

КАРБОНИЛИРОВАННЫЕ  
БЕЛКИ - РАННИЕ  
ПРЕДИКТОРЫ ОПП, ОСН И  
СИСТЕМНОГО  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ  
ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ.

Филипповская Ж.С., Забелина Т.С.,  
Гребенчиков О.А., Зиновкин Р.А., Лихванцев В.  
В.



# Работа выполнена на базе

- *ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского*
- *НИИ физико-химической биологии МГУ им. М.В. Ломоносова*

# Окислительный стресс

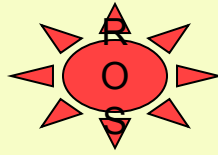
- Под окислительным стрессом обычно понимают совокупность событий, приводящих к высокому уровню содержания активных форм кислорода (АФК) в организме.

- Barzegar Amiri Olia, Schiesser C. H. and M. K. Taylor. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2014. - Vol. 12 – P. 6757-6766.

# Окислительный стресс

- В настоящее время окислительный стресс рассматривается как одна из основных причин возникновения осложнений послеоперационного периода.
- Ng C.S., Wan S. “Limiting inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pharmaceutical strategies //Current Opinion in Pharmacology,. – 2012. - Vol.12, № 2. - P.155–159
- Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G. D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // British Journal of Pharmacology . – 2008. - Vol. 53, №1. - P. 21–33. .

Гипоксия / реоксигенация



Активация  
эндогенных  
антиоксидантных  
систем

Митоптоз

Некроз

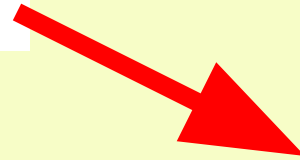
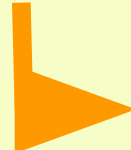
Апоптоз

