

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ  
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ**

О.Ш. ОЙНОТКИНОВА\*, Е.А. КОРНИЕНКО\*, М.Р. ЦУКАЕВА\*\*, Б.Л. ШКЛОВСКИЙ\*

\*ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ»,  
пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская. обл., 143421, Россия  
\*\*ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»,  
ул. Маршала Тимошенко, д.19, с.1А, Москва, 121359, Россия

**Аннотация.** Изучено влияние интенсивности окислительного стресса на показатели гемореологии при осложненном и неосложненном течении острого коронарного синдрома у больных опасных профессий с сахарным диабетом 2 типа. Исследование выполнено на основе анализа результатов обследования и лечения 66 больных, мужчин, занятых напряжённым психо-эмоциональным трудом, относящимся к опасным профессиям в возрасте  $65,6 \pm 5,8$  лет, страдающих ишемической болезнью сердца клиническими проявлениями острого коронарного синдрома и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. В зависимости от наличия острой сердечной недостаточности больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 34 больных, у которых острый коронарный синдром протекал без осложнений, 2-ю группу – 32 больных, острый коронарный синдром у которых осложнился острой сердечной недостаточностью (II-IV класса по классификации *T. Killip*).

Состояние про- и антиоксидантных систем оценивали в течение 3 суток, определяя в крови больных диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид,  $\alpha$ -токоферол, церуллоплазмин, рассчитывали коэффициент окислительного стресса. Реологические свойства крови оценивали по времени свёртывания крови, гематокриту, содержанию в крови фибриногена, вязкости крови и плазмы, индексу деформируемости эритроцитов, агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов. Полученные значения сравнивали с аналогичными показателями у 32 здоровых доноров.

Выявлено, что развитие острой сердечной недостаточности при остром коронарном синдроме у больных с сахарным диабетом 2 типа сопровождается активацией перекисного окисления липидов за счёт поддержания высокого уровня первичных продуктов перекисного окисления липидов. Недостаточная активность антиоксидантной защиты не может ограничить окислительные процессы и приводит к их дальнейшему нарастанию. Повреждающее действие перекисного окисления липидов на клеточные мембраны отражается в нарушении агрегационных и вязкостных показателей крови.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, сахарный диабет, перекисное окисление липидов.

**ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND BLOOD RHEOLOGY IN ACUTE CORONARY SYNDROME  
AND DIABETES MELLITUS IN PERSONS OF DANGEROUS OCCUPATIONS**

O.Sh. OYNOTKINOVA\*, E.A. KORNIENKO\*, M.R. TSUKAEVA\*\*, B.L. SHKLOVSKY\*

\*FSBI "3 Central Vishnevsky Military Hospital of the Defence of the Russian Federation"  
vil. Novy-hospital, p/b Arkhangelskoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143421, Russia  
\*\*Branch №1 FSBMI «Medical Center of Ministry of the Defence of the Russian Federation,  
Planerny dist., bil.14, Khimki, Moscow region, 141408, Russia

**Abstract.** The effects of the intensity of oxidative stress on the parameters of hemorheology in the complicated and uncomplicated course of acute coronary syndrome in patients with dangerous occupations with type 2 diabetes mellitus were studied. The study was performed on the basis of analysis of the results of examination and treatment of 66 patients, men at the age of  $65.6 \pm 5.8$  years, engaged in intense psycho-emotional work related to dangerous occupations, who suffer from coronary heart disease with clinical manifestations of acute coronary syndrome and concomitant diabetes mellitus type 2. Depending on the presence of acute heart failure, the patients were divided into 2 groups. The 1st group consisted of 34 patients with acute coronary syndrome without complications, the 2nd group - 32 patients whose acute coronary syndrome complicated by acute heart failure (class II-IV according to *T. Killip* classification). The states of pro- and antioxidant systems were evaluated for 3 days, determining in the blood of patients diene conjugates, malonic dialdehyde,  $\alpha$ -tocopherol, ceruloplasmin and the oxidative stress coefficient was also calculated. The rheological properties of the blood were assessed by the time of blood coagulation, hematocrit, fibrinogen content in blood, blood and plasma viscosity, index formability of erythrocytes, aggregation activity of erythrocytes and platelets. The obtained values were

compared with those in 32 healthy donors. It was revealed that the development of acute heart failure in acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus is accompanied by activation of lipid peroxidation by maintaining a high level of primary products of lipid peroxidation. Insufficient activity of antioxidant protection does not limit oxidative processes and leads to their further growth. The damaging effect of lipid peroxidation on cell membranes is reflected in the violation of aggregation and viscosity values of blood.

