

## **АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КАК МАРКЕРОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

**Черняев А.А., Демидов А.А., Прокопенко Н.А.**

*ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: tolyandiy@mail.ru*

У больных с метаболическим синдромом определяли активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови. Для этого было обследовано 158 больных с метаболическим синдромом. Уровень перекисей определяли методом ИФА с помощью набора PerOx фирмы Immundiagnostik (Германия). Принцип метода основан на реакции пероксидазы с перекисями, присутствующими в образце, с последующим преобразованием тетраметилбензидина в окрашенный продукт, исследование общей антиоксидантной способности (ОАС) производили с помощью набора ImAnOx (TAS/TAC) Kit фирмы Immundiagnostik (Германия) методом ИФА. Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода. Выявлены разнонаправленные сдвиги показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты. У больных с метаболическим синдромом, имеющих сопутствующие хронические заболевания ЖКТ эти изменения больше.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, эндогенная интоксикация, метаболический синдром (МС).

## **ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION AS A MARKER OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN METABOLIC SYNDROME**

**Chernyaev A.A., Demidov A.A., Prokopenko N.A.**

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: tolyandiy@mail.ru*

At patients with metabolic syndrome was determined by the activity of the peroxide-oxide of lipids and blood antioxidant protection. The study involved 158 patients with metabolic syndrome. Peroxide level was determined by ELISA using a set of firm PerOx Immundiagnostik (Germany). The principle of the method is based on the reaction of peroxidase with peroxide present in the sample, and then convert tetramethylbenzidine in a colored product, a study of total antioxidant capacity was performed using ImAnOx set (TAS / TAC) Kit firms Immundiagnostik (Germany) by ELISA. Determination of antioxidant capacity based on the reaction of the antioxidants present in the sample with a predetermined amount of exogenous hydrogen peroxide. Revealed multidirectional shifts indices of lipid peroxidation – antioxidant protection. Patients with metabolic syndrome, with concomitant chronic diseases gastrointestinal tract, these changes more.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant protection, endogenous intoxication, metabolic syndrome (MS).

Метаболический синдром (МС) является широкораспространенной патологией, им поражено до 25 % взрослого населения, а в возрасте после 60 лет – до 45 % [4,6,10]. Согласно исследованиям, проведенным Американской Ассоциацией Диабета, в последние годы отмечается устойчивый рост метаболического синдрома среди подростков и молодежи [9].

Синдром представляет собой комплекс обменных нарушений, патогенетически связанных между собой и ускоряющих развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний: абдоминальное ожирение (АО), повышение артериального давления, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемии [7]. В основе развития МС лежит инсулинорезистентность (ИР), представляющая собой нарушенный биологический ответ

периферических тканей организма на воздействие инсулина [6]. Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов). В связи с этим современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает в себя также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [8]. ИР приводит к появлению компенсаторной гиперинсулинемии, которая повышает активность симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов. Свободные радикалы изменяют структуру апопротеина В, в результате образуются окисленные формы липопротеидов низкой плотности, которые повреждают эндотелий сосудов [2,3]. В условиях ИР нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке, который обеспечивает физиологическую пролиферацию гладкомышечных клеток и снижает повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на стенку сосуда. В результате, развивается дисфункция эндотелия, способствующая развитию атеросклеротических изменений в сосудах

ПОЛ у пациентов с МС влияет на структурно-функциональное состояние сосудов и функции эндотелия, метаболизм [5]. Отсюда следует, что высокая активность процессов ПОЛ у пациентов с МС приводит к появлению и прогрессированию кардиоваскулярной патологии. Актуальным является совершенствование диагностики и разработка эффективных методов терапии такого важного с практической точки зрения и универсального синдрома, как синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), который встречается на всех этапах прогрессирования всех без исключения заболеваний печени, независимо от их этиологии [1].

В клинической практике СЭИ обычно рассматривают как клинический симптомокомплекс, возникающий при острой или хронической недостаточности функции системы естественной детоксикации организма, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций (ЭТС) – избытка продуктов нормального или патологического обмена веществ или клеточного реагирования. Учитывая, что ведущей функцией печени является детоксикационная, естественно предположить, что развитие патологии органа приводит к накоплению в организме ЭТС, способствуя запуску механизмов эндотоксиновой агрессии. Функционирование живых систем в условиях физиологического равновесия обеспечивается равновесием 2-х систем: про- и антиоксидантной, которые обеспечивают оптимальное состояние окислительного гомеостаза. При этом различные экзогенные – и эндогенные факторы вызывают сдвиг равновесия в сторону прооксидантной системы с развитием окислительного стресса [3].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важном значении СЭИ при МС, хотя единого мнения по этому вопросу еще до конца не сформировалось, а клиническая значимость установленных фактов не вполне ясна и подлежит дальнейшему комплексному изучению. Открытыми остаются вопросы как диагностики эндогенной интоксикации при МС, так и значение её различных лабораторных маркёров в комплексной оценке состояния больного и прогнозировании характера течения заболевания.

