисфункцией миокарда [3–5, 10, 18]. Вместе с тем В. А. Алмазов с соавт. определили одинаковую степень увеличения содержания МДА при ХСН II, III, IV функциональных классов, происходящая при этом параллельно активация супероксиддисмутаза расценена авторами как компенсаторная реакция метаболизма на оксидативный стресс [19]. В последние годы внимание клиницистов привлекла проблема острой сердечной недостаточности (ОСН). Выделены следующие клинические варианты ОСН: 1) острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН); 2) гипертонивная острая сердечная недостаточность (ГОСН); 3) острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) — отек легких; 4) кардиогенный шок; 5) сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом; 6) правожелудочковая недостаточность [20–22].

Вместе с тем вопрос состояния прооксидантно-антиоксидантных процессов при ОСН в литературе не нашел достаточного освещения. Теоретически обосновано применение антиоксидантов, в частности биофлавоноида кверцетина, который является скавенджером СР при острых сосудистых катастрофах [15–17]. Доказано позитивное действие кверцетина при остром инфаркте миокарда, осложненном ОЛЖН [16], однако эффективность препарата при лечении ОСН, не связанной с острым коронарным синдромом, не изучена.

Целью настоящей работы явилось изучение оксидативного стресса при клинических вариантах ОСН и возможности коррекции выявленных нарушений антиоксидантом биофлавоноидом кверцетином.

Было обследовано 95 больных ИБС, находившихся на стационарном лечении по поводу ОСН в условиях отделения интенсивной терапии Городской клинической больницы № 27 г. Харькова. Среди обследованных было 17 (18%) мужчин и 78 (82%) женщин, возраст колебался от 54 до 82 лет (средний возраст составил $66,3 \pm 5,4$ года). Были выделены три клинические группы больных (классификация Европейского общества кардиологов, 2008 [20], Украинской ассоциации кардиологов, 2006 [21]): ОДСН (30 больных) — диагностировалась на основании жалоб и симптомов ОСН умеренной степени выраженности, которые не соответствуют критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза; ГОСН (32 больных) — симптомы ОСН у больных с относительно сохранной функцией левого желудочка в сочетании с высоким артериальным давлением и рентгенологической картиной венозного застоя; 3) ОЛЖН — отек легких (33 больных) — пациенты с тяжелым респираторным дистрессом, ортопноэ, влажными хрипами в легких, сатурацией кислорода менее 90% до начала лечения. Контрольную группу составили 15 пациентов с ИБС без признаков сердечной недостаточности, репрезентативных по возрасту и полу.

Критериями исключения явились острый коронарный синдром, дисфункция митрального, аортального, трикуспидального клапанов, хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоэмболия легочной артерии, перикардит, анемия II–III степени, тиреотоксикоз, хроническая почечная недостаточность, онкозаболевания, а также случаи, когда причиной декомпенсации послужили ОРВИ или пневмония.

Оценка клинического состояния больных проводилась в соответствии со шкалой оценки клинического состояния больных ХСН [23]. Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводилось методами ЭхоКГ и доплер-эхокардиографии на аппарате «Ultima pro 30» (Голландия). Определялись следующие параметры: фракция выброса (ФВ, %), конечно-диастолический (КДР), конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ (в см), конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ (в см³), масса миокарда ЛЖ определялась по формуле Penn-convention [24] с последующим определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Определение уровня МДА проводилось спектрофотометрическим методом М. Uchiyama, М. Michaga в модификации И. А. Волчегорского с соавт. по тесту с тиобарбитуровой кислотой [цит. по 25, 26], уровня диеновых конъюгатов (ДК) — спектрофотометрическим методом И. Д. Стальной в модификации В. И. Скорнякова с соавт. [27]. Активность каталазы определяли методом, основанным на способности перекиси водорода (H₂O₂) образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [1, 26, 27]. Активность церуло-

плазмина плазмы (сыворотки) крови определяли по O. Houchin в модификации Т. И. Мжельской с соавт. [28, 29].

