

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.87.02.02>
УДК 616.12-009-039.37-06:616.153.915]-092

Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

МАЛОНОВИЙ ДІАЛЬДЕГІД ТА ЙОГО РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕСТАБІЛЬНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Перевищення рівня малонового діальдегіду (МДА) у крові понад 100 мкмоль/мл вважається прогностичним біомаркером перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС), однак практичне використання його потребує подальшого аналізу. З метою оцінити вміст МДА у крові та його патогенетичну роль у розвитку гострих форм ІХС за кореляційним аналізом обстежено 20 стаціонарних пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією, діагностикою та лікуванням яких проведено згідно з нормативними документами, результати опрацьовано статистично із застосуванням кореляційного аналізу Спірмена. У пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією середній вміст МДА у крові був незначно підвищеним (122,52 мкмоль/мл) зі значним розмахом коливань (у 1,7 разу). У хворих із вищим за медіану вмістом МДА у крові спостерігались вищі значення сегментоядерних нейтрофілів і прозапального відношення нейтрофілів до лімфоцитів, нижчі відносні значення лімфоцитів і моноцитів та у 3,75 разу був вищим шанс мати білірубін менш ніж 10 мкмоль/л, що є іншим критерієм окисного стресу. Нормальний вміст МДА у крові істотно корелював із вмістом моноцитів ($r=0,92$) та кількістю ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,79$), а підвищений – із кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,77$), товщиною задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки ($r=-0,79$ та $r=-0,79$). Малоновий діальдегід є маркером не тільки окисного стресу, але й активації запалення, дисліпідемії, вуглеводної нетолерантності, тромбоутворення, артеріальної гіпертензії та тахікардії.

Ключові слова: малоновий діальдегід, ішемічна хвороба серця, окисний стрес, запалення, структурні параметри серця.

Вступ

Не викликає сумнівів, що пероксидація ліпідів відіграє велику роль у біології клітини та, відповідно, у всіх фізіологічних і патофізіологічних процесах. Одним із найкраще досліджених продуктів ліпідної пероксидації є малоновий діальдегід (malondialdehyde, МДА) – високотоксична субстанція, яка синтезується у процесі окиснення перекисами й вільними радикалами кисню арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот у місцях подвійних зв'язків вуглецю [1], що в

подальшому перетворюється на діоксид вуглецю або реагує з нуклеїновими кислотами (ДНК), фосфоліпідами, холестерином, білками, викликаючи атерогенний та канцерогенний ефекти [2]. Активні компоненти пероксидації утворюються в мітохондріях, плазматичній мембрані, ендоплазматичному ретикулумі та пероксисомах шляхом ензиматичних реакцій та автоокиснення власних катехоламінів і гідрохінонів [3], які значно посилюються за умов ожиріння [2]. У процесі реакції з ДНК МДА утворює ДНК-аддукти (зокрема

M₁G). Загалом, окиснення ліпідів відбувається за участю ліпоксигеназ, циклогеназ та цитохрому P450 [4], тому рівень МДА у крові тісно пов'язаний із вмістом ліпідів, передусім загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Встановлено, що окисний стрес має важливе значення в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) [5], оскільки МДА є потенційно атерогенним [6], а реакція МДА із залишками лізину утворює лізин-лізинові перехресні зв'язки, які були виявлені в апоВ-фракції окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що порушує взаємодію останніх з макрофагами та призводить до атеросклерозу [6]. Однак визначення активності окисного стресу у клінічній практиці не набуло широкого застосування, тому що, по-перше, запропоновано використовувати значну кількість показників із дороговартісним фотометричним чи спектрофотометричним визначенням (крім МДА пропонується визначати глутатіон в еритроцитах, глутатіон окиснений, активність глутатіонпероксидази, ретинол, супероксиддисмутази, каталазу, нітритирозин, аскорбінову кислоту, цинк, загальну антиоксидантну здатність), по-друге, клінічні дані є суперечливими, по-третє, відсутня нозологічна специфіка. Це зумовило деяке зменшення інтересу науковців до цього показника впродовж останніх років.