**Key words:** acute coronary syndrome, diabetes mellitus, lipid metabolism.

Усиление окислительных процессов, согласно современным представлениям, является самым лабильным и быстродействующим звеном в адаптационной перестройке организма во время экстремальных воздействий. Оно способствует перестройке энергетического обмена, запускает реакции *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), стимулирует компенсаторную активность *антиоксидантной системы* (АОС), т.е. выполняет важную регуляторную функцию, и при адекватной стимуляции приводит к повышению резистентности организма [1, 14].

В то же время, неконтролируемая активация *свободно-радикальных окислительных* (СРО) процессов и ПОЛ расцениваются как основной патогенетический фактор многих заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся нарушением барьерных функций клеточных мембран и напряжением регуляторных систем. У больных с ИБС недостаточная перфузия миокарда часто вызывает стресс-реакцию, которая не только усиливает ишемические повреждения, но и становится причиной некоронарного адренергического повреждения неишемизированных отделов миокарда. При этом резко активируется ПОЛ, отражающее уровень напряжения системы адаптации организма и оказывает отрицательное влияние на различные органы и системы организма. При развитии *острого коронарного синдрома* (ОКС) в условиях хронического гликирования изменения про- и антиоксидантной системы, реологических свойств крови являются одним из патогенетических факторов, определяющих развитие опасных осложнений, таких как острая сердечная недостаточность [7].

**Цель исследования** – оценить влияние интенсивности окислительного стресса на показатели реологических свойств крови при осложнённом и неосложнённом течении острого коронарного синдрома у больных с *сахарным диабетом 2 типа* (СД 2).

**Материалы и методы исследования.** Исследовано 66 человек опасных профессий, занятых напряженным интеллектуальным и психо-эмоциональным трудом в возрасте от 45 до 67 лет (все мужчины, средний возраст 58,1±5,8 лет), с клиническими проявлениями ОКС и сопутствующим СД 2.

Диагноз ОКС основывался на клинических признаках (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин), повышении уровней в крови КФК МВ более чем в 2 раза, положительном результате теста на определение тропонина *T* в крови. Клиническое обследование больных проводилось в соответствии со стандартами (протоколами) диагностики и лечения острого инфаркта миокарда с учетом рекомендаций ВНОК и ВОЗ.

Длительность заболевания СД 2 у больных варьировала от 1 года до 20 лет (средние значения длительности диабета – 9,9±2,1 лет). Степень компенсации сахарного диабета была определена с учетом содержания глюкозы в сыворотке крови утром натощак и концентрации гликированного гемоглобина (*HbA<sub>1c</sub>*). Согласно «Национальным стандартам сахарного диабета» (Федеральная целевая программа «Сахарный диабет», 2002), компенсацию углеводного обмена у пациентов с СД 2 считали при показателе *HbA<sub>1c</sub>* ниже 7,0%, субкомпенсацию – от 7,0 до 7,5% включительно, декомпенсацию – выше 7,5%. В связи с этим были выделены группы пациентов с субкомпенсацией (29 человек – 39,6%) и компенсацией углеводного обмена (53 больных – 54,1%), 11 больных – 12,2% имели декомпенсированное течение СД 2. Среди пациентов с ОКС на фоне СД 2 была выделена группа больных (58 человек), у которых верифицирован алиментарно-конституциональное ожирение (59,2%). Из них 30 человек (51,7%) страдали ожирением 1 степени (индекс массы тела 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>), 20 больных (34,5%) – ожирением 2 степени (35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>), 8 человек (13,8%) – ожирением 3 степени. На первом этапе исследования больные при поступлении в госпиталь получали стандартную коронаролитическую терапию (нитраты, β-блокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы АПФ, мочегонные и седативные препараты, статины по показаниям). Всем больным с гипергликемией инфузию инсулина начинали в среднем через 6-12 часов после поступления и в дальнейшем осуществляли в течение 24-48 часов. В этот период при внутривенной инфузии инсулина ставилась задача снизить уровень глюкозы крови до 7-10 ммоль/л. Затем внутривенная инфузия прекращалась, и далее для поддержания нормогликемии назначали инсулин подкожно в течение 2-5 суток, в последующем – глимепирид (4-6 мг/сут). Целевой уровень глюкозы в крови при этом был определен как 5-7 ммоль/л – натощак и не более 10 ммоль/л – после еды. Кроме того, больные с нарушением толерантности к глюкозе, метаболическим синдромом, помимо соблюдения диеты получали метформин для коррекции инсулинорезистентности. Подбор терапии осуществляли индивидуально на основе представлений эндокринологов о необходимости приёма лекарственных средств согласно стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом Американской диабетической ассоциации (*Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association*). Учитывая тот факт, что