**Цель исследования.** Оценить активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы исследования.** В исследование вошли 158 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет.

Согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009 г.) основным признаком МС является: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии:

- артериальная гипертония (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq$  1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ( $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$ 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП  $>$  3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$ 7,8 и  $\leq$ 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Критериями включения в исследование являлись: наличие метаболического синдрома на момент исследования, возраст от 30 до 60 лет.

Критериями исключения служили: возраст старше 60 и моложе 30 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация СД 2 типа, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев.

На базе частного учреждения здравоохранения медико-санитарной части г. Астрахань (ЧУЗ МСЧ) в условиях клиничко-диагностической поликлиники, кардиологического и терапевтического отделений стационара за период с 2011 по 2013 г. нами было обследовано 158 больных с МС. В качестве контроля обследовалось 30 человек, не имеющих признаки

МС в возрасте от 30 до 60 лет. Исследование было одобрено этическим комитетом АГМА от 27 января 2012 года. Все больные были разделены на две группы:

в первую группу вошли 80 человек с МС, имеющих по данным анамнеза сопутствующие заболевания ЖКТ, вторую группу составили 78 человек с МС без сопутствующих заболеваний ЖКТ:

По половому признаку все больные распределились следующим образом: мужчин — 79,75 %, женщин – 20,25 %. Основной возраст исследуемых больных был в диапазоне от 50 до 60 лет.

Как видно из табл. 1 по возрасту, росту, весу, объёму талии и бедер, ОТ/ОБ больные значимо не отличались. Однако ИМТ у второй группы был выше – 35,3 (32,3; 36,1) против 33,9 (30,7; 36,9) у первой ( $p=0,1298$ ). Средний возраст у первой группы составил 52 (49; 56), у второй 53 (47; 56) ( $p=0,7965$ ), рост 176 (166; 180) и 175 (168; 178) соответственно ( $p=0,6170$ ). Вес был одинаковым у обеих групп: 104 (94; 110) и 104 (95; 113) ( $p=0,2714$ ), объём талии также был сравнительно одинаков 114 (110; 116) и 114 (109; 120) ( $p=0,3249$ ). Объём бедер в 1 группе был больше: 111 (106; 113), чем во второй 110 (106; 116) ( $p=0,4784$ ). Индекс ОТ/ОБ составил 1,03 (1,02; 1,04) и 1,03 (1,02; 1,04) соответственно ( $p=0,2851$ ).

Таблица 1

**Конституциональная характеристика больных в зависимости от наличия заболеваний ЖКТ**

Признак	1 группа (n=80)	2 группа (n=78)	p
Возраст, лет	52 (49; 56)	53 (47; 56)	0,7965
Рост, см	176 (166; 180)	175 (168; 178)	0,6170
Вес, кг	104 (94; 110)	104 (95; 113)	0,2714
Объём талии, см	114 (110; 116)	114 (109; 120)	0,3249
Объём бедер, см	111 (106; 113)	110 (106; 116)	0,4784
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,9 (30,7; 36,9)	35,3 (32,3; 36,1)	0,1298
ОТ/ОБ	1,03 (1,02; 1,04)	1,03 (1,02; 1,04)	0,2851

У всех больных проводилось исследование системы ПОЛ – антиоксидантной защиты сыворотки крови. Уровень перекисей определяли методом ИФА с помощью набора PerOx фирмы Immundiagnostik (Германия). Принцип метода основан на реакции пероксидазы с перекисями, присутствующими в образце, с последующим преобразованием тетраметилбензидина в окрашенный продукт. Ожидаемые результаты (по инструкции): если уровень перекиси водорода менее 180 мкмоль/л – низкий окислительный стресс; от 180 до 310 мкмоль/л – средний окислительный стресс, более 310 мкмоль/л – высокий

окислительный стресс.

Исследование общей антиоксидантной способности (ОАС) производили с помощью набора ImAnOx (TAS/TAC) Kit фирмы Immundiagnostic (Германия) методом ИФА. Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода. Диапазон нормальных значений сыворотки крови (по инструкции): меньше 280 мкмоль/л – низкая антиоксидантная способность; 280–320 мкмоль/л средняя антиоксидантная способность; более 320 мкмоль/л – высокая антиоксидантная способность.

Математическая обработка полученных цитохимических данных проводилась на персональном компьютере в программе Статистика 7.

**Результаты исследования и их обсуждение.** На основании исследования общего содержания перекиси водорода в сыворотке крови установлено наличие высоко окислительного стресса у больных обеих групп. В первой группе  $339,81 \pm 71,63$  мкмоль/л, во второй группе  $333,42 \pm 65,01$  мкмоль/л. В группе контроля этот показатель равен  $224,19 \pm 53,81$  мкмоль/л (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень ПОЛ у больных исследуемых групп (M±m)**

Показатели	Больные с МС (n=158)		Контрольная группа (n=30)
	1 группа (n=80)	2 группа (n=78)	
PerOX (мкмоль/л)	$339,81 \pm 71,63$	$333,42 \pm 65,01$	$224,19 \pm 53,81$

Примечание: \*  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля.

