

УДК: 577.121.7:[616.36-004+616-005.1]-052

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>

Единство критериев антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Д. А. Евсеенко¹, З.А. Дундаров¹, Н. В. Чуешова², В. М. Щемелев², Е. А. Щурова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить и установить единство некоторых показателей антиоксидантного статуса (АОС) до лечения пациентов с циррозом печени (ЦП) и острой кровопотерей (ОК).

Материалы и методы. В настоящее исследование было включено 267 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, а также 20 практически здоровых добровольцев. У пациентов в день поступления в стационар до начала лечения проводился забор крови для исследования ключевых показателей антиоксидантной системы: нитрат- (NO_3^-) и нитрит-ионов (NO_2^-), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (Cat) и глутатионредуктазы (GR).

Результаты. В зависимости от степени тяжести ЦП и ОК у пациентов наблюдалось снижение концентрации NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, повышение концентрации GR, что является окислительно-восстановительной адаптацией и указывает на развитие окислительного стресса (ОС) и его проявлений: синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Заключение. Интерпретация формирующего единства критериев антиоксидантного благополучия: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR – является ключевым индикатором в комплексной оценке глубины протеканий патофизиологических реакций инициации возникновения ОС у пациентов с ЦП и ОК.

Ключевые слова: антиоксидантный статус, окислительный стресс, пациенты, цирроз печени, острая кровопотеря

Вклад авторов. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.: концепция и дизайн исследования; Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В., Щемелев В.М., Щурова Е.А.: сбор материала, лабораторные исследования, обработка и обсуждение данных; Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Чуешова Н.В.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Евсеенко ДА, Дундаров ЗА, Чуешова НВ, Щемелев ВМ, Щурова ЕА. Единство критериев антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):37–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>

Unity of criteria of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss

Dmitry A. Evseenko¹, Zalimhan A. Dundarov¹, Natallya V. Chueshova², Vladislav M. Schemelev², Elena A. Shchurova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine and establish the unity of some indices of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Materials and methods. The present study included 267 patients with liver cirrhosis and acute blood loss of varying severity, as well as 20 practically healthy volunteers. On the day of admission to the hospital, blood for the study of key indicators of the antioxidant system: nitrate (NO_3^-) and nitrite ions (NO_2^-), superoxide dismutase (SOD), catalase (Cat) and glutathione reductase (GR) was collected from the patients before treatment.

Results. Depending on the severity of liver cirrhosis and acute blood loss, patients showed a decrease in the concentration of NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, and increase in the concentration of GR, which is a redox adaptation, and indicates the development of oxidative stress and its manifestations: multiorgan failure syndrome.

© Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Н. В. Чуешова, В. М. Щемелев, Е. А. Щурова, 2024

Conclusion. Interpretation of the formative unity of antioxidant well-being criteria: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat and GR is a key indicator in the complex assessment of the extent of pathophysiological reactions of oxidative stress initiation in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Keywords: *antioxidant status, oxidative stress, patients, liver cirrhosis, acute blood loss*

Author contributions. Evseenko D.A., Dundarov Z.A.: study concept and design; Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Chueshova N.V., Schemelev V.M., Shchurova E.A.: collection of material, laboratory studies, data processing and discussion; Dundarov Z.A., Evseenko D.A., Chueshova N.V.: critical content review, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Evseenko DA, Dundarov ZA, Chueshova NV, Schemelev VM, Shchurova EA. Unity of criteria of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):37–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>*

Введение

Сохранение фокуса научного взгляда на комплексное изучение некоторых параметров АОС актуально среди многих исследователей в области медицины [1–4]. Коллективом авторов настоящей статьи прежде была дана формулировка определения понятия АОС: «эволюционно сформированная, комплексная, многоуровневая, динамичная гомеостатическая система организма, определяющая многие его параметры, влияющие на развитие, течение и исход заболевания» [4].

Формирование целостности непрерывного функционирования динамичности системы АОС определяется некоторыми стандартными для изучения параметрами: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR, некоторыми другими [5–9].