Системное  
воспаление

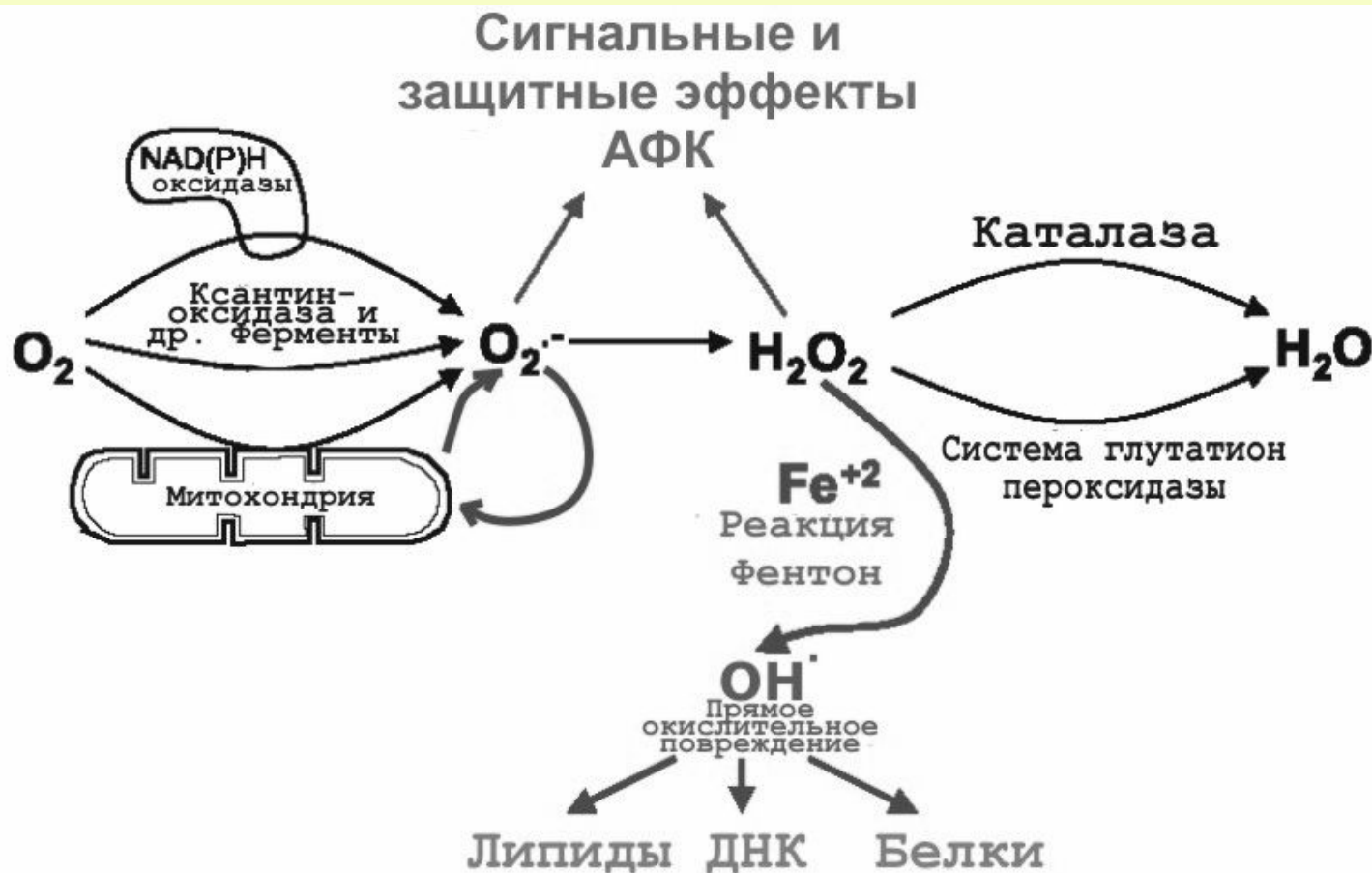
Стрессоустойчивость

Дегенерация  
ткани

Смерть организма



# Механизм цитотоксического эффекта АФК.



# Карбонилирование белков

- Карбонилирование белков – реакции присоединения карбонильной группы (C=O) к аминокислотным остаткам белков.
- Карбонилирование белков происходит в результате окислительного стресса и приводит к их необратимому функциональному и структурному повреждению.



# Образование белковых карбонилов

- Активные формы кислорода (АФК) могут непосредственно окислять аминокислотные остатки лизина, аргинина, пролина и треонина.
- Продукты окисления полиненасыщенных жирных кислот (PUFA) также могут модифицировать белки, образуя белковые карбонилы.

**PUFA**

*PRX,*  
*GPX*

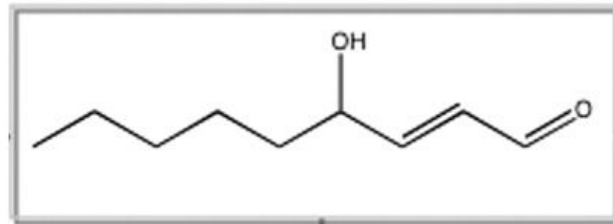


*ROS*

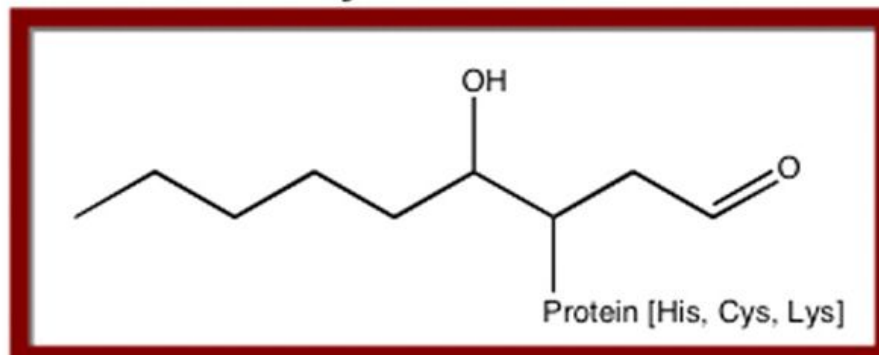
**PUFA-OOH**



**4-HNE**



***Carbonylation of Proteins***



Journal of Biological  
Chemistry, 283, 218  
**37-21841.**

# Карбонилирование белков

- Умеренно карбонилированные белки подвергаются деградации протеасомой.
- Значительно карбонилированные белки образуют агрегаты, которые не могут быть уничтожены протеазами и приводят к повреждению клеток и тканей.

# ГИПОТЕЗА

- Мы предположили что степень выраженности окислительного стресса связана с возникновением органной дисфункции у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде.

