

# Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары

М.К. Осяева<sup>✉1</sup>, А.К. Тихазе<sup>1</sup>, Г.Г. Коновалова<sup>1</sup>, Г.И. Хеймец<sup>1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>, В.З. Ланкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

## Аннотация

**Цель.** Исследовать изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при волнах летней жары.

**Материалы и методы.** В исследование включены 30 мужчин (52±13 лет) со стабильным клиническим течением ИБС и стенокардией напряжения II–III функционального класса. Группу сравнения составили 10 мужчин (48±7 лет) с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла без проявлений стенокардии. Биохимические исследования включали: измерение активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы – Cu,Zn-SOD, каталазы – CAT, глутатионпероксидазы – GSH-Px) и содержание продуктов свободнорадикального окисления (малонового диальдегида – МДА и МДА-модифицированных липопротеидов низкой плотности – МДА-ЛПНП). Анализ биохимических показателей проводили при нормальной среднесуточной температуре окружающей среды (дневная температура не выше 20°C) и после волны жары (дневная температура не менее 27°C на протяжении более 2 сут).

**Результаты.** В обеих исследованных группах в ответ на тепловой стресс при волне жары отмечено снижение активности CAT и GSH-Px при увеличении активности Cu,Zn-SOD. Одновременно наблюдали увеличение уровня МДА и снижение уровня МДА-ЛПНП. Исходно в группе с ИБС выявлен достоверно повышенный уровень активности CAT и GSH-Px в сопоставлении с группой сравнения, тогда как по активности Cu,Zn-SOD, содержанию МДА и МДА-ЛПНП достоверных отличий не выявлено. После волны летней жары наблюдали существенное снижение активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, тогда как достоверных межгрупповых различий всех других исследованных параметров окислительного стресса не отмечено.

**Заключение.** Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов с ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла), однако при практически идентичном росте уровня МДА у пациентов этих групп отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, что может свидетельствовать о большем нарушении регуляции свободнорадикальных процессов у этих пациентов.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, тепловой стресс, ишемическая болезнь сердца, волны жары, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза, каталаза, малоновый диальдегид, липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом

**Для цитирования:** Осяева М.К., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Хеймец Г.И., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 421–426. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200684

ORIGINAL ARTICLE

## Impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary artery disease

Mariia K. Osyayeva<sup>✉1</sup>, Alla K. Tikhaze<sup>1</sup>, Galina G. Konovalova<sup>1</sup>, Grigorii I. Heimets<sup>1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,2</sup>, Vadim Z. Lankin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

## Abstract

**Aim.** To assess the impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary heart disease.

**Materials and methods.** We included 30 male patients aged 52±13 years with stable angina pectoris of II–III functional class with at least one coronary artery stenosis proved by angiography (ischemic group) in comparison with 10 male patients aged 48±7 years with no angiographic signs of significant coronary stenosis and without angina manifestation (non-ischemic group). The following parameters were studied: activity of

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Осяева Мария Константиновна – врач-кардиолог 2-го клинического отделения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)360-54-39; e-mail: osyayeva.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5208-6032

Тихазе Алла Карловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3870-9923

Коновалова Галина Георгиевна – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0172-9472

Хеймец Григорий Иосифович – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3672-1830

<sup>✉</sup>Mariia K. Osyayeva. E-mail: osyayeva.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5208-6032

Alla K. Tikhaze. ORCID: 0000-0003-3870-9923

Galina G. Konovalova. ORCID: 0000-0002-0172-9472

Grigorii I. Heimets. ORCID: 0000-0003-3672-1830

superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), the level of malondialdehyde (MDA) and MDA-modified low-density lipoproteins (MDA-LDL). The analysis of indicators was performed at normal average daily temperature (daytime temperature not higher than 20°C) and after a heat wave (daytime temperature above 27°C for more than 2 consecutive days).

