

нагрузки благоприятно влияют на регуляторно-адаптивные возможности организма, что должно способствовать повышению устойчивости к неблагоприятным факторам и условиям среды и улучшению общего состояния организма. В результате спортивных тренировок происходит совершенствование механизмов регуляции, увеличение физиологических резервов и их готовности к мобилизации, что повышает устойчивость организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар. – 2010. – 243 с.
2. Покровский В. М., Абушкевич В. Г. Проба сердечно-дыхательного синхронизма – метод оценки регуляторно-адаптив-

ного статуса в клинике // Кубан. науч. мед.вестн. – 2005. – № 7-8. – С. 98-103.

3. Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В., Фомина Е. В., Гриценко С. Ф., Полищук С. В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент № 86860 от 20 сентября 2009 года.

4. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: изд. «Кубань-Книга». – 2007. – 144 с.

5. Руненко С. Д., Ачкасов Е. Е., Самамикоджеди Н., Каркищенко Н. Н., Таламбум Е. А., Султанова О. А., Красавина Т. В., Кекк Е. Н. Использование современных аппаратно-программных комплексов для изучения особенностей адаптации организма к физическим нагрузкам // Биомедицина. – 2011. – №2. – С. 65-72.

6. Руненко С. Д., Таламбум Е. А., Ачкасов Е. Е. Исследование и оценка функционального состояния спортсменов. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М.: Профиль. – 2010. – С. 72.

Поступила 01.10.2016

**М. О. ФИЛИПОВА, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА, Е. А. ПОЛУНИНА**

## СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.*

*E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

У 105 пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и без ИБС были изучены уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов. Группу контроля составили 42 соматически здоровых жителя Астраханского региона. В ходе проведенных исследований было доказано, что процессы перекисного метаболизма белков и липидов в крови у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий характеризуются высокой частотой дисбаланса. При сравнении уровней продуктов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ИБС и без ИБС были обнаружены достоверные различия.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, оксидативный стресс, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца.

**M. O. PHILIPPOVA, I. V. SEVOSTYANOVA, E. A. POLUNINA**

### FREE RADICAL MODIFICATION OF PROTEINS AND LIPID IN ATRIAL FIBRILLATION

*Department of internal diseases of pediatric faculty, Federal state budget Educational institution of higher education «Astrakhan State Medical University», Russia. 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

At 105 patients with paroxysmal and permanent form of atrial fibrillation against the background of coronary heart disease (CHD) and without CHD were studied concerning the levels of peroxidation products and protein-Lipid rows. The control group included 42 somatically healthy persons of Astrakhan region. In the course of studies there have been shown that the processes of peroxidation metabolism proteins and lipids in the blood of patients with paroxysmal and constant-atrial fibrillation characterized by a high frequency imbalance. The comparing of levels of products peroxidation proteins and lipids in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation on a background of CHD and without CHD were detected with significant differences.

Key words: maalon dialdehyde, oxidative stress, atrial fibrillation, ischemic heart disease.

#### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) лидирует среди всех аритмий по тяжести осложнений и неблагоприятным исходам, а по своей распространен-

ности в популяции уступает место лишь экстрасистолии [11, 14]. Встречаемость ФП в молодом возрасте составляет от 0,4 до 1,0%, а в старших возрастных группах увеличивается до 8% [10, 12].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что фибрилляция предсердий является одними из самых распространенных исходов большинства нозологических форм ишемической болезни сердца (ИБС).

В последнее десятилетие в научном сообществе активно обсуждается роль «оксидативного стресса» (ОС) в этиологии и прогрессировании ИБС, а также в развитии многочисленных осложнений данного заболевания, в том числе ФП. В то же время ряд авторов подчеркивают, что нарушение равновесия в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» имеет важное патогенетическое значение в формировании электрической нестабильности миокарда органического и функционального генеза и развитии ФП.

В литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток [3, 8, 9], а процессы перекисного окисления белков изучались менее активно. Это связано с тем, что объектом окисления активных форм кислорода (АФК) долгое время считались липиды мембран или плазмы, а нарушение структуры белковой молекулы рассматривалось как следствие повреждения окружающих ее липидов.