ведущим осложнением ОКС, потенциально способным привести к летальному исходу, является *острая сердечная недостаточность* (ОСН), для выявления роли *окислительного стресса* (ОС) в развитии этого осложнения был проведён анализ динамики показателей ПОЛ и АОС у 32 больных с ОКС, течение которых осложнилось сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации *Killip T.* (2-я группа), в сравнении с 34 больными с неосложнённым течением заболевания (1-я группа, I класс острой сердечной недостаточностью по *Killip T.*). Учитывая то обстоятельство, что ОСН у подавляющего большинства больных развивалась в течение первых трёх суток от момента госпитализации, исследование указанных показателей было ограничено этим сроком.

Состояние про- и антиоксидантных систем оценивали, определяя в крови больных *диеновые конъюгаты* (ДК) [6], *малоновый диальдегид* (МДА) [2], *α-токоферол* (ТФ) [15], *церуллоплазмин* (ЦП) [16]. Рассчитывали *коэффициент окислительного стресса* (К), отражающий дисбаланс системы ПОЛ-АОС

Интенсивность ОС оценивали по величине коэффициента [4], который рассчитывали по формуле:

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

где обозначения с индексом *i* соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом *n* – среднему значению показателя в норме.

Время свёртывания крови оценивали на электрокоагулографе Н-334 по Р.Г. Рутберг (1961) [11], содержание в крови фибриногена суховоздушным методом, кажущуюся и удельную вязкость крови при скоростях сдвига от 250 до 10 обратных секунд и вязкость плазмы на ротационном вискозиметре АКР-2, с расчётом относительной вязкости крови по Б.В. Ройтману и соавт. [10] и *индекса деформируемости эритроцитов* (ИДЭ) [8]. Гематокрит определяли методом скоростного центрифугирования. Агрегационную активность эритроцитов оценивали по методу В.А. Шестакова и Н.А. Александровой [12], АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов на агрометре «Тромлайт» по методу *Y. Born* [14].

Кроме этого в динамике определяли показатели кислотно-основного состояния, газового состава крови, электролиты.

Анализировали данные лабораторных исследований на этапах при поступлении больных в стационар до начала лечения, в 1-е и на 3-и сутки стационарного лечения.

По основным антропометрическим, клиническим характеристикам, данным анамнеза, лабораторным и инструментальным исследованиям значимых различий по группам не обнаружено.

Полученные в исследуемых группах больных значения лабораторных исследований сравнивали с аналогичными показателями, установленными при обследовании 32 первичных здоровых доноров.

Результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии проверки нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Вилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля, и использовали непараметрические методы статистики. В случае нормального распределения данные представляли в виде средней величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что исходные уровни большинства показателей ПОЛ-АОС в обеих группах больных статистически не различались между собой, хотя во 2-й группе (32 больных, ОКС у которых осложнился ОСН II-IV класса по классификации *T. Killip*) уровни продуктов ПОЛ и коэффициент *K* в среднем были выше, а ТФ – немного ниже, чем в 1-й группе (34 больных, у которых ОКС протекал без осложнений). Достоверные различия были обнаружены лишь между уровнями первичных продуктов ПОЛ, которые превышали норму в 2,6 и 3,8 раз, соответственно при неосложнённом и осложнённом течении заболевания (табл. 1).

Через сутки в обеих группах происходил незначительный рост уровней ДК, а в дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению этого показателя в 1-й группе. Концентрация МДА через сутки оставалась на прежнем уровне при развитии ОСН и снижалась в сравниваемой группе.

К третьим суткам уровень МДА при неосложнённом течении заболевания продолжал снижаться, а при развитии ОСН нарастал. Обращает внимание тот факт, что во все сроки наблюдения различие между группами по показателю МДА были значимыми.

В группе больных с неосложнённым течением концентрация ТФ оставалась высокой, превышая исходные значения в 1-е и 3-и сутки. При развитии ОСН на протяжении всего срока наблюдения она была ниже, чем в группе сравнения, при этом к 3-м суткам происходило её дальнейшее снижение относительно исходной величины.