**Results.** Our study revealed the decrease of CAT and GSH-Px activities with increased activity of Cu,Zn-SOD in both groups after the heat wave. At the same time we observed accumulation of MDA and increased MDA-LDL level in both groups. Initially ischemic patients showed significantly increased level of CAT and GSH-Px activity compared to the non-ischemic group, while it was no difference in activity of Cu,Zn-SOD and MDA and MDA-LDL level. We observed significant reduce of Cu,Zn-SOD activity in ischemic patients compared to non-ischemic group with no significant differences in all other studied parameters of oxidative stress after heat wave.

**Conclusion.** Changes in the key parameters of oxidative stress in patients with ischemic heart disease during summer heat waves are comparable to those in patients without ischemia, however significantly greater inhibition of GSH-Px activity and significantly lower increase in Cu,Zn-SOD activity was noted. These results may indicate misregulation of free radical processes in patients with ischemic heart disease

**Keywords:** oxidative stress, heat stress, coronary heart disease, heat waves, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, malondialdehyde, MDA-modified low-density lipoproteins

**For citation:** Osyayeva MK, Tikhaze AK, Konovalova GG, Heimets GI, Martynyuk TV, Lankin VZ. Impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 421–426. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200684

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одно из ведущих мест среди смертности населения от неинфекционных болезней. Аномальные изменения погодных условий, в частности волны летней жары, регулярно наблюдающиеся в различных регионах мира, как показано в ряде эпидемиологических исследований, сопровождаются увеличением ССЗ, частоты различных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [1–8]. В ходе этих работ установлено, что при волнах летней жары пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) госпитализировались наиболее часто, при этом у них наблюдали увеличение числа сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острого инфаркта миокарда, а также рост летальности от ССЗ [3, 5, 8]. Анализ сроков обострения ССЗ при увеличении температуры окружающей среды показал, что в большинстве случаев частота госпитализаций в связи с обострением ССЗ наблюдается на 3–5-й день после установления жаркой погоды [4, 8]. Известно, что жаркая погода в каждом регионе определяется локальными критериями и характеризуется сохранением суточной температуры, превышающей экстремальные значения, в течение нескольких дней подряд. Тем не менее, несмотря на используемые в исследованиях различные критерии аномальной жары, в целом взаимосвязь между аномальной жарой и ростом частоты осложнений и смертности от ССЗ прослеживается в подавляющем большинстве работ [1–8]. Следует отметить, что, несмотря на наличие ряда исследований, в которых достоверно показана прямая связь между экстремальной температурой окружающей среды и смертностью от ССЗ [1–8], механизмы этого явления изучены недостаточно.

Известно, что окислительный стресс играет важную роль в развитии различных патологических состояний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности – ИБС [9–11]. К сожалению, работы, посвященные исследованию свободнорадикальных процессов при тепловом стрессе *in vivo* и *in vitro*, крайне немногочисленны [12–15]. В экспериментальных исследованиях показано, что активные формы кислорода (АФК) стимулируют апоптоз в культивируемых эндотелиоцитах в процессе теплового стресса [12], а у мышцей в условиях гипертермии увеличивается актив-

ность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (Cu,Zn-SOD) в печени [13]. У работников горячих цехов существенно увеличивался уровень вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови [14], причем тепловой стресс увеличивал у испытуемых степень окисления глутатиона в крови [15]. При экспериментальной гипертермии у практически здоровых добровольцев нами отмечены изменения параметров, характеризующих наличие выраженного окислительного стресса [16, 17]. На основании этих данных логично предположить, что развитие окислительного стресса при гипертермии вносит определенный вклад в усугубление течения ССЗ у пациентов в условиях аномальной жары. Действительно, при волнах летней жары у больных с ИБС нами отмечено увеличение МДА и содержания МДА-модифицированных липопротеидов низкой плотности (МДА-ЛПНП) при отсутствии изменения активности фермента, утилизирующего АФК (Cu,Zn-SOD) [18]. Тем не менее существующих данных явно недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод о связи волн летней жары с возникновением окислительного стресса у больных с ИБС.

**Цель исследования** – изучение изменений ключевых параметров окислительного стресса у лиц с ИБС в условиях аномального повышения температуры окружающей среды (при волнах летней жары).

