

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

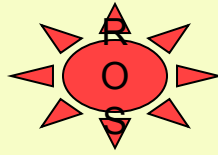
- Под окислительным стрессом обычно понимают совокупность событий, приводящих к высокому уровню содержания активных форм кислорода (АФК) в организме.

- 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

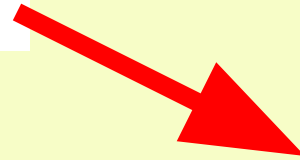
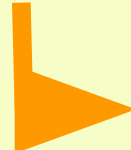
Апоптоз

Системное  
воспаление

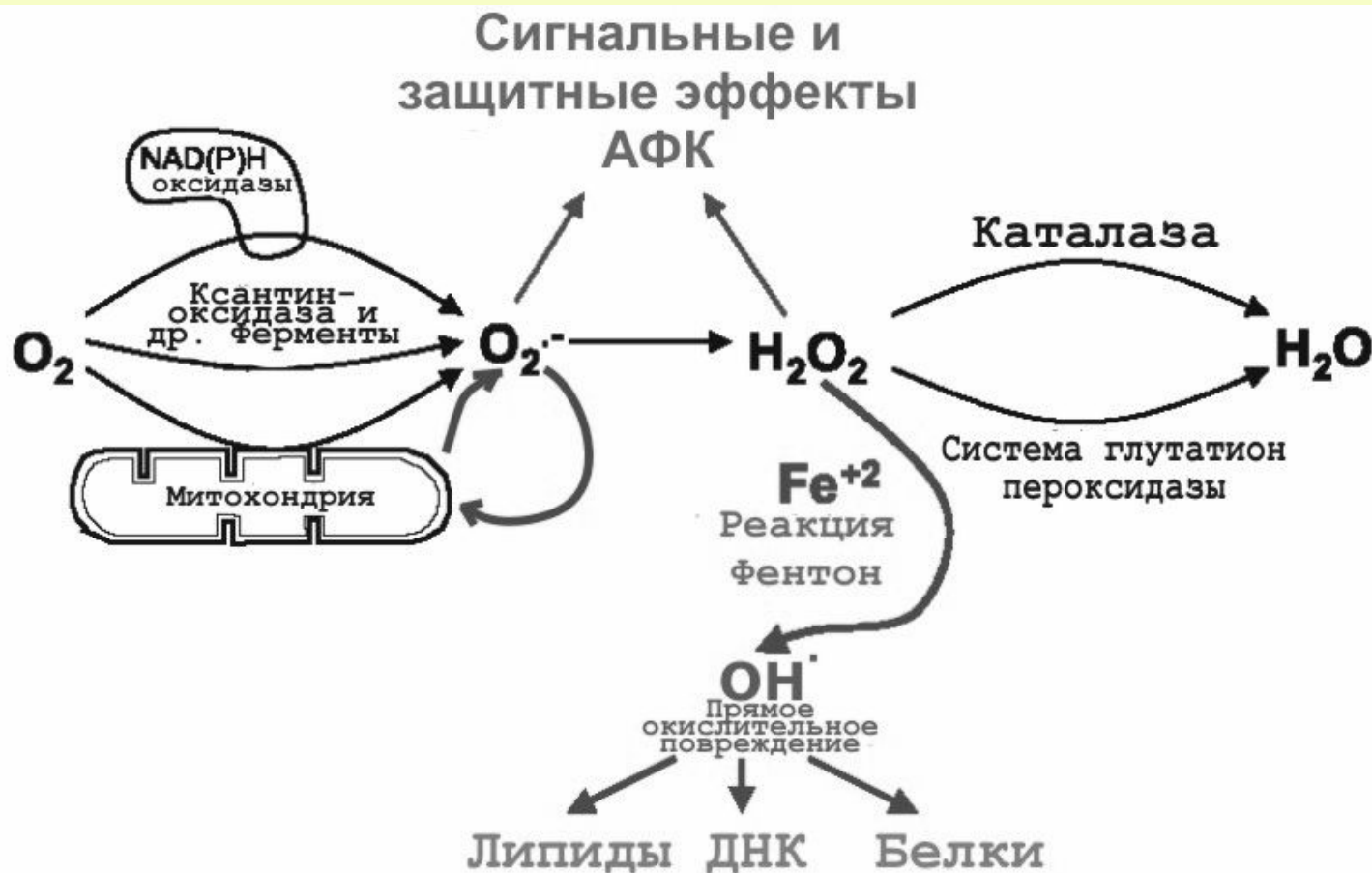
Стрессоустойчивость

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**

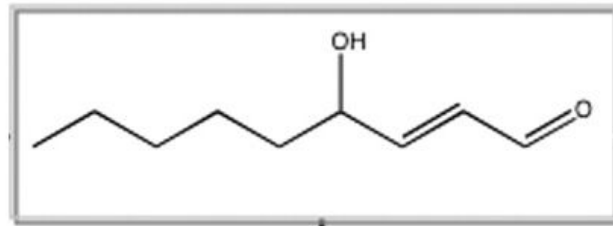
*PRX,*  
*GPX*



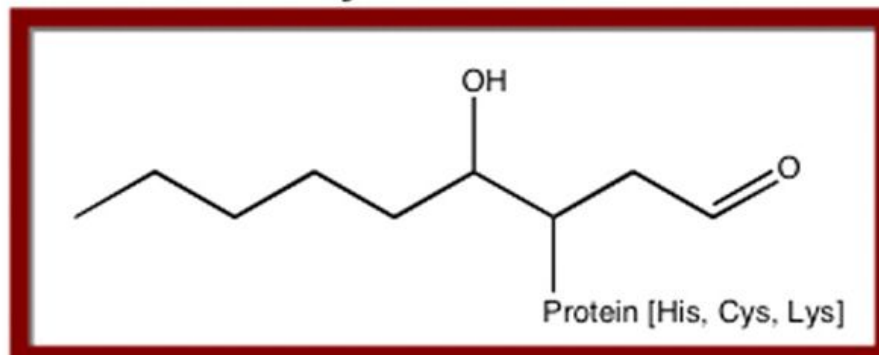