- В исследование было включено 67 кардиохирургических пациентов
- У всех пациентов определялся уровень карбонилированных белков на 4-х этапах
- карбонилы I - уровень карбонилированных белков после индукции анестезии,
- карбонилы II - уровень карбонилированных белков после окончания операции,
- карбонилы III - уровень карбонилированных белков через 24 после окончания операции,
- карбонилы IV - уровень карбонилированных белков через 72 часа после окончания операции

# Характеристика групп

|             | Всего      | Клапанная хирургия | АКШ без ИК | АКШ+ИК   | p<br>(поправка Бонферрони) |
|-------------|------------|--------------------|------------|----------|----------------------------|
| n           | 67         | 17                 | 21         | 29       |                            |
| Пол, М      | 58 (86,5%) | 13 (68%)           | 16 (80%)   | 16 (80%) | <0,017                     |
| ФВ, %       | 60±10      | 67±8               | 60±9       | 60±9     | <0,017                     |
| Возраст (г) | 60±9       | 53±11              | 62±9       | 61±10    | 0,0167                     |
| Время ИК    | 112±30     | 115±30             | --         | 110±20   | <0,017                     |

# Критерий ССВО

Два или более:

- ✓ Температура тела ниже  $36^{\circ}\text{C}$  или выше  $38^{\circ}\text{C}$
- ✓ Частота сердечных сокращений более 90 в минуту
- ✓ Одышка с ЧДД более 20 в минуту; или парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови ниже 32 mmHg
- ✓ Число лейкоцитов менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  или более  $12 \times 10^9/\text{л}$ ; или наличие более 10% незрелых нейтрофилов
- ✓ Высокий показатель прокальцитонина

# Острое повреждение почек (ОПП)

- ✓ Стадия «R» - Risc по шкале RIFLE
- ✓ Повышение креатинина плазмы более 50% от исходных значений



# Острая сердечная недостаточность

Определена как потребность в инфузии инотропных препаратов (адреналин, добутамин) в дозе, эквивалентной 5 мкг/кг\*мин добумина или более, на протяжении не менее 6 часов после операции.

Шкала вазопрессорно-инотропной поддержки считали по формуле IS: Добутамин

(мкг/кг\*мин)+Допамин

(мкг/кг\*мин)+100×Адреналин(мкг/кг\*мин).