## Материалы и методы

В 1-ю (основную) группу исследования включены пациенты (30 мужчин в возрасте 52±13 лет) со стабильным клиническим течением ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса и наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения по крайней мере одной крупной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Пациенты (10 мужчин в возрасте 48±7 лет) без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла составили 2-ю группу (группу сравнения). У всех пациентов к моменту включения в исследование в анамнезе – нарушения липидного обмена, компенсированные терапией статинами.

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Ланкин Вадим Зиновьевич** – д.б.н., проф., гл. науч. сотр., рук. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8018-0296

**Tamila V. Martynyuk.** ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Vadim Z. Lankin.** ORCID: 0000-0002-8018-0296

У 26 человек из группы с ИБС и у 7 человек из группы сравнения к моменту включения в исследование в анамнезе имелась гипертоническая болезнь, компенсированная до целевых значений различными гипотензивными препаратами.

Критериями исключения из исследования являлись следующие факторы:

- хирургические (в том числе эндоваскулярные) вмешательства на коронарных артериях в течение предшествующих 6 мес;
- очаговое поражение миокарда в течение предшествующих 3 мес;
- фракция выброса левого желудочка <40%;
- артериальное давление >140/90 мм рт. ст.;
- нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема антиаритмической терапии;
- хронические эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз и др.;
- другие заболевания внутренних органов в стадии обострения или в стадии декомпенсации.

Забор проб крови для определения параметров окислительного стресса у пациентов первоначально проводился в апреле 2018 г. в период температуры комфорта (дневная температура не превышала 20°C). В конце июля – начале августа 2018 г. в период волн летней жары (дневная температура выше 27°C на протяжении более 2 сут подряд) проводили повторное взятие проб крови.

Активность антиоксидантных ферментов определяли в эритроцитах, выделенных из венозной крови пациентов, взятой натощак в присутствии 1 мг/мл этилендиаминтетраацетата в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Эритроциты лизировали в 5 мМ К, Na-фосфатном буфере pH 7,4 в течение 15 мин в ледяной бане. Лизат эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин при 20 тыс. об/мин в рефрижераторной лабораторной центрифуге Sigma 3-16KL (Япония) для удаления мембран красных кровяных клеток («теней» эритроцитов). Затем к 5 объемам супернатанта добавляли 2 объема смеси хлороформ/этанол (3:5) и встряхивали на Vortex Elmi SkyLine (Литва). Выпавший осадок гемоглобина удаляли центрифугированием. Активность Cu,Zn-SOD в супернатанте после осаждения гемоглобина определяли по подавлению скорости восстановления нитротетразолия синего супероксидным анион-радикалом, генерируемым в процессе ферментативного окисления ксантина ксантиноксидазой [19]. Кинетику восстановления нитротетразолия синего регистрировали при 560 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония). За единицу активности Cu,Zn-SOD принимали количество фермента, необходимое для 50% подавления восстановления нитротетразолия синего в условиях реакции. Активность каталазы (CAT) в лизате эритроцитов определяли по скорости утилизации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при 20°C по поглощению при 240 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония). При расчете активности CAT использовали коэффициент молярной экстинкции H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, равный 43,6 М<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>. За единицу активности CAT принимали количество фермента, необходимое для восстановления 1 мкмоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мин [20]. Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по окислению NADPH, используя гидропероксид трет-бутила в качестве субстрата. Скорость окисления NADPH (λ=340 нм) определяли при 30°C в термостатируемой 9-канальной кювете на химическом анализаторе Labsystem Oy FP-900 (Финляндия) в кинетическом режиме. За единицу активности GSH-Px принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль восстановленного глутатиона в условиях определения [21,

22]. Активность ферментов выражали в ед. активности/г или мг Hb. Содержание гемоглобина в лизате эритроцитов определяли при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия).

Содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови определяли в кислой среде по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid reacting substansis) при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия), анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса при длине волны 532 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония) [23]. Общепринято, что в этих условиях определяются преимущественно МДА [23]. Уровень окислительно-модифицированных ЛПНП в плазме крови определяли иммунохимическим методом при помощи тест-наборов Oxidized LDL ELISA фирмы Mercodia (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 [24]. Предварительно нами экспериментально показано, что тест-наборы Mercodia определяют преимущественно МДА-ЛПНП [25].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft), MedCalc version 12.7.0.0 (MedCalc Software) и Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7263.5000. Выбор статистических критериев для анализа результатов осуществляли после изучения соответствия распределения анализируемого показателя нормальному распределению Гаусса, используя тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса (Shapiro–Wilk's W test). Поскольку выявленные распределения признаков в подавляющем большинстве случаев отличались от нормального закона распределения ( $p < 0,05$ ), то для анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики. Количественные данные описаны в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , где  $Me$  – медиана распределения показателя;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – нижний и верхний квартили этого распределения соответственно. Анализ различий количественных показателей при межгрупповых сравнениях выполняли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Анализ различий показателей при внутригрупповых сравнениях (при оценке динамики показателей) выполняли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Различия считались статистически значимыми при полученных значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных клинических исследований суммированы в **табл. 1** (измерение ключевых параметров окислительного стресса при комфортной температуре) и **табл. 2** (измерение тех же показателей, проведенное при волне летней жары). Из данных, представленных в **табл. 1**, видно, что при температуре комфорта в группе больных с ИБС выявлено достоверное увеличение активности CAT и GSH-Px в сопоставлении с группой сравнения, тогда как по активности Cu,Zn-SOD, содержанию МДА и МДА-ЛПНП исследованные группы достоверно не различались.

В то же время при волнах летней жары, напротив, выявлено существенное снижение активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, тогда как достоверных различий всех других исследованных параметров окислительного стресса между группами не обнаружено (**табл. 2**).

Следует отметить, что в группе сравнения после волн летней жары активность CAT и GSH-Px в эритроцитах уменьшалась более чем на 21 и 22% соответственно, тогда как активность эритроцитарной Cu,Zn-SOD весьма существенно возрастала – почти на 115% (**рис. 1**).

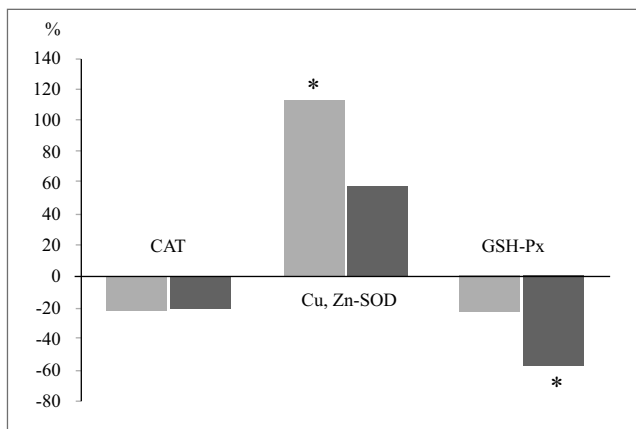
**Таблица 1.** Ключевые параметры окислительного стресса в исследованных группах пациентов в период комфортной температуры, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Группа сравнения (n=10)	Группа ИБС (n=30)	p
Активность САТ, ед/мг Нб	333,2 [303,9; 350,7]	371,8 [347,5; 422,8]	0,0010*
Активность Cu,Zn-SOD, ед/г Нб	208,6 [172,6; 228,1]	192,3 [169,4; 231,4]	0,8658
Активность GSH-Px, ед/г Нб	2,21 [1,64; 2,69]	3,22 [2,62; 4,30]	0,0002*
Содержание МДА, нмоль/мл	13,9 [11,9; 19,7]	10,66 [7,9; 17,9]	0,3464
Содержание МДА-ЛПНП, ед/л	46,5 [39,1; 56,4]	49,7 [43,1; 61,3]	0,7007

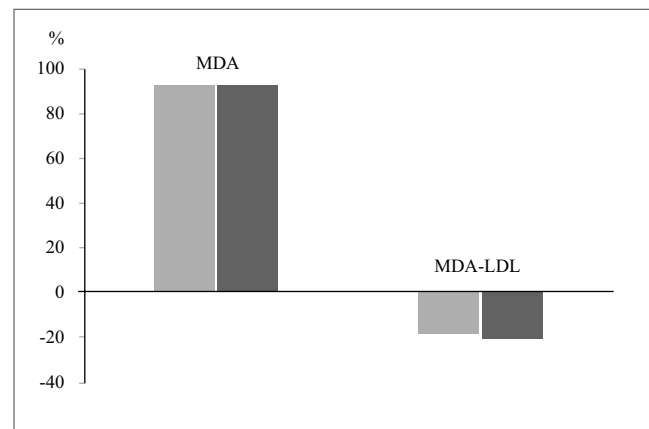
Примечание. Здесь и далее в табл. 2: \*p<0,05 при попарных сравнениях показателей в группах с применением рангового непараметрического критерия Манна–Уитни.