Открытые источники информации прямо указывают на непосредственное вовлечение азотных кислотных остатков в метаболизм двухвалентного оксида азота (NO), который, в зависимости от его концентрации, играет роль как вазоконстриктора, так и вазодиллятора, тем самым контролируя тонус сосудистой стенки и риск продолжительности, рецидива ОК. Суждение о концентрации NO через метаболизм пероксинитрита и 3-нитротирозина возможно по установлению концентрации в периферической крови NO_3^- и NO_2^- [5, 6]. Взаимодействие NO_3^- и NO_2^- с высокими концентрациями оксидантов (окислителей), к которым принято относить активные формы кислорода (АФК), галогенов (АФГ), азота (АФА), серы (АФС), приводит к снижению синтеза NO и, как следствие, к возможным фатальным последствиям для пациентов с ЦП и ОК.

Известно, что SOD может выступать в роли специфического катализатора аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК), которая используется организмом для синтеза эндогенных антиоксидантов в борьбе с избыточными концентрациями АФК, АФГ, АФА, АФС,

формирующими понятие ОС [7]. Посредством поэтапного сигналинга SOD через рецепторы АМПК-PGC-1 α и транскрипционный фактор АМПК-FoxO₁ отмечается модуляция липидного обмена, что ведет к противовоспалительному, антиоксидантному и антиапоптотическому эффектам в органах и тканях. Достоверно известно, что SOD участвует в реакции превращения супероксида в H_2O_2 , которая после разлагается глутатионпероксидазой или Cat [8].

Окислительно-восстановительная адаптация как внутриклеточная, так и внеклеточная осуществляется благодаря функционированию Cat, которая является одним из наиболее важных антиоксидантных ферментов. Известно, что Cat участвует в реакции Фентона и посредством Fe^{3+} расщепляет H_2O_2 на H_2O и O_2 . Оксиданты, опосредованно реагируя с Cat, ведут к нарушению функциональной активности эритроцитов, содержащих в своем составе железо [8]. Следовательно, из-за снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) нарушается доставка O_2 эритроцитами к органам и тканям, что проявляется гемической гипоксией и усугубляет критичное состояние пациентов с ЦП и ОК.

В литературных источниках указывается, что GR восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) до восстановленного глутатиона (GSH), который вступает в реакцию с новыми молекулами пероксидов [9]. Благодаря этой реакции продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) быстро восстанавливаются, что обуславливает сохранение физиологической функции мембран клеток. В активном центре GR локализуется селеноцистеин, который содержит четыре атома Se и имеет в своем составе группу -SeH. Недостаточное количество Se (активного внутриклеточного антиоксиданта) ведет к образованию глутатион-S-трансферазы, которая способна разрушать только H_2O_2 и не может разрушать иные оксиданты, что усиливает и также усугубляет степень тяжести ОС, снижая эндогенный антиоксидантный

потенциал и смещая равновесные концентрации в сторону превалирования окислителей над оксидантами [9].

Сегодня известен ряд иных подвижных параметров, отражающих общее состояние АОО: общая антиоксидантная емкость, общие SH-группы как низкомолекулярной, так и белковой природы, GSH, продукты окисления белков, малоновый диальдегид и др. [4, 10]. Известно, что нарушение баланса концентраций обозначенных биологически активных соединений наступает при широком круге заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, сарсег, болезни Альцгеймера и Такахаха, шизофрения, витилиго, и характеризуется понятием ОС за счет активной чрезмерной продукции оксидантов [7–9, 11–13].