**PUFA-OOH**



**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 (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%

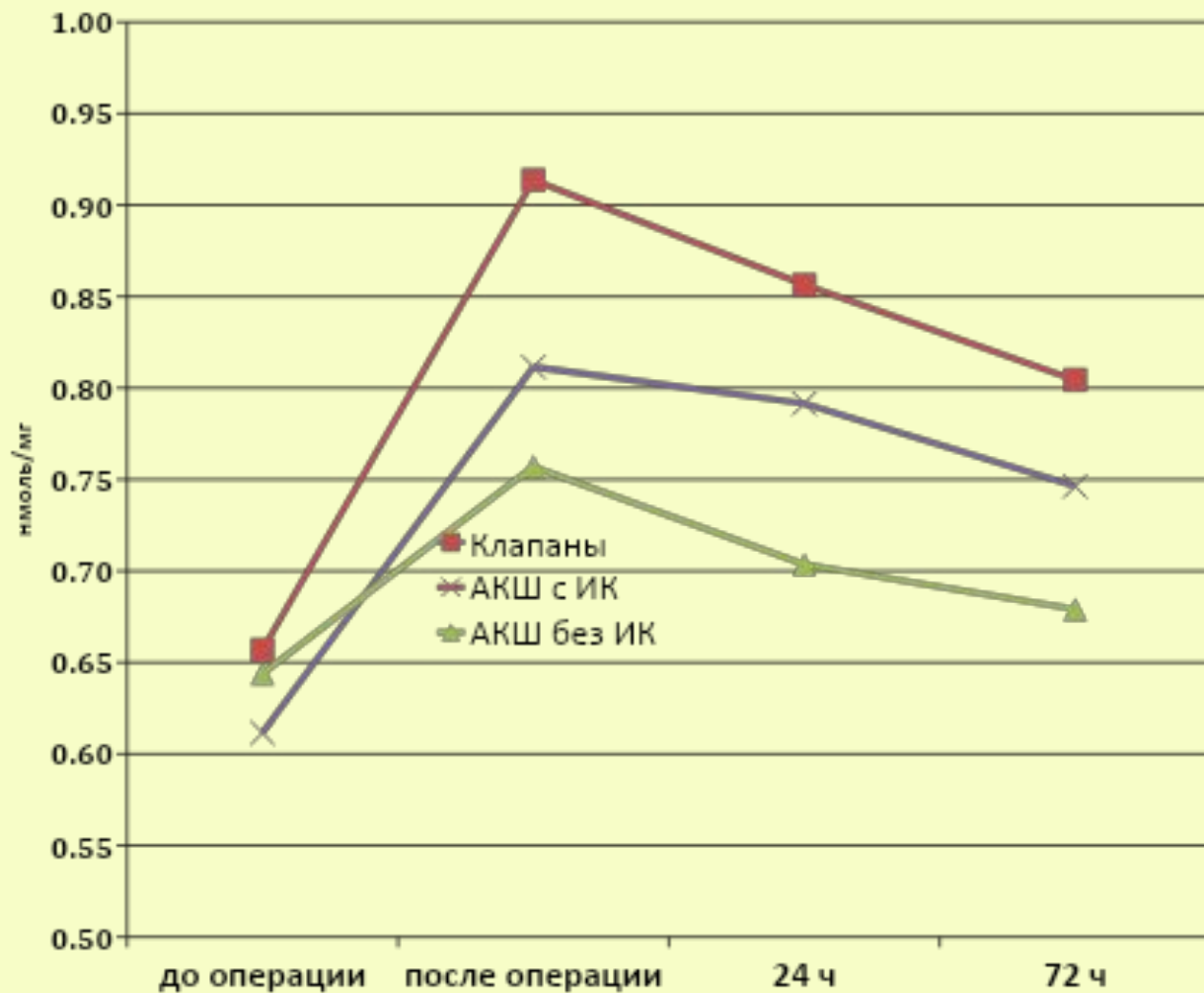
- Острая сердечная недостаточность

- I. Операции на клапанах – 65%

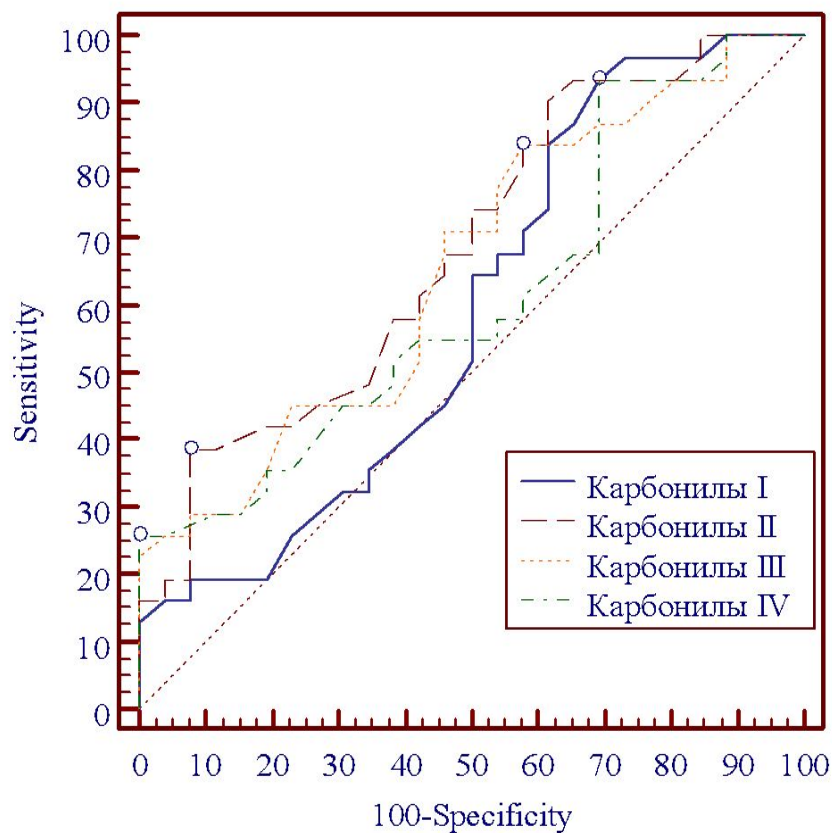
- II. АКШ с ИК – 52%

- III. АКШ без ИК – 24%