Отже, збільшення вмісту МДА у крові є свідченням окисного стресу та ендогенної інтоксикації. Вміст МДА у сироватці крові визначають двома методами – за кольориметричною реакцією з тіобарбітуровою кислотою (TBARS, thiobarbituric acid reacting substances) або за імуноферментним аналізом (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). TBARS-аналіз є неспецифічним, оскільки визначає разом із МДА інші альдегіди, а результати можуть відрізнитись навіть у тих самих зразках. Підвищення рівня МДА понад 100 мкмоль/мл вважається прогностичним біомаркером перебігу ІХС та каротидного атеросклерозу впродовж останніх 3 років [6], однак практичне використання цього маркера потребує подальшого аналізу зв'язків процесів окиснення з іншими патогенетичними механізмами ІХС, що зумовлює актуальність і доцільність нашого дослідження.

Мета – оцінити вміст МДА у крові та його патогенетичну роль за кореляційним аналізом у розвитку гострих форм ІХС.

Матеріал і методи

Обстежено 20 стаціонарних пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією (11 чоловіків і 9 жінок), середній вік – (55,6±2,4) року, тривалість стаціонарного лікування – (12,9±0,5) дня. Супутню артеріальну гіпертензію діагностовано у 70 %, порушення ритму – у 25 %, цукровий діабет 2-го типу – у 20 %. Діагностику й лікування проведено згідно з наказом МОЗ від 03.07.06 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» та Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Крім стандартних обстежень додатково проведено визначення вмісту МДА у крові спектрофотометричним методом та розрахування відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі) як інтегрального гематологічного маркера запалення [7]. Цифрові дані опрацьовано статистично; міжгрупові різниці визначено за Ст'юdentом; кореляції оцінено за Спірменом та Пірсоном; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Установлено, що середній вміст МДА був незначно підвищеним і становив (122,52±5,31) мкмоль/мл, показник коливався від 91,7 до 155,0 мкмоль/мл, змінюючись в 1,7 разу. Лише у (22,2±9,8) % він був меншим за 100 мкмоль/мл. У всіх обстежених рівень МДА у крові корелював із вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка – із товщиною задньої стінки (ЗСЛШ: $r = -0,54$; $p < 0,05$). Це відповідає даним [5, 8, 9], які свідчать про те, що вміст МДА у крові збільшується разом зі зменшенням окисненого глутатіону та загальної антиоксидантної здатності при гострих і хронічних формах ІХС відносно показників здорових осіб, причому незалежно від кількості стенозованих артерій; асоціюється зі збільшенням функціонального класу стенокардії; знижується у процесі лікування. Отже, гострі форми ІХС супроводжуються помірною активацією окисного стресу за МДА у 77,8 % пацієнтів зі значною варіабельністю значень; рівень МДА корелював із ЗСЛШ.

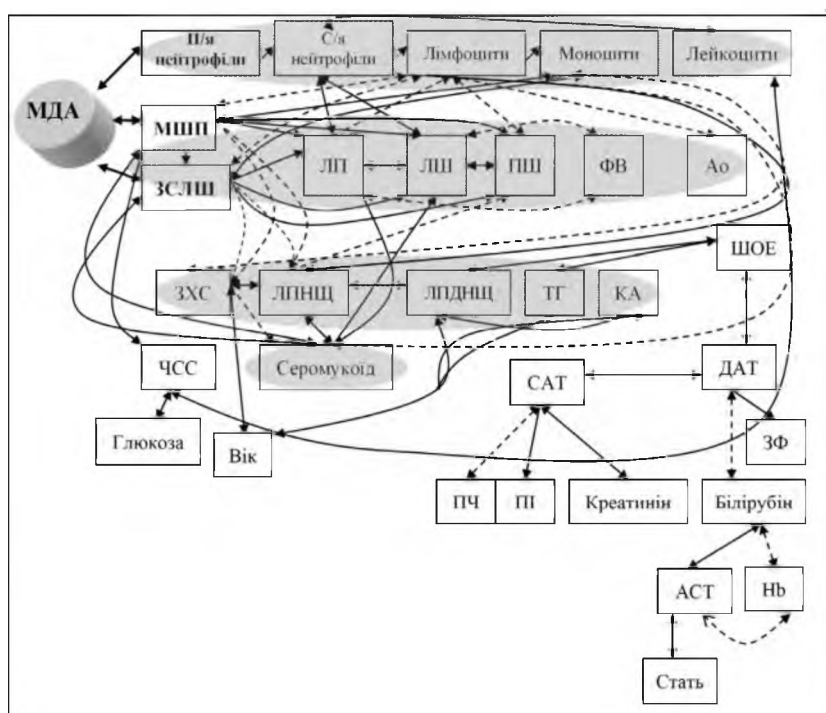
Ми проаналізували відмінності пацієнтів із вищим від медіани (124 мкмоль/мл) вмістом