Взаимодействие окислителей с биологическими молекулами характеризуется дисфункцией последних и проявляется субклиническим синдромом воспаления, который при отсутствии направленной терапевтической стратегии может приобрести явное инвариабельное клиническое значение и повлечь за собой комплекс мер, направленных на купирование его проявлений [10, 14]. Преваляирование высоких концентраций окислителей над эндогенными антиоксидантами определяет направленную стадийность биохимических реакций, конечным итогом которых является деградация клеточных мембран органов и тканей [1, 4, 10, 14]. Взаимодействие АФК, АФГ, АФА, АФС с плазмалеммами проявляется ПОЛ, свободным радикальным окислением (СРО), системным мембранодестабилизирующим дистресс-синдромом (СМДДС) и его проявлениями: ферроптозом, блеббингом, нетозом и, в конечном итоге, СПОН, что зачастую может стать необратимым состоянием [10, 14].

Таким образом, существует потребность в едином представлении о динамическом балансе ОС у пациентов с ЦП и ОК, что является открытой проблемой и может послужить неотъемлемым основанием для разработки мер по патогенетически оправданному лечению (реабилитации) данной категории пациентов [4].

Цель исследования

Определить и установить единство некоторых показателей антиоксидантного статуса до лечения пациентов с ЦП и ОК.

Материалы и методы

Объектом исследования были 267 пациентов с ЦП и ОК, которые находились на лечении в учреждении «Гомельская областная специализированная клиническая больница» в период 2020–2023 гг., а также 20 практически здо-

ровых лиц. Пациентов мужского пола было 150 (56,1 %), женского — 117 (43,9 %).

Клиническая и лабораторная диагностика ЦП и ОК осуществлялась на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, клинико-лабораторных показателей. Оценку степени тяжести кровопотери осуществляли с помощью формулы Мура (M.D. Moore, 1959) и шокового индекса Альговера – Бурри (M. Allgover, C. Burri, 1967). Определение степени тяжести ЦП проводили при помощи классификации Чайлд – Турко – Пью (C.G. Child, J.G. Turcotte, 1963; R.N. Pugh, 1973).

На основании совокупности полученных клинико-лабораторных данных с использованием классификации кровопотери по Брюсову (П. Г. Брюсов, 1998), классификации по Чайлд пациенты были разделены на три группы по тяжести ЦП. В каждой из групп были сформированы подгруппы по тяжести ОК. Практически здоровые лица (n = 20) составили подгруппу № 1.

В группе А (пациенты с ЦП, класс тяжести «А» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 2 — пациенты с ЦП без ОК (n = 23); № 3 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 20); № 4 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 24); № 5 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 25).

В группе В (пациенты с ЦП, класс тяжести «В» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 6 — пациенты с ЦП без ОК (n = 20); № 7 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 22); № 8 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 23); № 9 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 24).

В группе С (пациенты с ЦП, класс тяжести «С» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 10 — пациенты с ЦП без ОК (n = 21); № 11 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 20); № 12 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 22); № 13 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 23).

От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не вошли пациенты, у которых наблюдалось терминальное состояние, нестабильная гемодинамика, была вазопрессорная поддержка, а также беременные и несовершеннолетние.

В исследовании, которое выполнялось на базе отдела устойчивости биологических систем государственного научного учреждения «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», были изучены некоторые биохимические показатели антиоксидантного статуса: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, GR; им дана объективная характеристика.

Забор крови осуществлялся в первые сутки поступления пациентов в стационар до начала их лечения. Цельная кровь отбиралась в вакутайнеры VacuLab® SSGT и выдерживалась в течение 1 часа. Плазму крови получали центрифугированием при 2000 g, 20 мин, при 4 °С и последующим немедленным переносом супернатанта в чистые микропробирки Eppendorf объемом 0,5 мл. В плазме крови определяли активность SOD с нитросиним тетразолием по методу Т. В. Сироты [15]; Cat — с молибдатом аммония по методу М. А. Королюка [16]; GR — кинетически по методу Л. Б. Юсупова [17]; NO₃⁻ и NO₂⁻ — с помощью реактива Грисса и хлорида ванадия по методу В. А. Метельской [18]. Для расчета активности и содержания изучаемых показателей в плазме крови был определен общий белок с использованием готовых диагностических наборов (Diasens, Беларусь). Измерения оптической плотности выполнены на микропланшетном ридере Tecan Infinite M 200 (Tecan Ltd., Swiss) с использованием 96-луночных плоскодонных микропланшетов (Sarstedt, Germany).