В 80-х годах появились первые работы по изучению окислительной модификации белка и их роли в процессах жизнедеятельности и старения организма [15]. В 1987 году Dean R. T. с соавторами доказал, что в состоянии окислительного стресса атаке АФК подвергаются, в первую очередь, не липиды, а белки плазматических мембран [13]. Затем это нашло подтверждение в дальнейших многочисленных исследованиях, в которых было показано, что продукты окисления белков при окислительных повреждениях в тканях появляются раньше, и они более стабильны по сравнению с ПОЛ [1, 5, 7].

В связи с этим представляет интерес комплексное изучение процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с ФП (пароксизмальной и постоянной формой) как на фоне ИБС, так и без ИБС.

Цель исследования: изучить уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов (малнового диальдегида) у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ИБС и без ИБС.

## Материалы и методы исследования

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 2.11.2015 года, протокол №6). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. В общей сложности было обследовано 147 человек. Все включенные в исследование пациенты были разделены на 5 групп. В первую группу вошли 22 пациента с пароксизмальной ФП без ИБС. Вторую группу составили 27 пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия 2-го функционального класса (ФК). ФП, пароксизмальная форма. В третью группу вошли 24 пациента с постоянной формой ФП без ИБС. Четвертая группа состояла из 32-х пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия 2 ФК. ФП, постоянная форма. Группу контроля составили 42 соматически здоровых жителя Астраханского региона. Средний возраст обследованных больных составил 51,4 [40; 60] года. Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы по возрастным и гендерным параметрам (табл. 1).

Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст пациентов >18 лет; документированная на электрокардиограмме (ЭКГ) или с помощью мониторинга ЭКГ по Холтеру фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы), коронароангиография.

Критерии исключения из исследования: недееспособные пациенты по психо-неврологическим состояниям; острые состояния (острый коронарный синдром, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии и т. д.); порок сердца, требующий хирургической коррекции; жизнеугрожающие нарушения ритма (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), обратимые причины ФП, такие как: тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация, недавнее большое хирургическое вмешательство; сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA.

Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии».

Пароксизмальная форма ФП устанавливалась при пароксизме аритмии не более 7 суток, проходящей самостоятельно. Постоянная форма ФП устанавливалась, если аритмия сохранялась более 1 года, не устранялась медикаментозно или с помощью электроимпульсной терапии.

## Демографические и клинические характеристики исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа n=42	Пароксизмальная фибрилляция предсердий, нет ишемической болезни сердца n=22	Пароксизмальная фибрилляция предсердий + ишемическая болезнь сердца n=27	Постоянная фибрилляция предсердий, нет ишемической болезни сердца ИБС n=24	Постоянная фибрилляция предсердий ФП + ишемическая болезнь сердца n=32
Возраст	47 [40; 58]	48 [40; 56] $p_1=0,824$	52 [40; 60] $p_1=0,142$ $p_2=0,337$	49 [40; 59] $p_1=0,144$ $p_2=0,351$	52 [40; 60] $p_1=0,062$ $p_3=0,824$ $p_4=0,235$
Пол, мужской/женский (чел./% в группе)	21/21 (50/50)	12/10 (55/45) $p_1=0,846$	14/13 (52/48) $p_1=0,932$ $p_2=0,917$	13/11 (54/46) $p_1=0,854$ $p_2=0,989$	16/16 (50/50) $p_1<0,999$ $p_3=0,936$ $p_4=0,862$
Длительность ишемической болезни сердца	—	—	11 [3; 16]	—	12 [4; 17] $p_3=0,657$
Стаж пароксизмов и постоянной фибрилляции предсердий	—	7 [2; 12]	6 [1; 10]	7 [1; 13] $p_2=0,741$	6 [1; 9] $p_3=0,811$

## Примечания:

- $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой контроля;  
 $p_2$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без ишемической болезни сердца;  
 $p_3$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и ишемической болезнью сердца;  
 $p_4$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с постоянной формой фибрилляции предсердий без ишемической болезни сердца.

Диагноз ХСН определялся в соответствии с Национальными Рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2012 года).

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью кардиомониторной установки «Кардиотехника-4000» (фирма «Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике.

Для проведения исследований использован вертикальный фотометр "Анализатор иммуноферментных реакций "УНИПЛАН" АИФР-01" (ЗАО "Пикон", Россия) в комплекте с "Промывателем планшетов автоматическим "ПРОПЛАН" ППА-01" (ЗАО "Пикон", Россия).