# Динамика уровня карбонилированных белков в периоперационном периоде

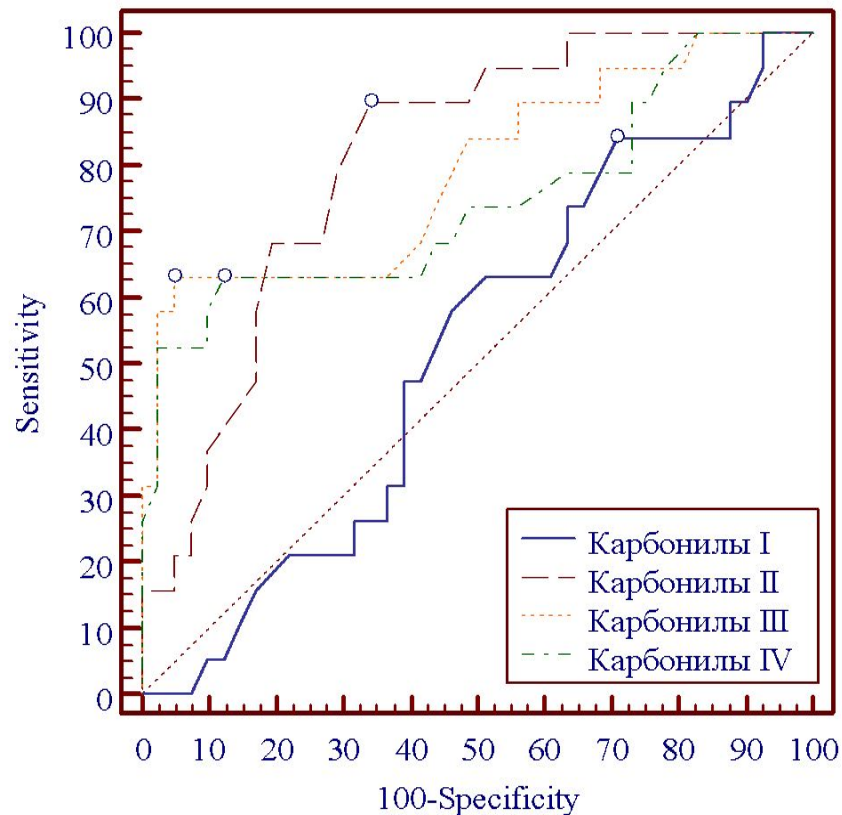


# ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



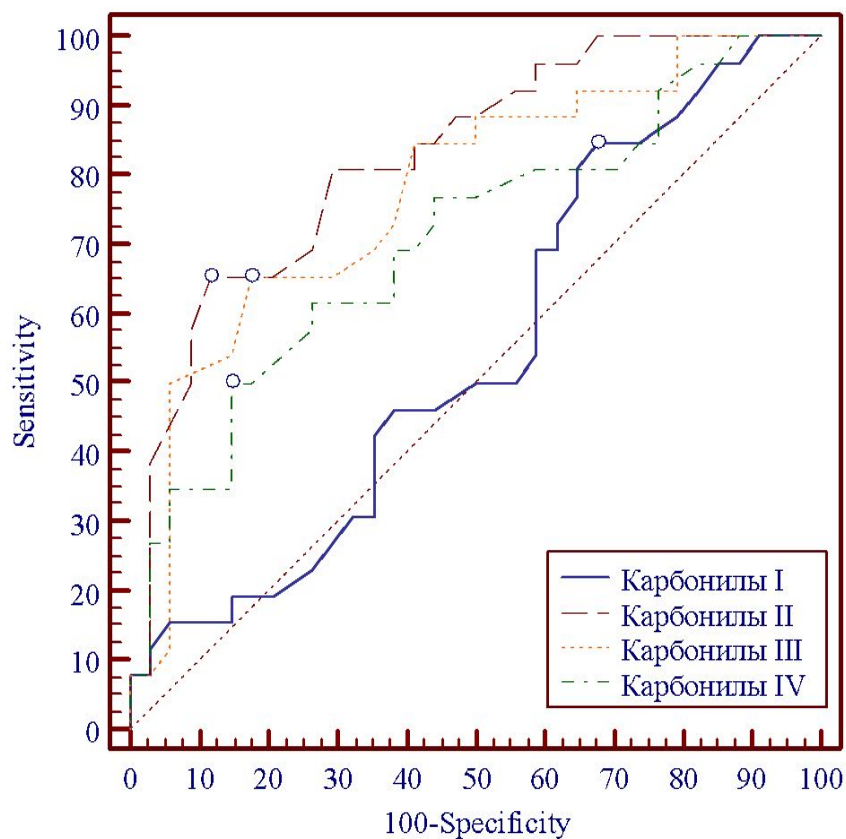
	<b>AUC</b>
<b>Карбонилы_</b> <b>I</b>	0,591
<b>Карбонилы_</b> <b>II</b>	0,682
<b>Карбонилы_</b> <b>III</b>	0,655
<b>Карбонилы_</b> <b>IV</b>	0,612

# ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



	<b>AUC</b>
<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

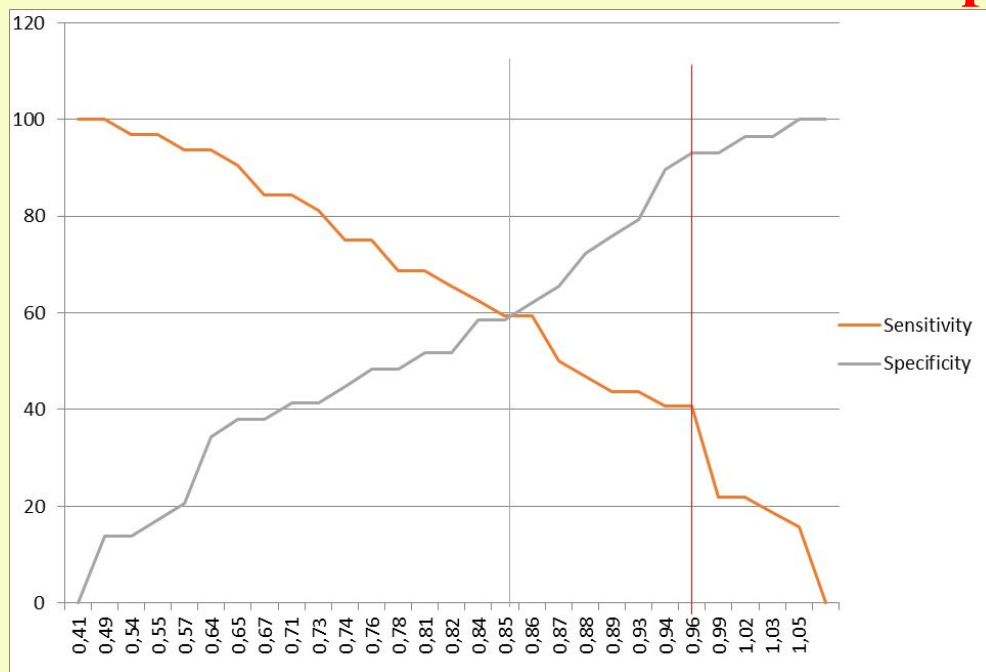


	AUC
Карбонилы_I	0,549
Карбонилы_II	0,826
Карбонилы_III	0,775
Карбонилы_IV	0,706

# «Точка баланса» (пороговое значение) между

## чувствительностью