Обработка статистических данных осуществлялась при помощи программы Statistica, 13.0 (Trial-версия). Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk test. Распределение числовых значений отличалось от закона

нормального распределения. В этой связи цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁; Q₃). Для сравнительного анализа между группами исследуемых использовался критерий Mann – Whitney U-test. Расчет мощности исследования проводился с использованием двустороннего t-критерия [19].

Результаты и обсуждение

При госпитализации в хирургическое отделение у пациентов отмечалась схожая клиническая картина: желтушно-бледная окраска кожных покровов, обусловленная различной степенью тяжести цирроза печени и анемического синдрома. Также встречались асцит, спленомегалия, иногда caput medusae.

Пациентам было проведено обследование и лечение в соответствии с клиническими протоколами № 46 и № 54 от 01.06.2017: «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с острыми хирургическими заболеваниями» и «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

Некоторые полученные показатели системы АОС до лечения пациентов с ЦП и ОК представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели системы АОС практически здоровых лиц и пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Table 1. Indices of practically healthy individuals and patients with liver cirrhosis and acute blood loss

Класс тяжести ЦП	Степень тяжести ОК	Показатель				
		NO ₃ ⁻ , мкМ/л	NO ₂ ⁻ , мкМ/л	SOD, Ед/мг	Cat, Ед/мг	GR, Ед/мг
Практически здоровые лица (1)		32,6 [19,35; 48,85]	31,0 [18,6; 46,2]	6,85 [3,4; 8,55]	12,35 [8,3; 21,3]	1,2 [0,55; 2,0]
А	Без ОК (2)	30,05 [15,75; 46,25]	28,5 [16,9; 32,6]	6,4 [3,0; 9,0]	11,1 [10,8; 13,5]	2,6 [2,0; 3,5] p < 0,001
	Легкая (3)	27,45 [24,3; 43,35]	27,2 [19,5; 42,25]	6,05 [4,15; 6,3]	10,05 [3,6; 17,05]	5,0 [4,35; 5,55] p < 0,001
	Средняя (4)	24,25 [20,35; 39,6]	25,35 [17,5; 41,45]	5,65 [2,95; 7,1]	9,15 [3,0; 18,1]	6,3 [5,7; 7,3] p < 0,001
	Тяжелая (5)	22,6 [18,4; 37,4]	22,2 [8,9; 38,1]	5,2 [3,0; 7,8]	8,1 [2,1; 16,5] p = 0,015	8,4 [7,9; 9,5] p < 0,001
В	Без ОК (6)	21,75 [19,6; 26,45] p = 0,013	20,75 [17,85; 24,65] p = 0,010	4,75 [3,2; 5,8] p = 0,013	7,5 [5,8; 10,3] p < 0,001	8,9 [4,45; 11,0] p < 0,001