Значения уровня ЦП при неосложнённом течении практически не менялось, а при развитии сердечной недостаточности несколько нарастало, и при этом во все сроки наблюдения было выше, чем в группе сравнения.

Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с ОКС на фоне СД 2 типа при неосложненном течении (1-я группа, n=34) и развитии ОСН (2-я группа, n=32), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Значения показателей на этапах исследования					
		Исход		1-е сутки		3-й сутки	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ДК, ΔD233/мг·мл	0,61 (0,49;0,65)	1,61 <sup>1</sup> (1,29;2,38)	2,29 <sup>1,3</sup> (2,06;2,86)	2,18 <sup>1</sup> (1,66;2,98)	2,51 <sup>1</sup> (1,81;3,38)	1,71 <sup>1</sup> (1,53;2,57)	2,38 <sup>1</sup> (1,74;3,01)
МДА, нмоль/мл	1,24 (1,11; 1,40)	3,00 <sup>1</sup> (2,45;4,20)	3,31 <sup>1</sup> (2,75;4,41)	2,28 <sup>1</sup> (1,58;3,04)	3,39 <sup>1,3</sup> (2,52;3,88)	2,05 <sup>1,2</sup> (1,53;2,35)	3,69 <sup>1,3</sup> (2,40;3,97)
ТФ, мкг/мл·мг	3,24 (2,50; 3,94)	5,20 <sup>1</sup> (3,75;6,41)	4,71 <sup>1</sup> (3,77;5,85)	7,79 <sup>1,2</sup> (5,59;9,89)	5,91 <sup>1</sup> (3,93;6,41)	7,32 <sup>1,2</sup> (5,61;9,18)	4,22 <sup>1</sup> (2,90;6,01)
ЦП, мг/100 мл	31,4 (29,9; 34,3)	30,4 (26,1;36,8)	31,6 (26,2;39,5)	32,1 <sup>1</sup> (29,7;40,1)	36,8 <sup>1</sup> (29,9;42,8)	30,9 (25,8;43,3)	34,7 (27,6;44,7)
К	1,11 (0,91; 1,30)	2,01 <sup>1</sup> (1,45;3,10)	1,95 <sup>1</sup> (1,20;2,78)	1,93 <sup>1</sup> (1,32;2,60)	2,12 <sup>1</sup> (1,60;3,84)	1,66 <sup>1,2</sup> (1,81;3,08)	2,27 <sup>1,3</sup> (1,56;3,06)

Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; <sup>2</sup> – p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходному значению в этой группе (по методу Вилкоксона); <sup>3</sup> – p<0,05 – достоверность различий от 1-й группы (с неосложненным течением) (по методу Манна-Уитни)

У больных с неосложненным течением ОКС коэффициент окислительного стресса К на 3-и сутки снижался относительно исходного значения, тем не менее в 1,5 раза превышал норму. При развитии ОСН дисбаланс в системе нарастал, на 3-и сутки коэффициент К превышал в 2 раза норму и в 1,2 раза – исходное значение, а также отличался от показателя 2-й группы.

Таким образом, нарастание концентраций вторичных продуктов ПОЛ и коэффициента К по сравнению с их исходными значениями к 3-им суткам на фоне стабильно высоких уровней первичных продуктов ПОЛ можно считать прогностически неблагоприятным признаком для развития ОСН. Существенное увеличение концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ относительно нормальных значений в двух группах, по нашему мнению, в основном, обуславливается метаболизмом используемых лекарств, и у данного контингента больных может носить саногенный характер. Выполняя функцию сдерживания свободно-радикальных процессов, антиоксидантная система крови реагировала увеличением концентрации ТФ, значения ЦП находились на субнормальном уровне или с тенденцией к снижению при осложненном течении ИМ.

Изменения показателей реологических свойств крови в сравниваемых группах представлены в табл. 2.

Вязкость крови и плазмы при неосложненном течении заболевания практически не отличались от нормы за время наблюдения. При развитии ОСН исходно нормальные значения вязкостных характеристик крови повышались, начиная с 1-х суток, а вязкость плазмы превышала норму на 23-33% во все сроки наблюдения.

В обеих группах отмечалось снижение уровня предела текучести, характеризующего уровень вязкости на низких скоростях сдвига. Однако темп нормализации был отличен. Так в 1-й группе (без осложнений) к 3-м суткам наблюдения этот показатель практически приблизился к нормальному значению, а во 2-й группе (с ОСН) он снизился в меньшей степени, был достоверно выше по отношению к исходному значению и к 1-й группе.