МДА від осіб із нижчим його рівнем та встановили, що вони відрізнялись вищими значеннями сегментоядерних нейтрофілів [(69,89±1,52) і (61,67±1,23) %; $p<0,01$] та прозапального інтегрального гематологічного індексу Н/Лі [3,19±0,22 і 2,25±0,05; $p<0,01$] разом із нижчими кількостями лімфоцитів [(23,00±1,20) і (28,00±0,45) %; $p<0,05$] та моноцитів [(3,78±0,43) і (7,50±1,31) %; $p=0,07$], тобто спостерігалась вища активність клітинних елементів нейтрофільного запалення. Крім того, у пацієнтів із підвищеним вмістом МДА у крові шанс мати білірубін менш ніж 10 мкмоль/л, що є іншим критерієм окисного стресу [10], був вищим у 3,75 разу (відношення шансів – 3,75 [95 % довірчий інтервал – 0,47–29,75]).

За кореляційним аналізом, нормальний вміст МДА корелював із вмістом моноцитів у периферійній крові ($r=0,92$; $p<0,05$) та рівнем ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ,

$r=-0,79$; $p=0,08$), тоді як за умов підвищеного вмісту МДА мали місце істотні кореляції його вмісту з паличкоядерними нейтрофілами ($r=0,77$; $p<0,05$) та товщиною як ЗСЛШ, так і міжшлуночкової перегородки (МШП, $r=-0,79$ та $r=-0,79$; обидва $p<0,05$), *рисунок*.

За подальшим кореляційним аналізом, вміст МДА у крові істотно асоціювався з показниками гемограми і структурно-функціональними показниками серця, а через них – ще і з клінічними характеристиками (вік та стать пацієнтів, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), показниками ліпідного (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності) та вуглеводного (глюкоза натще) метаболізму, запалення (серомукоїди, загальний фібриноген), зсідання крові (протромбінові час та індекс). Завдяки побудованій плеяді кореляційних зв'язків показано, що найбільш потужними центрами фокусування виявились струк-



Кореляційна плеяда істотних зв'язків рівня МДА з іншими клінічними, лабораторними та структурно-функціональними показниками в пацієнтів із нестабільною стенокардією та окисним стресом за вищими значеннями МДА: п/я нейтрофіли – паличкоядерні нейтрофіли; с/я нейтрофіли – сегментоядерні нейтрофіли; МШП – міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; ЛШ – лівий шлуночок; ФВ – фракція викиду; Ао – аорта; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ЗХС – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; ТГ – тригліцериди; КА – коефіцієнт атерогенності; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЗФ – загальний фібриноген; ПЧ – протромбіновий час; ПІ – протромбіновий індекс; АСТ – аспаратамінотрансфераза; Нь – гемоглобін

турно-функціональні показники стану серця – міжшлуночкова перегородка (11 зв'язків), ЗСЛШ (10 зв'язків), лівий шлуночок (7 зв'язків), ліве передсердя (6 зв'язків) та правий шлуночок (5 зв'язків). Із лабораторних показників найбільш потужними центрами фокусування були кількість лімфоцитів (8 зв'язків), ЛПНЩ та серомукоїди (по 7 зв'язків), ЗХС (6 зв'язків), сегментоядерні нейтрофіли (5 зв'язків). Отже, можна стверджувати, що МДА є маркером не тільки окисного стресу, але й активації запалення, дисліпідемії, вуглеводної нетолерантності, тромбоутворення, що призводять до артеріальної гіпертензії та тахікардії, що й може відігравати патогенетичну роль у розвитку гострих форм ІХС – нестабільної стенокардії зокрема.