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Класс тяжести ЦП	Степень тяжести ОК	Показатель				
		NO ₃ ⁻ , мкМ/л	NO ₂ ⁻ , мкМ/л	SOD, Ед/мг	Cat, Ед/мг	GR, Ед/мг
В	Легкая (7)	16,45 [15,9; 23,5] p < 0,001	16,15 [13,2; 17,8] p < 0,001	4,35 [4,0; 5,6] p = 0,024	7,0 [5,2; 9,3] p < 0,001	9,65 [8,2; 14,2] p < 0,001
	Средняя (8)	14,5 [13,7; 19,0] p < 0,001	14,4 [10,1; 18,7] p < 0,001	4,1 [2,7; 4,9] p < 0,001	6,3 [4,1; 8,1] p < 0,001	14,8 [10,1; 19,9] p < 0,001
	Тяжелая (9)	12,05 [11,15; 18,5] p < 0,001	13,4 [11,4; 17,3] p < 0,001	4,05 [3,05; 5,15] p = 0,001	5,55 [3,2; 7,55] p < 0,001	17,7 [16,95; 22,55] p < 0,001
С	Без ОК (10)	11,6 [8,1; 12,1] p < 0,001	9,9 [6,9; 11,1] p < 0,001	3,9 [2,4; 4,0] p < 0,001	3,1 [2,8; 6,2] p < 0,001	20,3 [19,8; 24,1] p < 0,001
	Легкая (11)	6,65 [6,2; 10,3] p < 0,001	6,35 [5,55; 9,8] p < 0,001	2,25 [1,95; 3,55] p < 0,001	2,15 [1,85; 4,2] p < 0,001	22,2 [21,55; 28,2] p < 0,001
	Средняя (12)	4,2 [4,0; 8,2] p < 0,001	4,1 [3,3; 6,7] p < 0,001	1,45 [1,2; 3,1] p < 0,001	1,45 [1,2; 2,9] p < 0,001	25,8 [23,3; 30,3] p < 0,001
	Тяжелая (13)	5,8 [2,1; 6,9] p < 0,001	2,0 [1,2; 4,8] p < 0,001	0,7 [0,3; 1,6] p < 0,001	0,9 [0,5; 2,8] p < 0,001	32,1 [25,6; 33,3] p < 0,001

Примечание. Различия являются статистически значимыми по сравнению с показателями в группе практически здоровых лиц (подгруппа № 1) при p < 0,001.

Метаболизм нитратов и нитритов следует рассматривать совместно и можно считать последовательным, что объяснимо стадийностью превращений: NO₃⁻ → NO₂⁻ → NO [5, 6]. Из представленных в таблице данных видно, что динамика показателей нитрат-ионов, содержащихся в сыворотке крови, уменьшается в 5,6 раза по сравнению с показателями в подгруппе практически здоровых лиц: с 32,6 [19,35; 48,85] мкМ/л до 5,8 [2,1; 6,9] мкМ/л (p < 0,001) у пациентов с терминальной стадией ЦП, перенесших ОК тяжелой степени. Это обусловлено участием NO₃⁻ в реакциях с высокой концентрацией свободных радикалов, количество которых пропорционально степени тяжести ЦП и последствиям ОК. Опосредованное участие нитрат-иона в метаболизме с продуктами распада ПОЛ ведет к закономерному снижению концентрации азотистых кислых остатков вплоть до 2,0 [1,2; 4,8] мкМ/л (p < 0,001), что было установлено авторами в ходе исследования, т. е. по мере вовлеченности нитрата в реакции образуется меньшее количество нитрита и, как следствие, двухвалентного оксида азота, играющего роль мессенджера в сосудистой мышечной релаксации. Согласно стадийности пре-

вращений NO диффундирует в мышечные клетки сосудов и активирует гуанилатциклазу, вызывая релаксацию сосудистой стенки, тем самым влияя на продолжительность либо риск повторного возникновения ОК, что хорошо согласуется с информацией, полученной прежде R. Furchgott (1996) [20]. В свою очередь A. Dejam и соавторы (2007) указывают на то, что нитрит-ионы могут быть связаны с клеточной стенкой эритроцитов, при повреждении которой под действием ОС нарушается транспорт кислорода к органам и тканям, что еще больше ингибирует процессы гипоксемии [21]. Таким образом, низкие содержания нитратов и нитритов в сыворотке крови пациентов с ЦП и ОК обуславливают эндотелиальную дисфункцию и указывают на высокие концентрации суммарных окислителей, которые пропорциональны степени тяжести заболевания и определяют глубину (стадийность) проявлений ОС и его последствий, в том числе СПОН, что было неполно продемонстрировано в более ранних исследованиях авторов [4, 22].