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от получаемой терапии. Первой группе больных в дополнение к стандартной терапии (кислородотерапия, диуретики, морфин, ингибиторы АПФ, дофамин, антикоагулянты, сердечные гликозиды, статины) вводилась водорастворимая форма кверцетина (корвитин, Борщаговский химфармзавод), 0,5 внутривенно капельно 2 раза в сут в течение 7–10 дн в 50 мл физраствора. Вторая группа получала стандартное лечение без кверцетина. Повторное исследование проводилось через 20 дн.

Для статистической обработки использована компьютерная программа «Статистика 6.0» (Stat Soft США), использовался метод вариационной статистики (критерий Стьюдента), взаимосвязь между признаками оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Анализ полученных результатов свидетельствует об активации прооксидантных процессов у больных ОСН, которая сопровождается усилением антиоксидантной защиты при обследовании трех клинических групп больных (табл. 1). Уровень МДА при ОДСН превышал его значение в контроле в 2 раза ($p < 0,05$), при ГОСН — в 2,4 раза ($p < 0,05$), при ОЛЖН — в 3,16 раза ($p < 0,05$). Сходные результаты получены при сравнении показателей ДК, которые превышали уровень ДК в контроле при ОДСН в 1,94 раза, при ГОСН — в 2,04 раза, при ОЛЖН — в 2,5 раза ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно).

Значения указанных маркеров реакции перекисной окисления неоднозначно. ДК — это вещества, имеющие свободнорадикальную активность в липидных слоях, однако они отличаются нестойкостью и способностью к быстрому распаду [1, 25]. МДА является конечным продуктом ПОЛ, который образуется при окислительной деструкции липидных гидропероксидов и способен вступать в реакцию с аминокетонами белков и нуклеотидов с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок, что сопровождается нарушением тонкой структурной организации молекул биополимеров [9, 10, 26]. В итоге МДА обладает выраженной цитотоксичностью, что приводит к необратимому изменению или повреждению мембранных структур, нарушению их проницаемости для ионов. МДА ингибирует простагландин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [1, 9, 10, 25]. Следовательно, увеличенное содержание МДА является не только показателем интенсивности ПОЛ, но и важным фактором, усугубляющим тяжесть сердечной недостаточности.

Этот факт может быть подтвержден следующим: у пациентов с ОДСН и ГОСН наблюдалась одинаковая степень активации ДК и МДА; в группе с ОЛЖН происходило максимальное напряжение процессов окисления, при этом значения ДК и МДА при ОЛЖН достоверно отличались от таковых при ОДСН ($p < 0,05$) и ГОСН ($p < 0,05$). Показатели гемодинамики были следующими: ФВ у больных ОДСН составила $52,65 \pm 6,32\%$, КДР — $4,62 \pm 0,86$ см, КСР — $3,18 \pm 0,58$ см, ИММЛЖ — $191,98 \pm 80,5$ г/м³;

Таблица 1

Показатели ПОЛ и кардиогемодинамики при клинических вариантах острой сердечной недостаточности