Висновки

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нестабільною стенокардією середній вміст малонового діальдегіду у крові був незначно підвищеним (122,52 мкмоль/мл) зі значним розмахом коливань. У пацієнтів із вищим за

медіану вмістом малонового діальдегіду у крові спостерігались вищі значення сегментоядерних нейтрофілів та прозапального відношення нейтрофілів до лімфоцитів, нижчі відносні значення лімфоцитів і моноцитів, а також у 3,75 разу був вищим шанс мати білірубін менш ніж 10 мкмоль/л, що є іншим критерієм окисного стресу. Нормальний вміст малонового діальдегіду у крові корелював із вмістом моноцитів ($r=0,92$) та ЛПВЩ ($r=-0,79$), а підвищений – із кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,77$), товщиною ЗСЛШ та міжшлуночкової перегородки ($r=-0,79$ та $r=-0,79$). Малоновий діальдегід є маркером не тільки окисного стресу, але й активації запалення, дисліпідемії, вуглеводної нетолерантності, тромбоутворення, артеріальної гіпертензії та тахікардії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності антиоксидантних фармакологічних засобів із визначенням їхнього впливу на названі патогенетичні ланки.

Список літератури

1. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges / D. Tsikas // *Anal. Biochem.* – 2017. – Vol. 524. – P. 13–30.
2. Kompella P. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability / P. Kompella, K. M. Vasquez // *Mol. Carcinog.* – 2019. – Vol. 58, issue 9. – P. 1531–1550.
3. Moldovan L. Oxygen free radicals and redox biology of organelles / L. Moldovan, N. I. Moldovan // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2004. – № 122 (4). – P. 395–412.
4. Ayala A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal / A. Ayala, M. F. Munoz, S. Arguelles // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 360438.
5. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease / A. Bastani, S. Rajabi, A. Daliran [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2018. – № 9 (4). – P. 327–332.
6. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice / E. Ho, K. K. Galougahi, C. C. Liu [et al.] // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1, issue 1. – P. 483–491.
7. Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction / K. A. Boralkar, Y. Kobayashi, M. Amsallem [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – № 125 (2). – P. 229–235.
8. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease / Q. A. Musthafa, M. F. Abdul Shukur, N. A. S. Ismail [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2017. – № 51 (9–10). – P. 787–798.
9. El-Mahdy R. I. Serum zinc measurement, total antioxidant capacity, and lipid peroxide among acute coronary syndrome patients with and without ST elevation / R. I. El-Mahdy, M. M. Mostafa, H. S. El-Deen // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2019. – № 188 (1). – P. 208–224.
10. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation / M. K. Akboga, U. Canpolat, A. Sahinarslan [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – № 240. – P. 110–114.

References

1. Tsikas D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Anal. Biochem.*, vol. 524, pp. 13–30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021, PMID: 27789233.
2. Kompella P., Vasquez K.M. (2019). Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol. Carcinog.*, vol. 58, issue 9, pp. 1531–1550. DOI: 10.1002/mc.23048, PMID: 31168912, PMCID: PMC6692207.
3. Moldovan L., Moldovan N.I. (2004). Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 122, issue 4, pp. 395–412. DOI: 10.1007/s00418-004-0676-y, PMID: 15452718.
4. Ayala A., Munoz M.F., Arguelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev.*, vol. 2014, article ID 360438. DOI: 10.1155/2014/360438, PMID: 24999379, PMCID: PMC4066722.
5. Bastani A., Rajabi S., Daliran A., Saadat H., Karimi-Busheri F. (2018). Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed. Rep.*, vol. 9, issue 4, pp. 327–332. DOI: 10.3892/br.2018.1130, PMID: 30233785, PMCID: PMC6142042.
6. Ho E., Galougahi K.K., Liu C.C., Bhindi R., Fiqtree G.A. (2013). Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.*, vol. 1, issue 1, pp. 483–491. DOI: 10.1016/j.redox.2013.07.006.
7. Boralkar K.A., Kobayashi Y., Amsallem M., Ataam J.A., Moneghetti K.J., Cauwenberghs N. et al. (2020). Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.*, vol. 125, issue 2, pp. 229–235. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.020, PMID: 31753313.
8. Musthafa Q.A., Abdul Shukor M.F., Ismail N.A.S., Ghazi A.M., Ali R.M., Nor I.F.M. et al. (2017). Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease. *Free Radic. Res.*, vol. 51, issue 9–10, pp. 787–798. DOI: 10.1080/10715762.2017.1379602, PMID: 28899235.
9. El-Mahdy R.I., Mostafa M.M., El-Deen H.S. (2019). Serum zinc measurement, total antioxidant capacity, and lipid peroxide among acute coronary syndrome patients with and without ST elevation. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 188, issue 1, pp. 208–224. DOI: 10.1007/s12010-018-2917-x, PMID: 30417318.
10. Akboga M.K., Canpolat U., Sahinarslan A., Alsancak Y., Nurkoc S., Aras D. et al. (2015). Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis*, vol. 240, pp. 110–114. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051, PMID: 25770689.