Известно, что SOD циркулирует в периферической крови и связана с липопротеинами, в том числе клеточных стенок, предохраняя их

от действия ПОЛ, СРО, СМДДС [7]. Практически здоровые лица характеризовались высокими значениями SOD, которые были равны 6,85 [3,4; 8,55] Ед/мг, что указывало на отсутствие ОС и «антиоксидантное благополучие». Новые полученные нами данные свидетельствуют, что у пациентов с легкой степенью тяжести ЦП без ОК отмечается снижение SOD, которое отражает общее минимальное количество свободных радикалов, способных к нейтрализации, и указывает на «легкое» нарушение в состоянии АОС. Состоявшееся тяжелое кровотечение и увеличение степени тяжести ЦП ведет к выраженному снижению показателей SOD, равных 0,7 [0,3; 1,6] Ед/мг ($p < 0,001$), и, как указывают литературные данные, может существенно усугублять уже имеющиеся патологические процессы. Объясняется это динамическим механизмом окислительно-восстановительного контроля над высокими концентрациями, в первую очередь АФК и АФА, что обозначает глубину и разносторонность протекания патобиохимических реакций. Данный комплекс реакций вел к редукции и окислению липопротеинов, нарушению процессов ремоделирования клеточных мембран с одновременной инициацией ПОЛ, СРО, блеббинга, формированием ОС и СПОН, что объективно дополняет полученные ранее авторами данные [4, 22]. Отмечено, что низкая концентрация SOD в организме может являться предиктором ряда тяжелых патологических процессов на фоне ЦП и ОК [7].

Известно, что Cat участвует в окислении низкомолекулярных спиртов (этанола) и нитритов. Практически здоровые лица характеризовались высокими значениями Cat: 12,35 [8,3; 21,3] Ед/мг, что указывало на гомеостаз в органах и тканях и «антиоксидантное благополучие». У пациентов с ЦП был отмечен дисбаланс в концентрации Cat: общее содержание данного фермента снижалось за счет реакций нейтрализации с окислителями. Данный комплекс патобиохимических реакций указывал на слабую возможность детоксикации этилового спирта у пациентов с ЦП. Это ускоряло дальнейшую прогрессию фиброза в цирроз при систематическом употреблении спиртных напитков. Наличие ОК у пациентов с ЦП приводило к более низким значениям Cat и могло существенно усугублять уже имеющиеся патологические процессы: снизить метаболизм H_2O_2 , которая в высоких концентрациях проявляет токсический эффект, а в низких концентрациях – модулирует некоторые физиологические процессы, такие как передача сигналов при пролиферации клеток, апоптоз, углеводный обмен и активация тромбоцитов, участвующих в системе гемостаза, что повышает риск повторного возникновения ОК [8]. У пациентов с терминальной стадией ЦП и

критическим дефицитом ОЦК концентрация Cat составляла 0,9 [0,5; 2,8] Ед/мг ($p < 0,001$), отмечалось накопление продуктов метаболизма и ограниченная возможность их утилизации. Данное состояние характеризовалось выраженным ОС, который многократно повышал риск возникновения СПОН либо его пролонгацию. Новые полученные нами данные прямо указывают на патологическую активность совокупности окислителей: высокие концентрации АФК, АФГ, АФА, АФС вовлекаются в многостадийные механизмы ПОЛ, СРО, что в конечном итоге приводит к нарушению функциональности клеточных мембран посредством механизмов блеббинга. С другой стороны, низкие концентрации Cat, коррелирующие со степенью тяжести заболевания, не могут должным образом окислить нитрит-ионы до нитратов, что создает очередной порочный круг, требующий целенаправленной патогенетической терапии.