| Показатель | Группы больных с клиническими вариантами ОСН | | | Контрольная группа, $n = 15$ |
|--------------------------------------|--|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | ОДСН, $n = 30$ | ГОСН, $n = 32$ | ОЛЖН, $n = 33$ | |
| МДА, мкмоль/л | $8,76 \pm 1,09^{**}$ | $10,3 \pm 2,18^{**}$ | $13,76 \pm 2,05^{**}$ | $4,36 \pm 0,04$ |
| ДК, ммоль/л | $50,65 \pm 9,7^{**}$ | $53,15 \pm 11,95^{**}$ | $65,02 \pm 10,08^*$ | $26,09 \pm 3,4$ |
| Каталаза, у. е./л | $2,49 \pm 0,31$ | $2,38 \pm 0,32$ | $2,3 \pm 0,17$ | $1,8 \pm 0,02$ |
| ЦП, у. е./л | $111,07 \pm 18,39^{**}$ | $109,84 \pm 21,22^{**}$ | $141,16 \pm 23,11^*$ | $76,4 \pm 8,1$ |
| КДР, см | $4,62 \pm 0,86^{**}$ | $4,38 \pm 0,38^{***}$ | $5,78 \pm 1,02^*$ | $4,9 \pm 0,1$ |
| КСР, см | $3,18 \pm 0,58$ | $2,96 \pm 0,25$ | $4,19 \pm 0,92^*$ | $3,2 \pm 0,04$ |
| КДО, см ³ | $99,35 \pm 51,6$ | $86,54 \pm 18,70$ | $164,93 \pm 68,3^*$ | $91,2 \pm 8,7$ |
| КСО, см ³ | $58,01 \pm 18,55^{**}$ | $32,99 \pm 7,04^{**}$ | $111,34 \pm 6,32^*$ | $41,2 \pm 4,9$ |
| ИММЛЖ, г/м ² | $191,98 \pm 80,5^{**}$ | $174,14 \pm 55,45^{***}$ | $265,27 \pm 92,27^*$ | $147,12 \pm 3,2$ |
| ФВ, % | $52,65 \pm 6,32$ | $58,21 \pm 3,43$ | $38,77 \pm 7,77^*$ | $63,1 \pm 4,31$ |
| Е/А, ед. | $0,79 \pm 0,02^{***}$ | $0,64 \pm 0,04^{**}$ | $0,73 \pm 0,02^{**}$ | $1,37 \pm 0,03$ |
| Оценка клинического состояния, баллы | $9,07 \pm 0,4^*$ | $8,11 \pm 0,05^*$ | $12,91 \pm 1,13^*$ | $1,8 \pm 0,03$ |

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$.

ФВ у пациентов с ГОСН составила $58,21 \pm 3,43\%$, КДР — $4,38 \pm 0,38$ см, КСР — $2,96 \pm 0,25$ см, ИММЛЖ — $174,14 \pm 55,45$ г/м³. ФВ у больных ОЛЖН находилась в пределах $38,77 \pm 7,77\%$, КДР — $5,78 \pm 1,02$ см, КСР — $4,19 \pm 0,92$ см, ИММЛЖ — $265,27 \pm 92,27$ г/м³. Таким образом, наиболее существенные изменения инотропной функции и ремоделирования миокарда наблюдались у больных ОЛЖН.

Для изучения распределения показателей ПОЛ в зависимости от ФВ все пациенты были разделены на 2 группы: с систолической дисфункцией (41 больной) и сохраненной систолической функцией (54 больных) (табл. 2). Анализ уровней ДК и МДА в зависимости от ФВ показал, что при сохраненной систолической функции (ФВ > 40%) значения МДА в 2,1 раза ($p < 0,001$),

а ДК в 1,8 раза ($p < 0,05$) превышали значения в контрольной группе, у больных с систолической дисфункцией миокарда (ФВ < 40%) уровень МДА превышал контроль в 3,4 раза ($p < 0,001$), ДК — в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Можно полагать, что наряду с существованием общих для изученных нами форм ОСН механизмов запуска нейрогуморальных и иммуновоспалительных триггерных факторов интенсификации СРО имеются особенности его активации, связанные с состоянием инотропной функции миокарда: острая декомпенсация на фоне сниженного сердечного выброса имеет дополнительные составляющие активации процесса пероксидации, связанные с перегрузкой миокарда давлением и объемом, усугубляющими миокардиальную ишемию и генерацию АФК.

Таблица 2

Динамика уровней показателей ПОЛ, морфофункциональных показателей миокарда при лечении ОСН