# Частота развития послеоперационных осложнений

- Системная воспалительная реакция

- I. Операции на клапанах - 71%

- II. АКШ с ИК - 48%

- III. АКШ без ИК - 45%

- Острое почечное повреждение

- I. Операции на клапанах - 47%

- II. АКШ с ИК - 32%

- III. АКШ без ИК - 24%

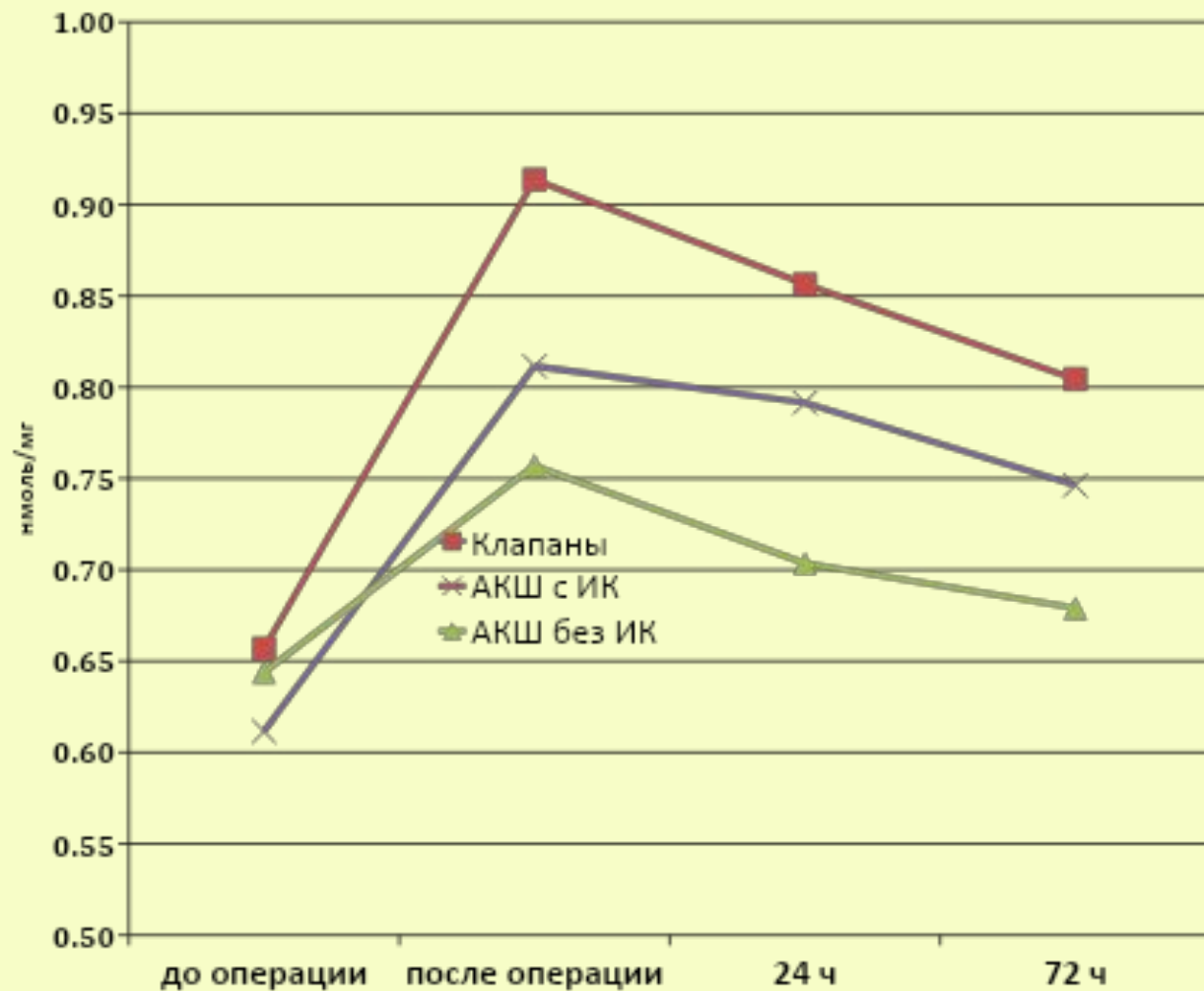
- Острая сердечная недостаточность

- I. Операции на клапанах - 65%

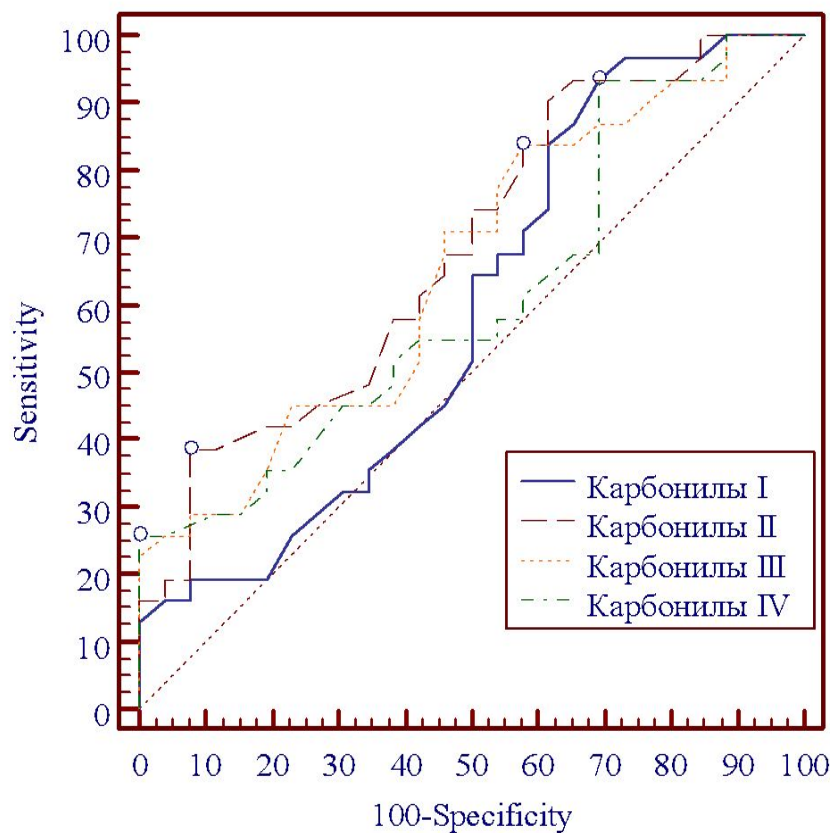
- II. АКШ с ИК - 52%

- III. АКШ без ИК - 24%