Известно, что GR является флавопротеином и относится к важным ферментам в метаболизме ключевого антиоксиданта GSH. M. Brzozowa-Zasada (2024) указывает, что в системе GSH-глуторедоксин GR катализирует восстановление GSSG до его сульфгидрильной формы — GSH, тем самым пополняя его внутриклеточный эндогенный пул [23]. Так, здоровые лица характеризовались минимальными концентрациями GR в плазме крови: 1,2 [0,55; 2,0] Ед/мг, что указывает на отсутствие надобности рециклинга GSSG в GSH. Внутриклеточный гомеостаз характеризовался «антиоксидантным благополучием». У пациентов с ЦП отмечено незначительное увеличение концентрации GR, что может быть объяснимо компенсаторно-приспособительным механизмом на нужды «нейтрализации» оксидантов GSH и постепенное начало формирования ОС. Крайне высокой концентрации GR достигла группа пациентов с тяжелой степенью тяжести ЦП и ОК, значение которой равнялось 32,1 [25,6; 33,3] Ед/мг ($p < 0,001$), что является окислительно-восстановительной коадаптацией и в совокупности с интерпретацией описанных выше показателей, корреляцией их с клинической картиной пациентов указывает на формирование ОС и его морфологических проявлений СМДДС: блеббинга клеточных стенок. Это объективно и разностороннее дополняет результаты проведенного ранее исследования авторов [22]. Полученные нами новые данные указывают на высокую активность окислителей в реакциях разрушения фосфобилипидного слоя клеточных мембран, что характеризуется ПОЛ и последующим нарушением функции (лизисом) клеточных структур.

Таким образом, биохимическое исследование содержания NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR в сыво-

ротке крови пациентов с ЦП и ОК может являться индикатором, указывающим на стадийность каскада патобиохимических реакций и глубины их протекания, следствием чего является ОС и его закономерные проявления: СПОН, ПОЛ, СРО, СМДДС — ферроптоз, нетоз, блеббинг. Полученные в ходе исследования данные коррелируют со степенью тяжести общего заболевания и разносторонне дополняют предыдущие исследования авторов по состоянию антиоксидантного благополучия у данной категории пациентов [4, 22].

Выводы

1. Определение некоторых показателей антиоксидантного статуса: нитрат- и нитрит-ионов, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы у пациентов с ЦП и ОК позволяет дать разностороннюю и объективную характеристику «глубине» протекания патофизиологических процессов при окислительном стрессе.

2. Степень тяжести ЦП, ОК обуславливает снижение промежуточных метаболитов патобиохимических реакций, таких как нитрат- и нитрит-ионы, супероксиддисмутаза, каталаза, повышение концентрации глутатионредуктазы, что объяснимо окислительно-восстановительной адаптацией в ответ на патологическую активность свободно радикального окисления, перекисного окисления липидов, системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, что суммарно проявляется окислительным стрессом и полиорганной дисфункцией.

3. Интерпретация формирующего единства критериев антиоксидантного благополучия: нитрат- и нитрит-ионов, супероксиддисмутаза, каталазы и глутатионредуктазы — у пациентов с ЦП и ОК до лечения может послужить основанием для разработки мер по патогенетически обоснованному лечению данной категории пациентов.