| Показатель | Период наблюдения | Систолическая дисфункция (n = 41) | | Сохраненная систолическая функция (n = 54) | |
|------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| | | I группа (n = 11) | II группа (n = 10) | I группа (n = 18) | II группа (n = 16) |
| МДА, мкмоль/л | до лечения | 14,9±1,12 | 15,92±0,5 | 11,28±1,1 | 10,23±1,18 |
| | после лечения | 8,53±0,81* | 11,8±0,86* | 9,10±0,6** | 9,23±0,5 |
| ДК, ммоль/л | до лечения | 64,3±2,6 | 65,02±13,8 | 53,15±0,6 | 52,8±6,76 |
| | после лечения | 33,4±8,08* | 49,5±6,12** | 35,3±11,02* | 48,22±0,6** |
| Каталаза, у. е./л | до лечения | 2,30±0,44 | 2,4±0,03 | 2,34±0,05 | 2,1±0,04 |
| | после лечения | 2,45±0,2** | 2,44±0,02 | 2,9±0,08* | 2,34±0,06 |
| Церулоплазмин, у. е./л | до лечения | 131,2±15,5 | 140,3±12,3 | 111,17±18,3 | 109,84±9,3 |
| | после лечения | 138,3±18,1** | 141,4±11,5 | 136,3±9,8** | 140,3±11,5* |
| КДР, см | до лечения | 5,42±0,38 | 5,46±0,43 | 4,41±0,4 | 4,37±0,1 |
| | после лечения | 4,8±0,6* | 5,0±0,02 | 4,33±0,11 | 4,31±0,3 |
| КСР, см | до лечения | 4,1±0,21 | 4,06±0,34 | 3,35±0,01 | 3,30±0,08 |
| | после лечения | 3,73±0,24** | 3,86±0,12 | 3,31±0,5 | 3,29±0,5 |
| КДО, см ³ | до лечения | 145,2±11,56 | 144,5±19,33 | 86,52±5,11 | 87,71±4,66 |
| | после лечения | 101,25±8,15** | 118,5±10,87 | 83,41±2,03 | 85,15±6,18 |
| КСО, см ³ | до лечения | 96,45±13,11 | 100,7±12,69 | 43,21±4,23 | 44,54±2,38 |
| | после лечения | 56,3±11,23* | 88,2±3,3* | 42,1±3,3 | 41,2±5,3 |
| ФВ, % | до лечения | 35,99±0,11 | 36,83±2,61 | 58,21±2,89 | 59,29±1,55 |
| | после лечения | 46,14±2,6* | 44,21±5,2* | 66,1±7,9* | 61,2±0,1 |
| Е/А, ед. | до лечения | 0,73±0,1 | 0,75±0,03 | 0,67±0,09 | 0,68±0,06 |
| | после лечения | 0,88±0,03 | 0,81±0,11 | 0,84±0,01* | 0,73±0,12 |

Примечание. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ (по сравнению с динамикой в I группе после лечения).

Из числа ферментативных показателей антиоксидантной системы в работе изучены уровни каталазы и церулоплазмينا. Уровень каталазы у больных ОСН был увеличен по сравнению с контролем: при ОДСН — в 1,38 раза ($p < 0,05$), при ГОСН — в 1,32 раза ($p < 0,05$), при ОЛЖН — в 1,28 раза ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание одинаковая степень увеличения активности фермента при всех клинических вариантах ОСН. Значения церулоплазмينا при ОДСН в 1,45 раза, при ГОСН в 1,44 раза, при ОЛЖН в 1,85 раза превышали контроль ($p < 0,05$). Имело место достоверно более высокое значение церулоплазмينا при ОЛЖН, которое на 21% превышало уровень фермента при ОДСН ($p < 0,05$) и на 22% — при ГОСН ($p < 0,05$). В табл. 2 представлены значения маркеров оксидативного стресса при ОСН в зависимости от ФВ. У больных ОСН с сохраненной систолической функцией (ФВ $> 40\%$) уровень каталазы в 1,31 раза ($p < 0,05$), церулоплазмينا в 1,38 раза ($p < 0,05$) превышали значения в контрольной группе. В группе пациентов с ОСН и ФВ $< 40\%$ значения каталазы в 1,36 раза ($p < 0,05$), церулоплазмينا в 1,96 раза ($p < 0,05$) были выше контрольных значений.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении активности антиоксидантной системы, которое можно расценить как компенсаторную реакцию на усиление процессов перекисидации. Каталаза и церулоплазмин относятся к первому ферментативному уровню антиоксидантной защиты. Однако если степень активации каталазы не отличалась при клинических вариантах ОСН, то уровень церулоплазмينا достоверно увеличивался параллельно с ухудшением сократительной функции миокарда. Каталаза наряду с супероксиддисмутазой относится к внутриклеточным антиоксидантным ферментам первой линии защиты, обеспечивает детоксикацию потенциально опасных АФК — супероксиданион-радикала и пероксида водорода [4, 9, 10]. Церулоплазмин сыворотки крови — гликопротеид сыворотки — образуется в печени. Прямая антиоксидантная функция определяется супероксиддисмутазной и ферриоксидазной активностью, а непрямая антиоксидантная активность связана с окислением потенциальных источников супероксиданиона Fe^{3+} и аскорбината. В отличие от супероксиддисмутазы, церулоплазмин функционирует в крови, перехватывая свободные радикалы кислорода и предохраняя липидсодержащие структуры от их повреждения [28, 29]. Можно полагать, что если увеличение уровня каталазы при ОСН отражает пусковой этап активации антиоксидантной системы, то повышение уровня церулоплазмينا отражает более системную антиоксидантную реакцию, зависящую от степени тяжести гемодинамических нарушений.