**Таблица 2.** Ключевые параметры окислительного стресса в исследованных группах пациентов в период волн летней жары, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	Группа сравнения (n=10)	Группа ИБС (n=30)	p
Активность САТ, ед/мг Нб	262,0 [218,4; 320,3]	293,6 [246,9; 340,4]	0,2094
Активность Cu,Zn-SOD, ед/г Нб	445,2 [412,4; 516,3]	303,1 [208,4; 409,0]	0,0039*
Активность GSH-Px, ед/г Нб	1,72 [1,05; 2,29]	1,35 [1,16; 1,58]	0,4139
Содержание МДА, нмоль/мл	26,75 [18,0; 36,3]	20,54 [16,5; 26,4]	0,0889
Содержание МДА-ЛПНП, ед/л	37,7 [28,4; 49,2]	39,5 [29,7; 47,5]	0,8177



**Рис. 1.** Изменение активности антиоксидантных ферментов (в %) в эритроцитах пациентов группы сравнения (светлые столбики) и группы больных с ИБС (темные столбики), измеренное при волнах летней жары, по сравнению с измерениями, сделанными при комфортной температуре; \*p < 0,05.

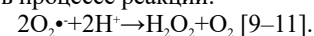


**Рис. 2.** Изменение параметров окислительного стресса (в %) в плазме крови пациентов группы сравнения (светлые столбики) и группы больных с ИБС (темные столбики), измеренное при волнах летней жары, по сравнению с измерениями, сделанными при комфортной температуре.

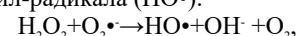
Одновременно уровень МДА в плазме крови увеличился более чем на 92%, а уровень МДА-ЛПНП, напротив, снижился почти на 20% (рис. 2).

В проведенном ранее исследовании по влиянию экспериментальной гипертермии на ключевые параметры окислительного стресса в крови практически здоровых добровольцев [16, 17] установлено, что значительное увеличение уровня МДА в плазме крови сопровождается существенным уменьшением активности САТ и GSH-Px в эритроцитах, тогда как активность эритроцитарной Cu,Zn-SOD, напротив, весьма резко возрастает. Нетрудно заметить, что характер изменений ключевых параметров окислительного стресса при гипертермии у здоровых добровольцев [16, 17] и при волнах летней жары у пациентов группы сравнения по результатам настоящей работы (см. рис. 1, 2) практически идентичен. Увеличение уровня МДА в плазме крови рассматривается как характерный признак развития окислительного стресса [9–11], причем снижение активности гидропероксид-восстанавли-

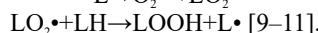
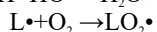
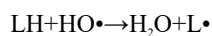
вающих ферментов в эритроцитах (САТ и GSH-Px) может быть следствием модификации молекул этих ферментов накапливающимися низкомолекулярными карбонильными соединениями, такими как МДА [22, 26] и его метаболитические предшественники – гидроксиноненали [9–11]. В связи с этим, казалось бы, парадоксальное увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD при экспериментальной гипертермии [16, 17] и волнах летней жары (см. рис. 1) можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на подавление образования АФК в процессе эффективной ферментативной дисмутации супероксидного анион-радикала в процессе реакции:



Тем не менее вследствие неизбежного гомолиза накапливающегося при дисмутации супероксидного анион-радикала ( $O_2\cdot$ ) пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) может происходить образование гидроксил-радикала ( $HO\cdot$ ):