Список литературы / References

- Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3264. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25063264>
- Mohideen K, Jeddy N, Krithika C, Faizee SH, Dhungel S, Ghosh S. Assessment of glutathione peroxidase enzyme response and total antioxidant status in oral cancer - Systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(8):e1842. DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1842>
- Wu M, Zhao A, Yan X, Gao H, Zhang C, Liu X, et al. Hepatic AMPK signaling dynamic activation in response to REDOX balance are sentinel biomarkers of exercise and antioxidant intervention to improve blood glucose control. *Elife*. 2022;11:e79939. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.79939>
- Евseenko Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В. Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе: стратегии коррекции «Обзор литературы». *Хирургия. Восточная Европа*. 2023;12(2):186-193. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2023-tom-12-n-2-2>
- Evseenko DA, Dundarov ZA, Chueshova NV. Pathophysiologic aspects of free-radical mechanisms in hepatic tissue in cirrhosis: strategies of correction "Literature review". *Surg. Eastern Europe*. 2023;12(2):186-193. [date of access 2024 May 27]. Available from: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2023-tom-12-n-2-2> (In Russ.).
- Гусейнов Т.М., Джафарова С.А., Джафар Н.Ш. Биологические свойства нитрита и оксида азота. *Биомедицина*. 2022;20(1):24-30.
- Huseynov TM, Jafarova SA, Jafar NS. Biological properties of nitrite and nitric oxide. *Biomedicine*. 2022;20(1):24-30. (In Russ.).
- Ma L, Hu L, Feng X, Wang S. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging and disease*. 2018;9(5):938-945. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>
- Damiano S, Sozio C, La Rosa G, Guida B., Faraoniet R, Santillo M, et al. Metabolism Regulation and Redox State: Insight into the Role of Superoxide Dismutase 1. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6606. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186606>
- Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:9613090. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Journal Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:27-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
- Silvestrini A, Meucci E, Ricerca BM, Mancini A. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10978. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
- Morén C, deSouza RM, Giraldo DM, Uff C. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169328>
- Zhang J, Lu X, Wu R, Ni H, Xu L, Wu W, et al. Associations between composite dietary antioxidant index and estimated 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among U.S. adults. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10:1214875. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1214875>
- Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob SV, Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep;7(5):373-384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.01.004>
- Cassier-Chauvat C, Marceau F, Farci S, Ouchane S, Chauvat F. The Glutathione System: A Journey from Cyanobacteria to Higher Eukaryotes. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6):1199. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12061199>
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;6:15-18.
- Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in blood serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005;6:15-18. (In Russ.).
- Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов. *Лабораторное дело*. 1989;(4):19-21.
- Yusupova LB. On increasing the accuracy of determination of erythrocyte glutathione reductase activity. *Laboratornoe delo*. 1989;(4):19-21. (In Russ.).
- Королук М.А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;(4):44-47.

Korolyuk MA. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988;(4):44-47. (In Russ.).

18. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы. *Биомедицинская химия*. 2013;59(4);399-410. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2013-59-4-399/>

Sirota TV. Use of nitroblue tetrazolium in the reaction of adrenaline autoxidation for determination of superoxide dismutase activity. *Biomedical Chemistry*. 2013;59(4);399-410. [date of access 2024 May 27]. Available from: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2013-59-4-399/> (In Russ.).

19. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;(4):36-40.

Rebrova OY. Description of statistical analysis of data in original articles. Typical errors. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2011;(4):36-40. (In Russ.).

20. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*. 1996;276(14):1186-1188.

21. Dejam A, Hunter CJ, Tremonti C. et al. Nitrite infusion in humans and nonhuman primates: endocrine effects, pharmacokinetics, and tolerance formation. *Circulation*. 2007;116(16):1821-1831.

DOI: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.712133>

22. Евсеевко Д.А., Дундаров З.А., Надыров Э.А. Блеббинг клеточной стенки лимфоцитов пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. *Хирургия. Восточная Европа*. 2020;(9)3;237-249. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2>

Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA. Blebbing of cell wall of lymphocytes of patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;(9)3;237-249. [date of access 2024 May 27]. Available from: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2> (In Russ.).

23. Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Bajdak-Rusinek K, Michalski M, Klymenko O, Matysiak N, et al. Glutathione Reductase Expression and Its Prognostic Significance in Colon Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1097.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021097>

Информация об авторах / Information about the authors

Евсеевко Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Дундаров Залимхан Анварбекович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: surgery_2@gsmu.by

Чуешова Наталья Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

e-mail: natalya-chueshova@tut.by

Щемелев Владислав Михайлович, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-0965>

e-mail: Schemelev_vlad@mail.ru

Щурова Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6985-2868>

e-mail: shube-lena@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Zalimhan A. Dundarov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: surgery_2@gsmu.by

Natalya V. Chueshova, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

e-mail: natalya-chueshova@tut.by

Vladislav M. Schemelev, Researcher at the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-0965>

e-mail: Schemelev_vlad@mail.ru

Elena A. Shchurova, Researcher at the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6985-2868>

e-mail: shube-lena@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Евсеевко Дмитрий Александрович

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024