Л.Н. Стрільчук

МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Превышение уровня малонового диальдегида (МДА) в крови свыше 100 мкмоль/мл считается прогностическим биомаркером течения ишемической болезни сердца (ИБС), однако практическое его использование требует дальнейшего анализа. С целью оценить содержание МДА в крови и его патогенетическую роль в развитии острых форм ИБС по данным корреляционного анализа обследовано 20 стационарных пациентов с ИБС, нестабильной стенокардией, диагностика и лечение которых были проведены в соответствии с нормативными документами. Результаты обработаны статистически с применением корреляционного анализа Спирмена. У пациентов с ИБС, нестабильной стенокардией среднее содержание МДА было незначительно повышенным (122,52 мкмоль/мл) со значительным размахом колебаний (в 1,7 раза). У больных с содержанием МДА в крови выше медианы наблюдались более высокие значения сегментоядерных нейтрофилов и провоспалительного отношения нейтрофилов и лимфоцитов, более низкие относительные значения лимфоцитов и моноцитов и в 3,75 раза более высокая вероятность уровня билирубина меньше 10 мкмоль/л, что выступает еще одним критерием окислительного стресса. Нормальный уровень МДА в крови достоверно коррелировал с уровнем моноцитов ($r=0,92$) и концентрацией липопротеинов высокой плотности ($r=-0,79$), а повышенный – с количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r=0,77$), толщиной задней

стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки ($r=-0,79$ и $r=-0,79$). Малоновый диальдегид является маркером не только окислительного стресса, но и активации воспаления, дислипидемии, углеводной нетолерантности, тромбообразования, артериальной гипертензии и тахикардии.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, воспаление, структурные параметры сердца.

L.M. Strilchuk

MALONDIALDEHYDE AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS OF UNSTABLE FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Lipid peroxidation plays a major role in cellular biology and, consequently, in all physiological and pathophysiological processes. Malondialdehyde (MDA) is a well-studied product of lipid peroxidation. MDA is a toxic substance, which is synthesized during arachidonic acid peroxidation. This substance can react with nucleic acids, phospholipids, cholesterol and proteins, having proatherogenic and cancerogenic effects. Oxidative stress, including some biochemical reactions of MDA, plays a major role in pathogenesis of ischemic heart disease (IHD). Nevertheless, determination of oxidative stress activity is not widely used in clinical practice, because it is expensive, controversial and non-specific. Increase of MDA above $100 \mu\text{mol/ml}$ is considered a prognostic biomarker of IHD course and carotid atherosclerosis, but practical usage of this marker needs further analysis of oxidation processes with other pathogenetic mechanisms of IHD. The purpose of this study is to estimate MDA concentration and its pathogenetic role according to correlation analysis in patients with acute forms of IHD. We analyzed data of 20 inpatients with IHD, unstable angina pectoris, which were assessed and treated according to actual guidelines and other documents. Results were statistically processed with the help of Spearman's correlation analysis. In patients with IHD, unstable angina pectoris the mean MDA value was slightly increased ($122.52 \mu\text{mol/ml}$) and characterized by the significant range (in 1.7 times). In patients with MDA level higher than mediana we noticed higher levels of segmented neutrophils and proinflammatory neutrophil / lymphocyte ratio, lower relative levels of lymphocytes and monocytes and 3.75 higher odds ratio for having bilirubin lower than $10 \mu\text{mol/ml}$, which is also a criterion of oxidative stress. When MDA level was normal, it was significantly associated with monocytes number ($r=0.92$) and high density lipoproteins concentration ($r=-0.79$). In case of increased MDA level it correlated with band neutrophils ($r=0.77$), thickness of left ventricle posterior wall and interventricular septum ($r=-0.79$ and $r=-0.79$). Malondialdehyde is not only a marker of oxidative stress, but also a marker of inflammation activation, dyslipidemia, carbohydrate intolerance, thrombosis, arterial hypertension and tachycardia.

Keywords: malondialdehyde, ischemic heart disease, oxidative stress, inflammation, structural heart parameters.

Надійшла 20.02.20

Відомості про автора

Стрільчук Лариса Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.

Тел.: +38(098)706-77-53.

E-mail: larysa.stril4uk@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-2610>.