С целью коррекции выраженности оксидативного стресса у больных ОСН была изучена эффективность биофлавоноида кверцетина, обладающего мощным антиоксидантным действием. Кверцетин

ингибирует активность 5-липоксигеназы, ведет к снижению образования лейкотриенов. За счет антилейкотриенового действия кверцетин выступает в роли скавенджера СР [12–17]. Ранее нами было обнаружено увеличение уровня лейкотриена С4 при ОСН, особенно при ОЛЖН и систолической дисфункции миокарда, доказан позитивный клинический и гемодинамический эффекты кверцетина [24]. Учитывая, что при лечении ОСН необходимо обеспечить быстрое поступление препарата в кровь, в работе использована водорастворимая форма кверцетина — препарат корвитин производства Борщаговского химфармзавода по 50 мг 2 раза в день внутривенно капельно в течение 10 дн стационарного лечения.

В табл. 2 представлены результаты сравнения влияния кверцетина на уровни ДК, МДА, каталазы, церулоплазмينا в группах больных ОСН, разделенных по уровню ФВ. У больных ОСН с сохраненной систолической функцией в результате лечения со включением в стационарную терапию кверцетина достоверными были снижение уровня ДК на 43,6% ($p < 0,001$), увеличение каталазы на 19,3% ($p < 0,001$), ЦП — на 18,4% ($p < 0,05$), отсутствовали достоверные изменения уровня МДА. Достоверных изменений КДР, КСР, КДО, КСО, которые и до лечения были в норме, не наблюдалось. ФВ увеличилась на 25,4% ($p < 0,05$), показатель диастолической дисфункции Е/А вырос на 25,4% ($p < 0,05$), показатель клинического состояния снизился с $8,67 \pm 0,09$ до $4,84 \pm 0,01$ балла, т. е. на 44,2% ($p < 0,001$). При использовании стандартной терапии без кверцетина динамика указанных значений была следующей: уровни МДА, ДК, каталазы достоверно не изменились, отмечалось достоверное увеличение уровня ЦП на 21,7% ($p < 0,001$). ФВ увеличилась на 4% ($p < 0,05$), показатели гемодинамики до и после лечения существенно не изменились, показатель клинического состояния снизился с $8,68 \pm 0,06$ до $5,73 \pm 0,12$ балла, то есть на 34% ($p < 0,001$).