# Динамика уровня карбонилированных белков в периоперационном периоде

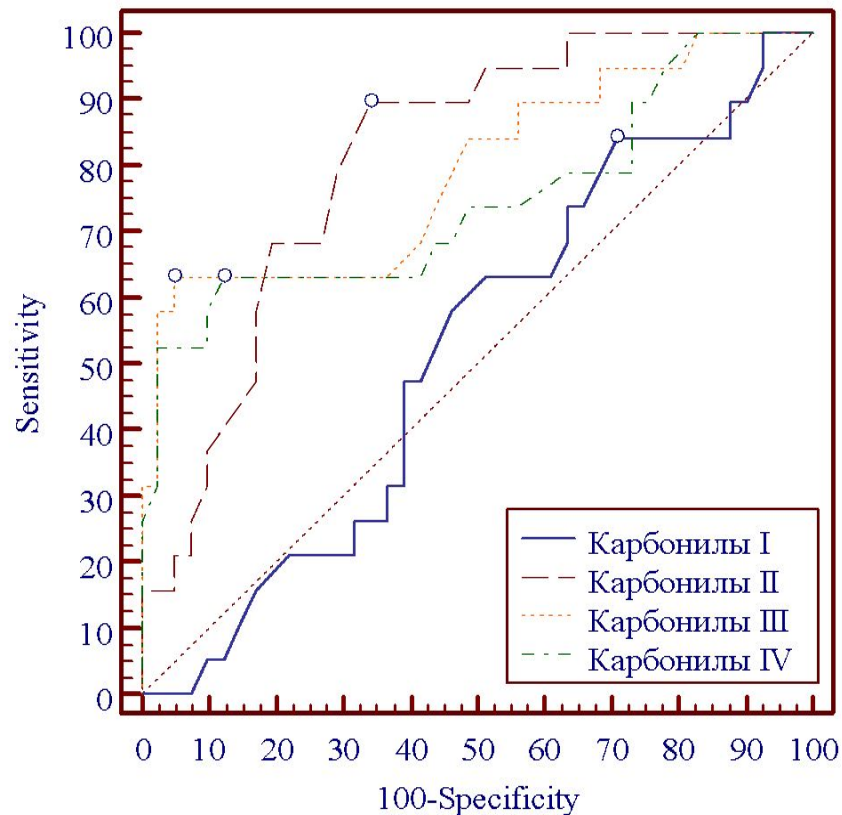


# ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



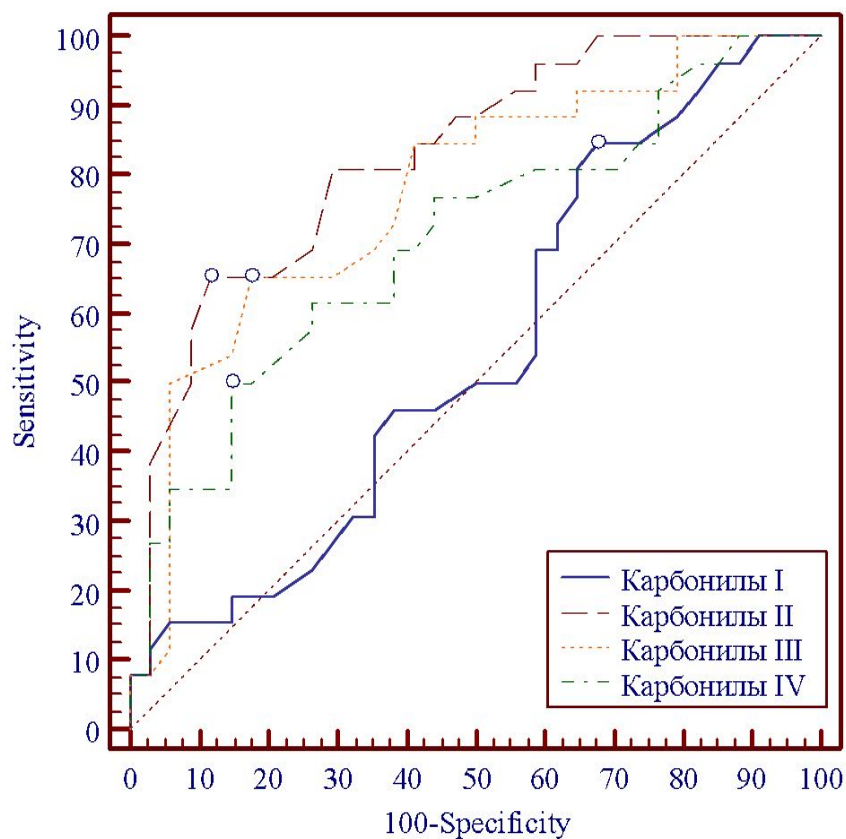
|                                 | <b>AUC</b> |
|---------------------------------|------------|
| <b>Карбонилы_</b><br><b>I</b>   | 0,591      |
| <b>Карбонилы_</b><br><b>II</b>  | 0,682      |
| <b>Карбонилы_</b><br><b>III</b> | 0,655      |
| <b>Карбонилы_</b><br><b>IV</b>  | 0,612      |

# ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



|                      | AUC          |
|----------------------|--------------|
| <b>Карбонилы_I</b>   | <b>0,519</b> |
| <b>Карбонилы_II</b>  | <b>0,81</b>  |
| <b>Карбонилы_III</b> | <b>0,791</b> |
| <b>Карбонилы_IV</b>  | <b>0,745</b> |

# ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СН

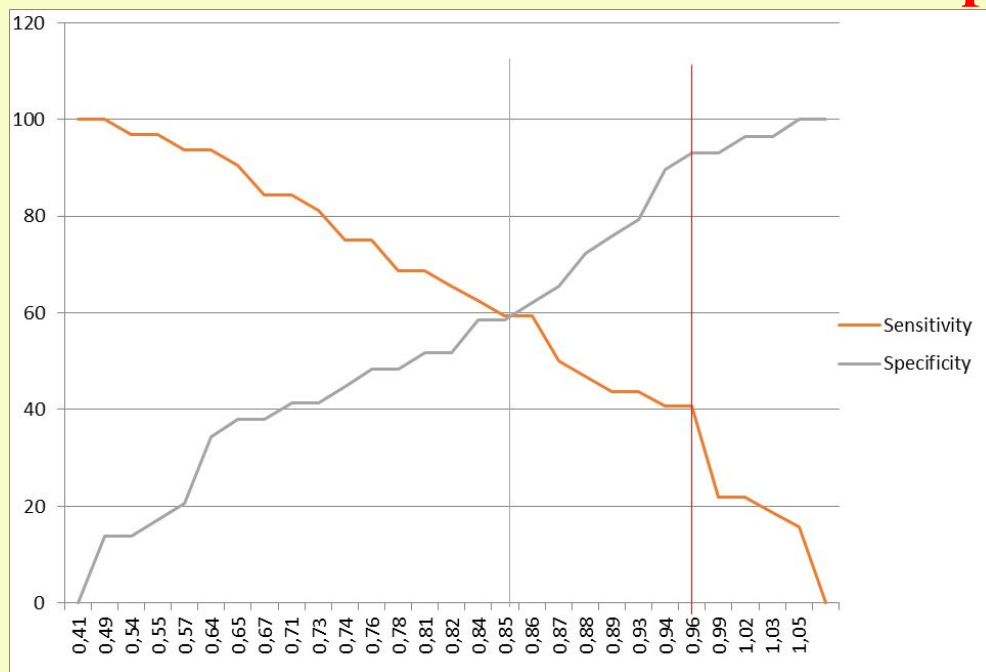


|               | AUC   |
|---------------|-------|
| Карбонилы_I   | 0,549 |
| Карбонилы_II  | 0,826 |
| Карбонилы_III | 0,775 |
| Карбонилы_IV  | 0,706 |

# «Точка баланса» (пороговое значение) между

## чувствительностью

и специфичностью при прогнозировании риска развития СВР по уровню карбониллов в плазме крови пациентов по окончании операции.