который является мощным ингибитором антиоксидантных ферментов CAT и GSH-Px [9–11]. Действительно, подавление активности CAT и GSH-Px неизменно наблюдается в процессе окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* [9–11], причем наблюдаемое в нашем исследовании уменьшение активности эритроцитарных CAT и GSH-Px при волнах летней жары (см. рис. 1) фактически подтверждает возможность осуществления и в данном случае описанных выше последовательностей биохимических реакций. Кроме того, вполне объяснимо наблюдаемое нами увеличение уровня вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов (МДА) в плазме крови при волнах полиеновых фосфолипидов ЛПНП (ЛН) активными гидроксил-радикалами (HO•) с последовательным образованием липидных радикалов (L•, LO<sub>2</sub>•) и липогидропероксидов (LOOH), как следует из реакций:



Наблюдаемый рост уровня продуктов свободнорадикального окисления логично объяснить также ингибированием ферментов (CAT и GSH-Px) [22, 25], осуществляющих последующее восстановление гидропероксида водорода, что предотвращает образование активных гидроксил-радикалов, играющих ключевую роль в индукции окислительного стресса и повреждении молекул биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) и липид-белковых надмолекулярных комплексов (биомембраны и липопротеины плазмы крови) [9–11]. Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов группы ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (см. рис. 1, 2), однако при практически идентичном росте уровня МДА у этих больных (см. рис. 2) отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении актив-

ности Cu,Zn-SOD (см. рис. 1) в сопоставлении с группой сравнения. Таким образом, у больных с ИБС в большей степени, чем в группе сравнения, нарушена регуляция свободнорадикальных процессов вследствие снижения ферментативной утилизации АФК и гидропероксида водорода. Отсутствие роста уровня МДА-ЛПНП в плазме крови при экспериментальной гипертермии [16, 17] и некоторое снижение уровня этих карбонил-модифицированных ЛПНП в крови пациентов при волнах летней жары (см. рис. 2) может быть объяснено их экстремально высоким клиренсом у млекопитающих [26] вследствие активной утилизации сквенжер-рецепторами купферовских клеток печени [27].

## Заключение

Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов с ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла), однако при практически идентичном росте уровня МДА у пациентов этих групп отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, что может свидетельствовать о большем нарушении регуляции свободнорадикальных процессов у этих пациентов.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Авторы считают своим приятным долгом выразить признательность почетному директору ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Е.И. Чазову за привлечение интереса к проблеме исследования и за помощь в разработке концепции исследования.*

## Список сокращений

АФК – активные формы кислорода  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МДА – малоновый диальдегид

МДА-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом  
CAT (catalase) – каталаза  
Cu,Zn-SOD (Cu,Zn superoxide dismutase) – супероксиддисмутаз  
GSH-Px (glutathione peroxidase) – глутатионпероксидаза

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnett AG, Hajat S, Gasparini A, et al. Cold and heat waves in the United States. *Environ Res.* 2012;112:218–24. doi: 10.1016/j.envres.2011.12.010
- Davidkovova H, Plavcova E, Kyncl J, et al. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischemic heart diseases. *BMC Public Health.* 2014;14:480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480
- Ma W, Chen R, Kan H. Temperature-related mortality in 17 large Chinese cities: how heat and cold affect mortality in China. *Environ Res.* 2014;134:127–33. doi: 10.1016/j.envres.2014.07.007
- Vaneckova P, Bambrick N. Cause-specific hospital admissions on hot days in Sydney, Australia. *PLoS One.* 2013;8(2):e55459. doi: 10.1371/journal.pone.0055459
- D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the Euro HEAT project. *Environ Health.* 2010;16:9–37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37
- Royé D, Codesido R, Tobias A, et al. Heat wave intensity and daily mortality in four of the largest cities of Spain. *Environ Res.* 2020;182:109027. doi: 10.1016/j.envres.2019.109027
- Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, et al. Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res.* 2018;160:83–90. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.052
- Sun Z, Chen C, Yan M, et al. Heat wave characteristics, mortality and effect modification by temperature zones: a time-series study in 130 counties of China. *Int J Epidemiol.* 2021 Jan 23;49(6):1813–1822. doi: 10.1093/ije/dyaa104
- Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10(1):18–25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
- Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. *Кардиология.* 2016;56(12):97–105 [Lankin VZ, Tikhaze AK. The important role of free radical processes in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis and diabetes mellitus. *Kardiologiya.* 2016;56(12):97–105 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.12.97-105
- Ланкин В.З., Тихазе А.К. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2016;1(3):160–7 [Lankin VZ, Tikhaze AK. Results of studying the pathophysiological consequences of dysregulation of free radical processes: dead end or new impulse? *Bulleten' VSNC SO RAMN.* 2016;1(3):160–7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article\_590823a5489433.14864804