Уровень фибриногена при развитии ОСН были достоверно выше нормы в 1,7-2,1 раза и в 1,3-1,6 раза – аналогичного показателя в сравниваемой группе во все сроки наблюдения.

При неосложненном течении заболевания наблюдалось увеличение агрегации эритроцитов (АЭ) в 1,7 и 2 раза исходно и в 1-е сутки соответственно и нормализация к 3-м суткам в сочетании с нормальными значениями агрегации тромбоцитов (АТ). При развитии ОСН отмечались повышенные в 1,4-1,5 раза значения АЭ во все сроки исследования и рост АТ в 1,5 раза к третьим суткам. Вероятно, причиной выявленных нарушений явилось изменение свойств мембран клеток крови вследствие повреждающего действия избыточных продуктов окисления [10].

Изменение показателей реологических свойств крови больных с ОКС на фоне СД 2 типа при неосложненном течении (1-я группа, n=34) и развитии ОСН (2-я группа, n=32), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Значения показателей на этапах исследования					
		Исход		1-е сутки		3-й сутки	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	44,3 (42,3;47,1)	43,2 (40,6; 45,0)	41,5 (37,9;49,3)	42,1 (36,6;46,3)	43,1 (38,5;46,4)	40,6 (36,5;44,2)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 250с <sup>-1</sup>	4,90 (4,49; 5,01)	5,78 (4,76;6,56)	5,01 (4,49; 5,10)	6,00 (4,89;8,53)	5,63 (4,95;7,11)	5,98 (3,88;8,15)	5,09 (3,63;5,63)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 10 с <sup>-1</sup>	9,48 (9,28; 9,56)	11,97 (9,22;15,1)	9,56 (8,05; 11,1)	12,6 (9,21;15,9)	12,1 (11,0;14,5)	10,5 (7,02;12,0)	10,9 (8,31;15,4)
Удельная вязкость крови, сП. 250с <sup>-1</sup>	0,10 (0,10; 0,11)	0,12 (0,09;0,16)	0,11 (0,10; 0,12)	0,12 (0,10;0,15)	0,13 <sup>1</sup> (0,12;0,14)	0,12 (0,10;0,16)	0,13 <sup>1</sup> (0,12;0,14)
Удельная вязкость крови, сП. 10 с <sup>-1</sup>	0,22 (0,21; 0,23)	0,27 (0,23;0,31)	0,22 (0,21; 0,23)	0,31 <sup>1</sup> (0,28;0,34)	0,32 <sup>1,2</sup> (0,23;0,39)	0,22 (0,19;0,24)	0,28 (0,24;0,34)
Относительная вязкость крови,	5,30 (4,85; 5,80)	6,30 (4,63;8,94)	5,36 (4,68; 9,03)	5,78 (3,21;6,48)	5,72 (3,02;7,22)	5,32 (3,13;7,75)	4,78 (3,30;8,95)
Вязкость плазмы, сП	1,80 (1,75; 1,90)	1,88 (1,60;2,16)	2,14 <sup>1</sup> (1,98; 2,27)	2,11 (1,47;2,50)	2,24 <sup>1</sup> (2,14;2,32)	2,00 (1,60;2,46)	2,26 <sup>1</sup> (1,93;2,20)
Индекс деформируемости эритроцитов, у.е.	1,06 (1,05; 1,08)	1,21 <sup>1</sup> (1,10;1,31)	1,15 (1,11; 1,22)	1,16 (1,05;1,24)	1,20 (0,97;1,39)	1,09 (1,06;1,18)	1,18 (0,95;1,23)
Агрегация эритроцитов, % оп.пл.	9,96 (9,17; 10,12)	16,7 <sup>1</sup> (12,9; 20,8)	14,2 (9,44; 23,0)	19,7 <sup>1</sup> (12,9;25,3)	14,7 <sup>1</sup> (7,14;25,7)	10,9 <sup>2</sup> (8,97;16,8)	13,1 <sup>1</sup> (7,0; 17,8)
Агрегация тромбоцитов, % оп.пл.	29,9 (25,84;37,57)	25,8 (18,08;33,1)	29,8 (26,1; 35,2)	32,9 (24,3;38,7)	32,8 (15,4;41,2)	32,7 (24,5;34,8)	43,7 <sup>1,2,3</sup> (30,6;53,3)
Время свертываемости крови, мин.	6,50 (6,26; 7,39)	8,40 <sup>1</sup> (6,91; 9,12)	8,50 <sup>1</sup> (6,65;9,44)	8,60 <sup>1</sup> (6,78;9,98)	8,40 <sup>1</sup> (6,20;11,1)	9,02 <sup>1</sup> (7,37;11,9)	8,67 <sup>1</sup> (7,78;10,5)
Фибриноген, г/л	3,20 (2,70; 3,90)	4,30 <sup>1</sup> (2,99; 5,64)	5,90 <sup>1,3</sup> (4,12; 8,22)	5,10 <sup>1</sup> (3,29;7,46)	6,60 <sup>1,2</sup> (4,33;11,6)	4,50 <sup>1,2</sup> (2,64;4,97)	6,90 <sup>1,2,3</sup> (4,89;10,6)

Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; <sup>2</sup> – p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходному значению в этой группе (по методу Вилкоксона); <sup>3</sup> – p<0,05 – достоверность различий от 1-й группы (с неосложненным течением) (по методу Манна-Уитни)

Важнейшим свойством эритроцитов, обуславливающим их способность выполнять кислород-транспортную функцию, является деформируемость. Нарушение деформируемости эритроцитов имеет место при воздействии на клеточные мембраны эритроцитов, в частности, под действием продуктов ПОЛ. Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) отражает ригидность эритроцитов, степень жесткости мембран [10]. В наших наблюдениях по мере увеличения интенсивности окислительного стресса прослеживалась тенденция к росту значения ИДЭ. При неосложненном течении он исходно был повышен и нормализовался к концу срока наблюдения, а в группе с осложненным течением имел тенденцию к росту. Связь между изменениями реологических свойств крови и про- и антиоксидантных систем у больных с различными стрессорными воздействиями, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ишемическими состояниями наблюдали и другие авторы [3, 5, 15]. Накопление продуктов ПОЛ и истощение антиоксидантной защиты приводит к увеличению жесткости мембран эритроцитов, повышению их агрегационной активности и изменениям вязкости крови. Возникающие вследствие этого расстройства микроциркуляции крови, в сочетании с нарушениями центральной гемодинамики при ОСН, способствуют развитию тканевой гипоксии и, в свою очередь, усилению дисбаланса в системе ПОЛ-АОС, что приводит к формированию патогенетического «порочного круга».

Обнаруженное повышение значения времени свертываемости крови на этапах исследования практически не отличалось по группам и отражало адекватность проводимой антикоагулянтной терапии.

Как видно, при острых формах ишемической болезни сердца наблюдаются наиболее выраженные изменения реологических свойств эритроцитов в сочетании с возрастанием уровней С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-α коррелируя с показателями перекисидации и снижением уровня ферментов антиоксидантной защиты (r=+0,64).

В условиях сохраняющейся гиперпероксидации и дефицита ферментов антиоксидантной защиты и наличия дислипидемии и морфологического субстрата в виде атеросклеротического процесса, влекущих ухудшение реологии крови с развивающимися трансапиллярными, микроциркуляторными нарушениями

ми, развитием апоптоза клеток, при острых формах ИБС независимо от тяжести сердечной недостаточности, целесообразно раннее назначение гиполипидемической статиновой терапии, учитывая и ее выраженный плейотропный эффект.