Определение продуктов окисления белков (АОПП) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем. Каталожный номер – K7811w. Фирма-производитель Immundiagnostik. Страна производитель – Германия.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрически на биохимическом автоматическом анализаторе «HumaStar-80», Германия при длине волн 535 нм

и 570 нм по методу К. Jagi (1968) в модификации М. Uchiyama, М. Mihara (1995 г.).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы Statistica 12.0, Stat Soft, Inc. Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (тест Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2-х независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Уровень продуктов окисления белков (АОПП) у группы с пароксизмальной ФП без ИБС составил 76,79 мкмоль/л, 5 и 95 процентиля составили [40,26; 294,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем у группы контроля ( $p=0,005$ ). У группы с пароксизмальной ФП на фоне ИБС

данный показатель составил 170,75 мкмоль/л, 5 и 95 перцентили составили [18,67; 432,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных с пароксизмальной ФП без ИБС ( $p = 0,004$ ). У группы больных с постоянной формой ФП без ИБС АОПП был 126,1 мкмоль/л, 5 и 95 перцентили составили [49,65; 315,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных с пароксизмальной ФП без ИБС ( $p = 0,031$ ). У группы с постоянной ФП на фоне ИБС АОПП составил 203,2 [94,2; 292,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), а также по сравнению с группой больных с пароксизмальной ФП с ИБС ( $p = 0,036$ ) и группой больных с постоянной ФП без ИБС ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, было выявлено статистически значимое усиление перекисного окисления белков у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП как на фоне ИБС, так и без ИБС, о чем свидетельствовало увеличение уровня АОПП по сравнению с группой контроля. Кроме того, у больных с пароксизмальной формой ФП было выявлено увеличение АОПП по сравнению с пациентами с постоянной формой ФП, а также увеличение АОПП у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС.

Уровень малонового диальдегида (МДА) у группы с пароксизмальной ФП без ИБС составил 5,45 мкмоль/мл, 5 и 95 перцентили составили [4,65; 5,7] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем у группы контроля ( $p < 0,001$ ). У группы с пароксизмальной ФП на фоне ИБС данный показатель составил 5,05 мкмоль/мл, 5 и 95 перцентили составили [4,59; 8,4] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и не имело статистически значимых различий по сравнению с группой с пароксизмальной ФП без ИБС ( $p = 0,736$ ). У группы больных с постоянной формой ФП без ИБС уровень МДА составил 5,79 мкмоль/мл, 5 и 95 перцентили составили [4,26; 9,6] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и статистически незначимо выше по сравнению с группой с пароксизмальной ФП без ИБС ( $p = 0,369$ ). У группы больных с постоянной формой ФП на фоне ИБС данный показатель составил 6,095 мкмоль/мл, 5 и 95 перцентили составили [4,52; 10,8] мкмоль/л, что было статисти-

чески значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), статистически значимо выше по сравнению с группой с пароксизмальной ФП на фоне ИБС ( $p = 0,017$ ) и статистически незначимо выше по сравнению с группой больных с постоянной формой ФП без ИБС ( $p = 0,516$ ).

Таким образом, у пациентов с ФП как на фоне ИБС, так и без ИБС, четко прослеживалось усиление процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение уровня МДА по сравнению с группой контроля. Причем у пациентов без ИБС статистически значимых различий уровня МДА между группами больных с пароксизмальной и постоянной формами ФП выявлено не было. В то же время у пациентов с ИБС в группе больных с постоянной формой ФП процессы перекисного окисления липидов были выражены сильнее, чем в группе больных с пароксизмальной формой ФП.

В настоящее время все больше исследователей приходят к выводу, что при ряде патологических состояний именно белки в силу особенностей своего строения являются одними из основных и эффективных ловушек АФК (50-75% радикальных соединений, в частности, ОН), и их окислительная модификация рассматривается как один из ранних и надежных маркеров окислительного стресса (ОС) [2, 4, 6]. В своем исследовании мы нашли подтверждение данного предположения, так как повышение окислительной активности белков наряду с увеличением активности ПОЛ отражает наличие ОС у пациентов с ФП как на фоне ИБС, так и без ИБС, по сравнению с контролем. В то же время, если уровень продукта ПОЛ малонового диальдегида не имел статистически значимых различий между группами с постоянной и пароксизмальной формой ФП, уровень АОПП в группе пациентов с постоянной формой ФП без ИБС был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без ИБС. Это указывает не только на более высокий уровень ОС в группе больных с постоянной формой ФП без ИБС по сравнению с пароксизмальной формой ФП, но и подчеркивает, что маркер окислительной модификации белков, а именно АОПП, является более тонким маркером ОС у пациентов с ФП, чем малоновый диальдегид.