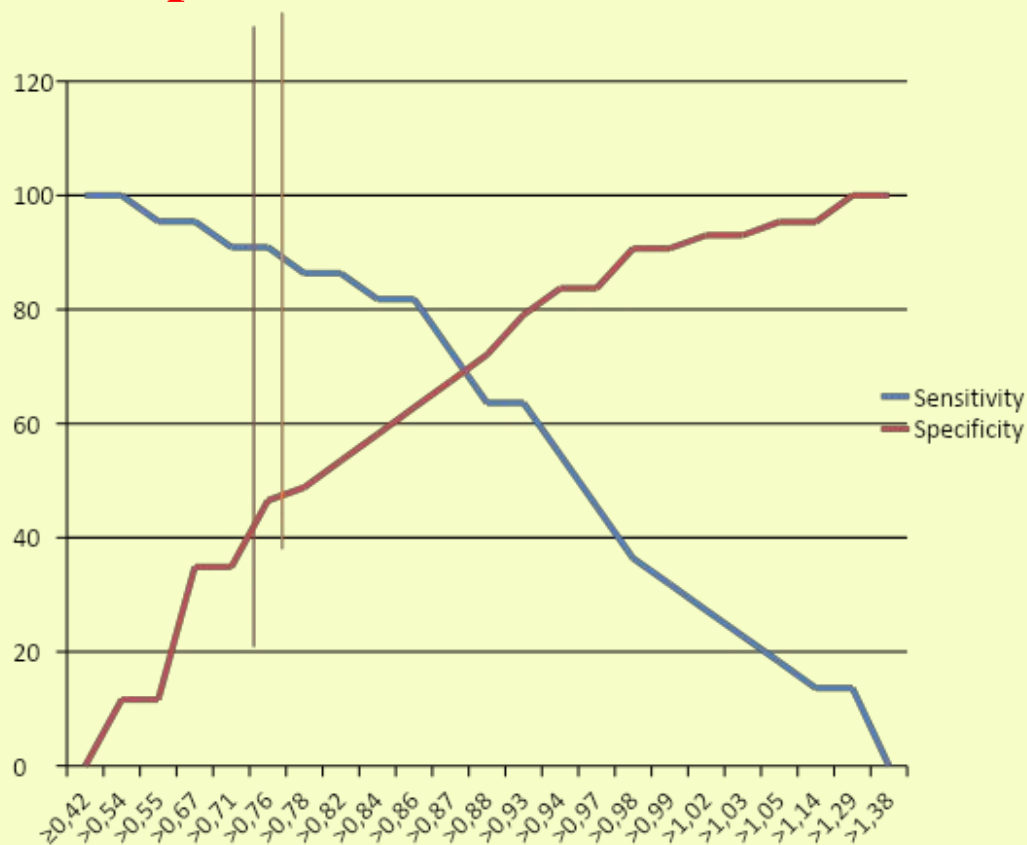
**Чувствительность 60%**

**Специфичность 59%**

**AUC 0,69**

**Точка CutOff >0,85 нмоль/мг**

**«Точка баланса» (пороговое значение) между чувствительностью и специфичностью при прогнозировании риска развития ОПП по уровню карбониллов (карбонилы II) в плазме крови пациентов по окончании операции.**



**Чувствительность 64%**

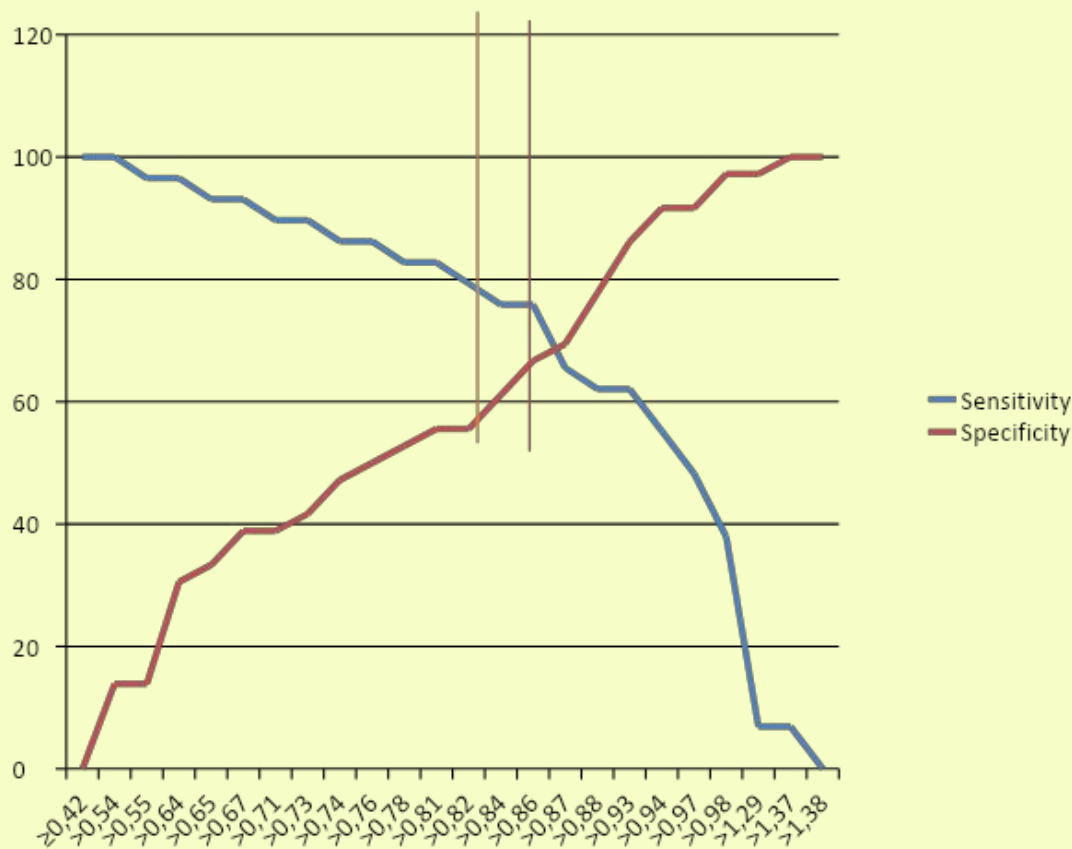
**Специфичность 72%**

**AUC 0,77**

**Точка CutOff >0,86**



**«Точка баланса» (пороговое значение) между чувствительностью и специфичностью при прогнозировании риска развития СН по уровню карбониллов (карбонилы II) в плазме крови пациентов по окончании операции.**