12. Li L, Tan H, Yang H, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8):12902-16. doi: 10.18632/oncotarget.14186
13. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, et al. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279
14. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, et al. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020;36(1):1-10. doi: 10.1177/0748233719899824
15. Laitano O, Kalsi KK, Pook M, et al. Separate and combined effects of heat stress and exercise on circulatory markers of oxidative stress in euhydrated humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(5):953-60. doi: 10.1007/s00421-010-1577-5
16. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В., и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический вестник*. 2013;8(1):22-5. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807960> Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Postnov AYU, Rodnenkov OV, et al. Oxidative stress as a risk factor for complications of cardiovascular diseases and premature aging under the influence of unfavorable climatic conditions. *Cardiology Bulletin*. 2013;8(1):22-5. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807960> Accessed: 09.04.2021 (In Russ.)].
17. Осяева М.К., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс при гипертермии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2016; 1(3–2):124-7 [Osyaeva MK, Tikhaze AK, Lankin VZ. Oxidative stress in hyperthermia. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2016; 1(3–2):124-7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article\_590823a4f0d734.72519988
18. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиологический вестник*. 2013;1:18-22. Режим доступа: [https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij\\_vestnik\\_archive.html](https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij_vestnik_archive.html). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807959> Ссылка активна на 09.04.2021 [Smirnova MD, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Influence of summer heat on indicators of oxidative stress in patients with cardiovascular diseases. *Cardiology Bulletin*. 2013;1:18-22. Available at: [https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij\\_vestnik\\_archive.html](https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij_vestnik_archive.html). Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
19. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and assay applicable to acrylamide gels. *Anal Biochem*. 1971;44(1):276-87. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8
20. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6. doi: 10.1016/s0076-6879(84)05016-3
21. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) при экспериментальном злокачественном росте. *Доклады Академии наук*. 1976;226(3):705-8. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1253678/>. Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Gurevich SM. Inhibition of lipid peroxidation and detoxification of lipid peroxides by protective enzymatic systems (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase) in experimental malignant growth. *Doklady akademii nauk*. 1976;226(3):705-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lfnkin+V.Z>. Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
22. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in blood of diabetic patients. *J Diabetes*. 2016;8(3):398-404. doi: 10.1111/1753-0407.12309
23. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-31. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i
24. Viigimaa M, Abina J, Zemtsovskaya G, et al. Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis. *Blood Press*. 2010;19(3):164-8. doi: 10.3109/08037051.2010.484158
25. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. Влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов. *Кардиологический вестник*. 2011;6(2):26-30. Режим доступа: [https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest\\_2\\_2011.pdf](https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_2_2011.pdf) Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK. Influence of atherogenic aldehyde compounds on the activity of antioxidant enzymes. *Cardiology Bulletin*. 2011;6(2):26-30. Available at: [https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest\\_2\\_2011.pdf](https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_2_2011.pdf) Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
26. Тихазе А.К., Домогацкий С.П., Ланкин В.З. Кинетика элиминирования карбонил-модифицированных липопротеинов низкой плотности из кровотока. *Биомедицинская химия*. 2020;66(6):437-43 [Tikhaze AK, Domogatskiy SP, Lankin VZ. Kinetics of elimination of carbonyl-modified low-density lipoproteins from the bloodstream. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(6):437-43 (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20206606437
27. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., и др. Снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности ингибитором PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):27-30 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Viigimaa M, et al. Decrease in the level of oxidatively modified low density lipoproteins by PCSK9 inhibitor in patients with ischemic heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(9):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021



OMNIDOCTOR.RU