В нашем исследовании, на фоне терапии статинами (Аторвастатин 80 мг) наблюдалась активация протеинкиназы *B* (серин/треонин киназы *Akt*) и повышение продукции *NO*. Это действие аторвастатина можно расценивать как липиднезависимое, иными словами – как проявление плейотропного эффекта. Основным фактором, инициирующим синтез *C-реактивного белка* (СРБ) гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего *интерлейкин-6* (ИЛ-6). Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии относятся к маркерам воспаления, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект. Аторвастатин, очевидно, способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов ИЛ-1, обладающих провоспалительной направленностью действия, снижает уровень *растворимого протеина (sCD40L)*, связанного с *фактором некроза опухолей (TNF-L)*. Высокий уровень *sCD40L* ассоциируется с повышенной частотой рецидива сердечно-сосудистых осложнений. Противовоспалительный эффект проявлялся вих влияние на активацию лейкоцитов и снижении уровня СРБ. Показано, что провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли, ухудшающий функцию эндотелия, может быть ингибирован в макрофагах при терапии статинами. В доказательство антиишемического действия является тот факт, что назначение высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) в пределах временного интервала 24-96 ч после эпизода ОКС снижало риск возникновения таких сердечно-сосудистых событий («конечных точек»), как нефатальный *острый инфаркт миокарда* (ОИМ), внезапная смерть, количество повторяющихся эпизодов ОКС, на 16%, что послужило основанием для кооперативных масштабных проектов *AZ (Aggrastat-to-zocor)*, *PAEIT (Pravastatinor Atorvastatin Evaluationand Infection Therapy)* и *PACST (Pravastatin in AcuteCoronarySyndromesTrial)*. Более того, в экспериментальных моделях на животных (*in vivo*) в подавляющем числе наблюдений перечисленные выше эффекты были получены при использовании таких низких доз статинов, которые не могут повлиять на уровни липидов или не в состоянии вызвать существенной ингибиции ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА) редуктазы. Оценивая этот «разочаровывающий» факт с позиции кардиолога-практика, можно отметить, что именно он свидетельствует о потенциальной возможности статинов вызывать разнообразные плейотропные эффекты, перспектива использования которых может оказаться чрезвычайно важной. Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов. Это приводит к снижению образования окисленных ЛПНП (липопротеины низкой плотности), а следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенных клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что также тормозит атерогенез [13].

#### **Выводы:**

1. В результате проведенного исследования доказано, что развитие ОН при ОКС у больных с СД 2 сопровождается активацией ПОЛ за счёт поддержания высокого уровня наработки первичных продуктов ПОЛ.
2. Недостаточная активность антиоксидантной защиты не может ограничить окислительные процессы, что приводит к их дальнейшему нарастанию.
3. Повреждающее действие ПОЛ на клеточные мембраны отражается в нарушении агрегационных и вязкостных показателей крови у исследуемой категории больных.
4. При острых формах ИБС независимо от тяжести сердечной недостаточности, целесообразно раннее назначение гиполипидемической статиновой терапии с учётом их плейотропного механизма действия, обладающих позитивным влиянием на функциональное состояние эндотелия, на факторы воспаления, обладающих антиишемическим действием, оказывающих антиоксидантный эффект и влияющих на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активизируя макрофаги, клеточную пролиферацию и уменьшая апоптоз кардиомиоцитов.

*Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 160-06-00605*

#### **Литература**

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г. Перекисное окисление и стресс. СПб.: Наука, 1992. 148 с.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*. 1987. №33 (1). С. 118–122.
3. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологическое нарушения при критических состояниях. *Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранное)*. Т.7. Механизмы развития критических состояний. / Под ред. Мороза В.В. М: ФГБНУ «НИИОР», 2014. С. 77–85.

4. Давыдов Б.В., Полуминсков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы // Клиническая лабораторная диагностика. Тез. Докладов 4 Всесоюзного Съезда специалистов по лабораторной диагностике. Москва, 1991. С. 48–49.
5. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: монография / Под ред. Лищука А.Н. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
6. Каган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные свободнорадикальные механизмы агрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестник РАМН. 1999. №2. С. 3–10.
7. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Гончарова Е.И., Иванов Д.В. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf> (дата обращения 30.06.2015). DOI: 10.12737/11912.
8. Макаров В.А., Горбунова Н.А. Гемостаз и реология крови. М., 2003. 103 с.
9. Родионова В.И. Реологические свойства эритроцитов, маркеры воспаления у больных с различными формами ишемической болезни сердца: влияние терапии вазилипом: автореф. дисс. к.м.н. Санкт-Петербург, 2012. 25 с.
10. Ройтман Е.В., Дементьева И.И., Азизова О.А. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободно-радикальных процессов // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №3. С. 42–43.
11. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови // Лабораторное дело. 1961. №6. С. 6–9.
12. Шестаков В.А., Александрова Н.П. Агрегация эритроцитов у больных тромбозом магистральных сосудов // Кардиология. 1974. №4. С. 103–107.
13. Фесенко Э.В., Процаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статиновой терапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773>.
14. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
15. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 7–9.
16. Born Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets // Phisiol. (London). 1962. Vol.162. P. 67.
17. Duggan D.E. Spectorofluorometric determination of tocopherols // Arhi. Biochem. Biophys. 1959. – №84. P. 1116–1122.
18. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J. Lab. Med. 1961. №58. P. 161–168.