У пациентов с ИБС уровни АОПП и МДА были статистически значимо выше в группе пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пароксизмальной формой, что отражает большую выраженность ОС при длительно сохраняющейся ФП,

а также роль процессов перекисного окисления в развитии и поддержании такого нарушения ритма, как ФП у пациентов с ИБС.

Таким образом, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое увеличение уровня АОПП и МДА у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП как на фоне ИБС, так и без ИБС, по сравнению с группой контроля. У пациентов с ИБС и без ИБС уровень АОПП был статистически значимо выше у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП. У пациентов с ИБС уровень МДА в группе больных с постоянной формой ФП был статистически значимо выше, чем в группе с пароксизмальной формой ИБС. У пациентов без ИБС уровень МДА в группах с постоянной и пароксизмальной формой ФП не имел статистически значимых различий. В результате мы пришли к выводу, что у пациентов с ФП уровень АОПП является тонким и надежным маркером окислительного стресса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 4. – С. 8-12.
2. Беднякова А. В., Воронина Л. П., Нуржанова И. В., Махлакова Н. В., Полунина Е. А. Вазорегулирующая функция эндотелия и оксидативный стресс при бронхиальной астме // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. № 6 S1. – С. 36.
3. Блохина Т. А., Назаров С. Б., Савельева И. Е. Влияние окислительного повреждения и антиоксидантов на реологические свойства эритроцитов человека // Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова. – 2005. – Т. 11. № 6. – С. 14-18.
4. Воронина Л. П., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Кудряшева И. А., Кагин А. В., Сердюков В. Г. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхи-

альной астме // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. № 4. – С. 54-57.

5. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Поротов И. Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24-26.

6. Новикова Н. Е., Кудряшева И. А., Ахминеева А. Х. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. № 3. – С. 87-90.

7. Полунина В. А., Ахминеева А. Х., Воронина Л. П., Севостьянова И. В. Уровень оксидативного стресса при бронхиальной астме // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 3. – С. 151.

8. Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина Е. А. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. № 2. – С. 74-80.

9. Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Взаимосвязь между уровнем супероксиддисмутазы и коэффициентом эндотелиальной функции при респираторно-кардиальной коморбидности // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №1 (142). – С. 135-138.

10. Чазов Е. И., Голицын С. П. Руководство по нарушениям ритма сердца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2010. – С. 414.

11. Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Харлап М. С., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Бойцов С. А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у российского населения // Кардиология. – 2015. – Т. 55. № 12. – С. 70-76.

12. Camm A. J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 1385-413.

13. Dean R. T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean // Biochem. J. – 1997. – Vol. 324. – P. 1-18.

14. Guize L., Thomas F., Bean K. et al. Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up // Bull Acad Natl Med. – 2007. – Vol. 191, № 4. – P. 791-803.

15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analyt. Biochem. – 1978. – Vol. 86. – P. 271-272.

Поступила 22.06.2016

**И. Л. ЧЕРЕДНИК<sup>1</sup>, С. К. БОГУС<sup>1</sup>, К. Ф. СУЗДАЛЕВ<sup>2</sup>,  
П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ<sup>1</sup>, П. Г. СТОРОЖУК<sup>1</sup>, В. Г. АБУШКЕВИЧ<sup>1</sup>,  
А. А. КАШКАРЯН<sup>1</sup>, В. С. БАБАЯН<sup>1</sup>, А. И. ТРОФИМЕНКО<sup>1</sup>**

## **ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 НА ДИНАМИКУ ОЧАГА ВОЗБУЖДЕНИЯ В СИНОАТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8 (861) 262-73-75.

E-mail: ilch2009@rambler.ru

<sup>2</sup> Южный федеральный университет, Россия. 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7. Тел.: 8 (863) 218-40-00.

E-mail: konsuz@gmail.com