При лечении больных с систолической дисфункцией, получавших кверцетин, уровень ДК снизился на 27% ($p < 0,001$), МДА — на 46,4% ($p < 0,001$), каталазы — повысился на 3% ($p < 0,01$), церулоплазмينا — практически не изменился. Одновременно происходила стабилизация гемодинамики и клинического статуса: у больных ОСН с систолической дисфункцией, получавших в сочетании со стандартным лечением кверцетин, уровень КДР снизился на 11% ($p < 0,05$), КСР — на 9% ($p < 0,05$), КДО — на 41,6% ($p < 0,001$), КСО — на 30% ($p < 0,001$), ФВ увеличилась на 28,2% ($p < 0,001$), показатель диастолической дисфункции Е/А вырос на 22% ($p < 0,05$), показатель клинического состояния снизился с $12,48 \pm 0,6$ до $9,28 \pm 0,1$ балла, т. е. на 49,8% ($p < 0,001$). У больных ОСН с систолической дисфункцией, которые получали стандартную терапию без кверцетина, значение КДР снизилось на 8,4% ($p < 0,05$), КСР — на 5% ($p < 0,05$), КДО — на 18%

($p < 0,001$), КСО — на 12,4% ($p < 0,001$), ФВ увеличилась на 20% ($p < 0,05$), показатель клинического состояния снизился на 33,5% — с $11,75 \pm 0,09$ до $7,81 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$). Уровень МДА снизился на 13% ($p < 0,001$), ДК — на 23,9% ($p < 0,05$), каталазы — повысился на 2% ($p < 0,01$), церулоплазмина — практически не изменился.

Кверцетин наряду с антиоксидантным эффектом в результате блокады липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты снижает синтез лейкотриенов, цитокинов, иммуномедиаторов, обладает мембраностабилизирующим действием, снижает проницаемость капилляров, что приводит к повышению энергетического обеспечения кардиомиоцитов, антиишемическому и кардиопротекторному эффектам [12–18]. По мнению D. Chen et al. [30], патогенез ОСН — многофакторный, в нем участвует максимальное напряжение функции нейрогуморальных систем, иммуновоспалительных механизмов, свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, которые при компенсированной ХСН находятся в относительно сбалансированном состоянии.

Таким образом, оксидативный стресс, являясь самостоятельным звеном патогенеза СН, а также

интегральным маркером напряжения системных нейрогуморальных, иммуновоспалительных реакций, выполняет существенную патогенетическую роль в патогенезе ОСН. Использование антиоксиданта биофлавоноида кверцетина (корвитина) с широким спектром позитивного влияния на сердечно-сосудистую систему в дополнение к стандартной терапии ОСН позволяет оптимизировать результаты лечения.

Наряду с существованием количественных и качественных отличий про- и антиоксидантной активации в зависимости от вариантов ОСН, состояния систолической функции миокарда у больных ОСН определяется высокая степень напряженности оксидативного стресса, который проявляется в интенсификации в большей степени прооксидантных, в меньшей степени — антиоксидантных систем.

Включение кверцетина в терапию ОСН, особенно протекающей с систолической дисфункцией, способствует более выраженному снижению напряженности оксидативного стресса, преимущественно за счет снижения процессов перекисидации, что сочетается с улучшением клинического и гемодинамического статуса.

Литература

1. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю. А. Зозули.— К.: Чернобильинформ, 1997.— 220 с.
2. Капелько В. В. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // Рус. мед. журн.— 2005.— № 3.— С. 13–23.
3. Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.— Харьков: Торсинг, 2002.— 768 с.
4. Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Заика М. В. Роль оксидативного стресса в сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы) // Журн. АМН Украины.— 2005.— № 11.— С. 660–670.
5. Иванов С. Г., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // Кардиология СНГ.— 2006.— Т. 4.— С. 267–270.
6. Oxidative stress and heart failure / N. Singh, A. K. Dhall, C. Senevirante, P. K. Singal // Mol. Cell. Biochem.— 1995.— Vol. 147.— P. 77–81.
7. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология.— 2000.— № 7.— С. 48–61.
8. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, А. И. Каминный, Ю. Н. Беленков // Патогенез.— 2004.— № 1.— С. 71–86.
9. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН.— 1998.— № 7.— С. 43–51.
10. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач.— 2003.— № 4.— С. 25–32.
11. Кардиопротекторы / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова и др.— К., 2005.— 204 с.
12. The 5 lipoxygenase system in the vasculature: emerging role in health and disease / E. Osher, G. Weisinger, R. Limor et al. // Mol. Cell Endocrinol.— 2006.— Jun.— P. 201–206.
13. Hollman P. C., Katan M. B. Health effects and bioavailability of dietary flavonols // Free Radic. Res.— 1999.— Suppl. 31.— P. 75–80.
14. Мойбенко А. А., Колчин Ю. Н., Коцюруба В. Н. Лейкотриены и ишемия миокарда // Кардиология.— 1991.— № 5.— С. 72–82.
15. Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Журн. АМН Украины.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 361–370.
16. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма азота // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 2.— С. 45–51.
17. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции

- желудочков сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль и др. // Укр. терапевт. журн.— 2004.— № 2.— С. 48–55.
18. *Зайка М. В.* Прозапальні цитокини та оксидативний стресс у хворих на хронічну серцеву недостатність в динаміці лікування антагоністами рецепторів до ангіотензину II: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2008.— 22 с.
 19. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты / В. А. Алмазов, М. Ю. Ситникова, С. Г. Иванов и др. // Сердечная недостаточность.— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 31–39.
 20. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2008) // Внутренняя медицина.— № 5–6 (11–12).— С. 37–46.
 21. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.— К.: Четверта хвиля, 2006.— 47 с.
 22. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guidelines // J. of Cardiac Failure.— 2006.— Vol. 12, № 1.— P. 86–101.
 23. *Мареев В. Ю.* Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium medicum.— 1999.— Т. 1, № 3.— С. 13–16.
 24. Динамика лейкотриена C4 и морфофункциональных показателей миокарда у больных острой сердечной недостаточностью при лечении кверцетином / Л. А. Лапшина, В. И. Золотайкина, Е. А. Лепеева, Л. Г. Кононенко // Междунар. мед. журн.— 2008.— Т. 14, № 3.— С. 34–39.
 25. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. проф. А. И. Карпищенко.— СПб.: Интермедика, 1997.— С. 48–52.
 26. *Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М.* Методические особенности исследования перекисного окисления // Перекисное окисление и радиация.— К.: Наукова думка, 1991.— С. 52–75.
 27. *Скорняков В. И., Кожемякин Л. А., Смирнов В. В.* Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепнозголовой травмой // Лаб. дело.— 1988.— № 8.— С. 14–16.
 28. *Мжельская Т. И., Завалишин И. А., Иванова-Смоленская В. Г.* Активность церулоплазмينا сыворотки крови // Лаб. дело.— 1989.— № 11.— С. 12–14.
 29. *Мжельская Т. И.* Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа (обзор) // Бюл. эксперим. биол. и мед.— 2000.— Т. 130, вып. 8.— С. 124–133.
 30. Cytokines and acute heart failure / D. Chen, C. Assad-Kotner, C. Orrego, G. Torre-Amione // Crit. Care Med.— 2008.— Vol. 36 (Suppl. 1).— P. 9–16.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА РОЛЬ АНТИОКСИДАНТА КВЕРЦЕТИНА В ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Л. А. ЛАПШИНА, В. І. ЗОЛОТАЙКІНА

Досліджено показники перекисного окислення ліпідів у плазмі крові при гострій серцевій недостатності та їх взаємозв'язок зі структурно-функціональним станом міокарду. Виявлено позитивний ефект при цій патології в результаті лікування водорозчинною формою інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетином (корвітином).

Ключові слова: гостра серцева недостатність, малоновий діальдегід, диєнові кон'югати, каталаза, церулоплазмін, кверцетин (корвітин).

OXIDANT STRESS IN ACUTE HEART FAILURE AND THE ROLE OF ANTIOXIDANT QUERCETINUM IN ITS CORRECTION

L. A. LAPSHINA, V. I. ZOLOTAYKINA

The parameters of lipid peroxidation in the blood plasma at acute heart failure and their interrelation with the structural functional state of the myocardium were investigated. A positive effect of treatment with water-soluble inhibitor of 5-lipoxygenase Quercetinum (Corvitin) was revealed.

Key words: acute heart failure, malonic dialdehyde, dien conjugates, catalase, ceruloplasmin, Quercetinum (Corvitin).

Поступила 10.06.2009