#### References

1. Baraboy VA, Brekhman II, Golotin VG. Perekisnoe okislenie i stress [Peroxidation and stress]. Sankt-Peterburg: Nauka; 1992. Russian.
2. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoy kislotoy [Analysis of methods for the determination of lipid peroxidation products in blood serum by the test with thiobarbituric acid]. Vopr. med. khimii. 1987;33(1):118-22. Russian.
3. Gerasimov LV, Moroz VV, Isakova AA. Mikrorheologicheskoe narusheniya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. Fundamental'nye problemy reanimatologii (izbrannoe) [Microreological disorders in critical states. The Fundamental Problems of Reanimation (Selected)]. T.7. Mekhanizmy razvitiya kriticheskikh sostoyaniy. Pod red. Moroza VV. Moscow: FGBNU «NIIOR»; 2014. Russian.
4. Davydov BV, Poluminskoy VY, Golikov PP, Golikov AP. Integral'naya otsenka balansa perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy sistemy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Integral assessment of the balance of lipid peroxidation and antioxidant system. Clinical laboratory diagnostics]. Tez. Dokladov 4 Vsesoyuznogo S"ezda spetsialistov po laboratornoy diagnostike. Moscow; 1991. Russian.
5. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine: monografiya [Cell technologies in regenerative medicine: monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
6. Kagan AKh. Fagotsitzavisimye kislородnye svobodnoradikal'nye mekhanizmy agressii v patogeneze vnutrennikh bolezney [Phagocyte-dependent oxygen free radical mechanisms of aggression in the pathogenesis of internal diseases]. Vestnik RAMN. 1999;2:3-10. Russian.
7. Kornienko EA, Oynotkinova OS, Baranov AP, Goncharova EI, Ivanov DV. Sovremen-nye vzglyady na etiopatogenez infarkta miokarda pri sakharnom diabete 2 tipa i metody lecheniya [Modern views on the

etiopathogenesis of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus and methods of treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Jun 30];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf>. DOI: 10.12737/11912.

8. Makarov VA, Gorbunova NA. Gemostaz i reologiya krovi [Hemostasis and rheology of blood]. Moscow; 2003. Russian.

9. Rodionova VI. Reologicheskie svoystva eritrotsitov, markery vospaleniya u bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa [Rheological properties of erythrocytes, markers of inflammation in patients with various forms of coronary heart disease] [dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2012. Russian.

10. Roytman EV, Dement'eva II, Azizova OA. Izmenenie reologicheskikh svoystv krovi i osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov pri aktivatsii svobodno-radikal'nykh protsessov [Change in rheological properties of blood and osmotic resistance of erythrocytes during activation of free radical processes]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2001;3:42-3. Russian.

11. Rutberg RA. Prostoy i bystryy metod odnovremennogo opredeleniya skorosti rekalkatsifikatsii i fibrina krovi [A simple and rapid method of simultaneous determination of the rate of recalcification and fibrin of blood]. Laboratornoe delo. 1961;6:6-9. Russian.

12. Shestakov VA, Aleksandrova NP. Agregatsiya eritrotsitov u bol'nykh tromboembolicheskimi porazheniyami magistral'nykh sosudov [Aggregation of erythrocytes in patients with thromboembolic lesions of the main vessels]. Kardiologiya. 1974;4:103-7. Russian.

13. Fesenko EV, Proshchaev KI, Polyakov VI. Pleyotropnye efekty statinoterapii i ikh rol' v preodolenii problemy polimorbidnosti [Pleiotropic effects of statin therapy and their role in overcoming the problem of polymorbidity]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012;2. Russian. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773>.

14. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Zilov VG, Darmogray VN, Morozova VI, Gusak YK. Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike: Monografiya [Adaptation programs in the experiment and in the clinic: Monograph]. Tula: TulGU; 2003. Russian.

15. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergetiki [Cell technologies from the viewpoint of synergetics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.

16. Born Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets. Phisiol. (London). 1962;162:67.

17. Duggan DE. Spectorofluorometric determination of tocopherols. Arhi. Biochem. Biophys. 1959;84:1116-22.

18. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J. Lab. Med. 1961;58:161-8.

---

**Библиографическая ссылка:**

Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А., Цукаева М.Р., Шкловский Б.Л. Роль окислительного стресса и реологических свойств крови при остром коронарном синдроме на фоне сахарного диабета у лиц опасных профессий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-4.pdf> (дата обращения: 05.04.2017). DOI: 10.12737/article\_58f0b7a7003951.81040276.