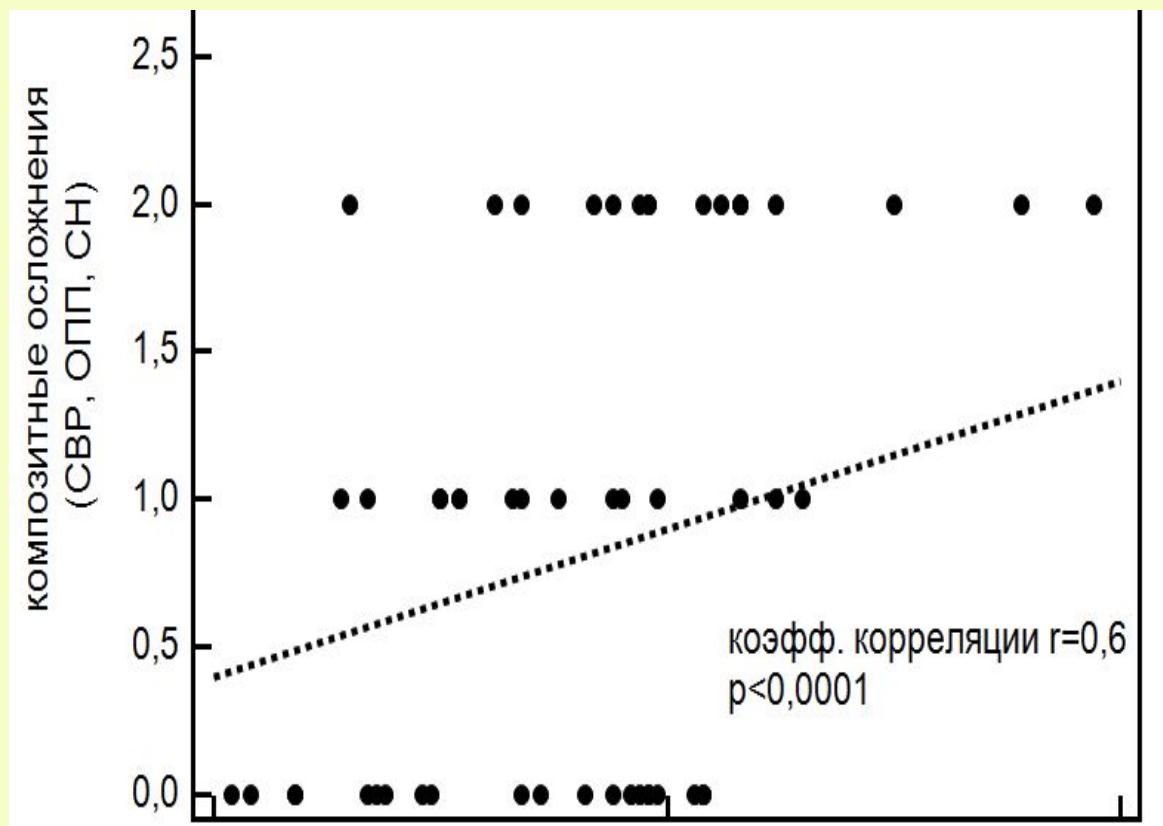
**Чувствительность 66%**

**Специфичность 69%**

**AUC 0,79**

**Точка CutOff >0,87**

# Оценка частоты композитных осложнений после кардиохирургических операций



# Результаты

- процессе проведения настоящего исследования установлена значимая корреляция выраженности ОС, оцениваемого по уровню карбонилированных пептидов в плазме крови, и композитной частоте развития п/о осложнений (СВР, ОПН и ОСН) в кардиохирургии. Таким образом, можно предположить, что ОС является одним из механизмов, ответственных за развитие изучаемых осложнений.

# Выводы

- В результате проведенного исследования впервые подтверждена важная роль оксидативного стресса в развитии СВР, ОПН и ОСН в клинике.

## Выводы

- Проведенное исследование имеет прямое практическое применение: уровень карбонилов в плазме крови в первый час после операций на сердце является хорошим предиктором развития СВР, ОПН и ОСН.



*Спасибо за внимание!*