По уровню окислительного стресса больные основной и контрольной групп распределились следующим образом (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение больных основной и контрольной групп по интенсивности окислительного стресса (M±m)**

Группа	Уровень окислительного стресса		
	высокий	средний	низкий
1 группа (n=80)	54 (67,5%)	24 (30%)	2 (2,5%)
2 группа (n=78)	43 (55,13%)	35 (44,87%)	-
Всего (n=158)	97 (61,39%)	59 (37,34%)	2 (1,27%)
Контроль (n=30)	-	20 (66,67%)	10 (33,33%)

У больных 1 и 2-ой групп установлен высокий окислительный стресс. В первой группе 54 человека, во второй 43 человека. Немало больных второй группы имели средний

уровень окислительного стресса 35 человек (44,87 %). В контрольной группе высокий процент больных с содержанием перекиси водорода от 180 до 310 мкмоль/л (окислительный стресс средней интенсивности).

У больных первой группы общая антиоксидантная способность составила 229,43±60,17 мкмоль/л, во второй группе 276,25±56,45 мкмоль/л. В контроле данный показатель достиг 319,53±22,31 мкмоль/л. Показатели 1 и 2 подгрупп достоверно отличаются от значений контроля,  $p < 0,05$  (табл. 4).

Таблица 4

**Уровень общей антиоксидантной способности крови у больных исследуемых групп (M±m)**

Показатели	Больные с МС		Контрольная группа (n=30)
	1 группа (n=80)	2 группа (n=78)	
<b>ImAnOx (мкмоль/л)</b>	229,43±60,17	276,25±56,45	319,53±22,31

Примечание: \*  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля.

В 1 и 2-ой группах ОАС оказалась ниже, чем в группе контроля. В первой группе 62,82 % имели низкую АОС, во второй 51,25 %. У 11 человек первой группы АОС оказалась высокой, в отличие от 2 группы, где этот показатель был равен 27. В контрольной группе чаще встречаются люди с ОАС средней активности (табл. 5).

Таблица 5

**Распределение пациентов по интенсивности общей антиоксидантной способности крови (M±m)**

Группа	Активность общей антиоксидантной способности		
	высокая	средняя	низкая
<b>1 группа (n=80)</b>	11 (14,10%)	18 (23,08%)	49 (62,82%)
<b>2 группа (n=78)</b>	27 (33,75%)	12 (15%)	41 (51,25%)
<b>Всего (n=158)</b>	38 (24,05%)	30 (18,99%)	90 (56,96%)
<b>Контроль (n=30)</b>	13 (43,33%)	16 (53,34%)	1 (3,33%)

Таким образом, у больных с МС выявлены разнонаправленные сдвиги показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, отражающие повышение уровня перекиси в сыворотки крови и снижение уровня общей антиоксидантной способности. Полученные данные позволяют говорить о наличии эндогенной интоксикации у больных с метаболическим синдромом, причем, у больных, имеющих сопутствующие хронические заболевания ЖКТ, эти изменения больше.

## Список литературы

1. Аляви А.Л. Эндогенная интоксикация при хроническом гепатите и пути ее коррекции / А.Л. Аляви, М.М. Каримов, Г.Н. Собирова, Н.М. Дусанова // Вестник клуба панкреатологов. – 2011. – № 1 (10). – С. 60-61.
2. Войков В. Л. Благотворная роль активных форм кислорода / В. Л. Войков // "МИС-РТ". – 2001. – Сб. 24. – С. 1.
3. Гинзбург Е.Б. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома / Е.Б. Гинзбург, Е.А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2. – № 4. – С. 36-37.
4. Колопкова Т.А. Метаболический синдром X – пандемия XXI века / Т.А. Колопкова, В.В. Блинова, Ю.И. Скворцов, В.Г. Субботина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 3. – С.131.
5. Попова Т.П. Свободно-радикальные процессы в крови и структурно – функциональное состояние мембран эритроцитов при метаболическом процессе: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т.П. Попова. – Ростов-на-Дону, 2009. – 21 с.
6. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. – М.: МЕД-М 54 пресс-информ, 2007. – 224 с.
7. Фонсека В. Метаболический синдром / В. Фонсека. – Практика, 2011. – 272 с.
8. Чернышева Е.Н. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме / Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова, М.Г. Донская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136). – С. 181-184.
9. Park J.H. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis / J.H. Park, H.M. Kwon, J.K. Roh // Eur. J. Neurol. – 2007. – V. 14 (4). – P. 379–86.
10. Wilson P.W. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, H. Parise, L. Sullivan, J.B. Meigs // Circulation. – 2005. – V. 112. – P. 3066-3072.