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



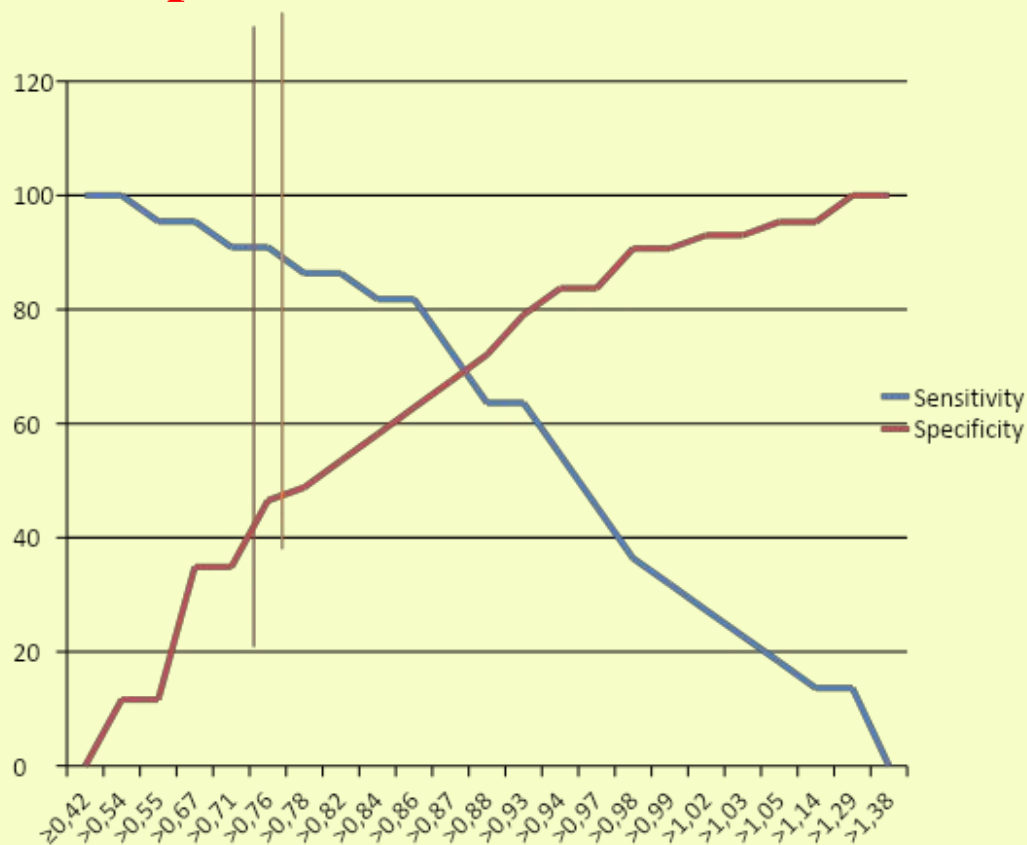
**Чувствительность 60%**

**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%**

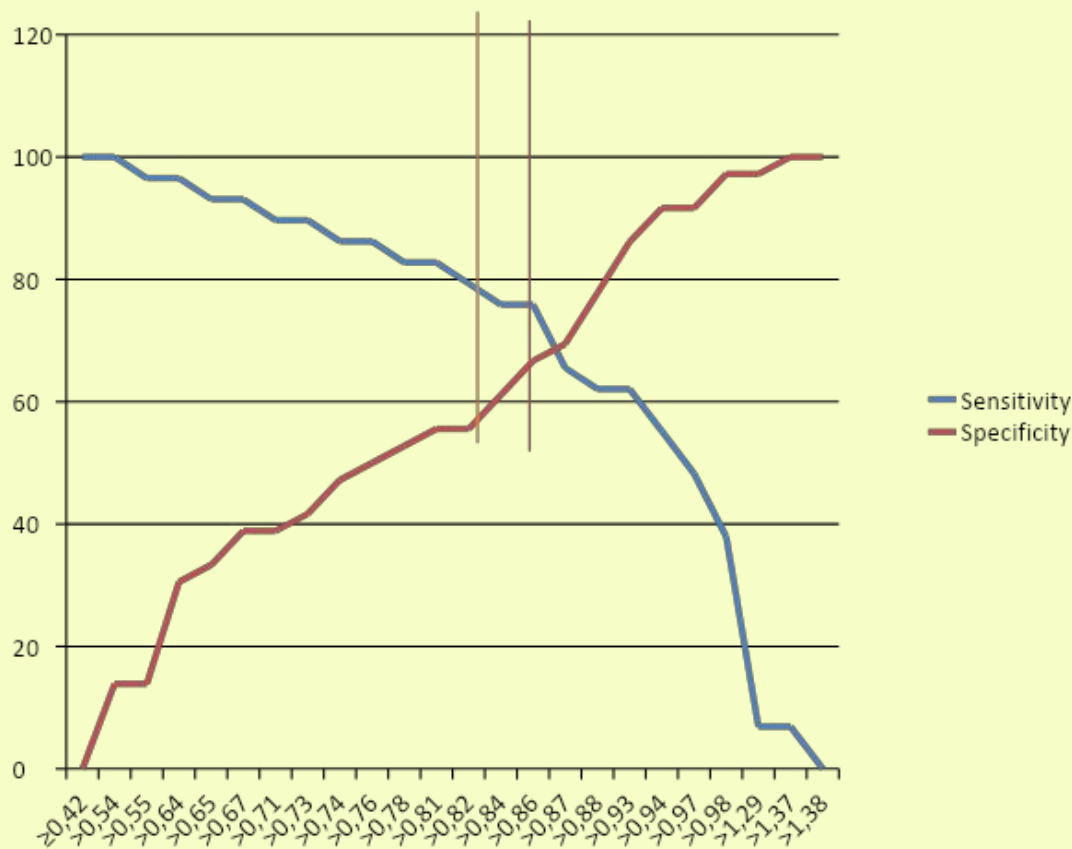
**Специфичность 72%**

**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.**



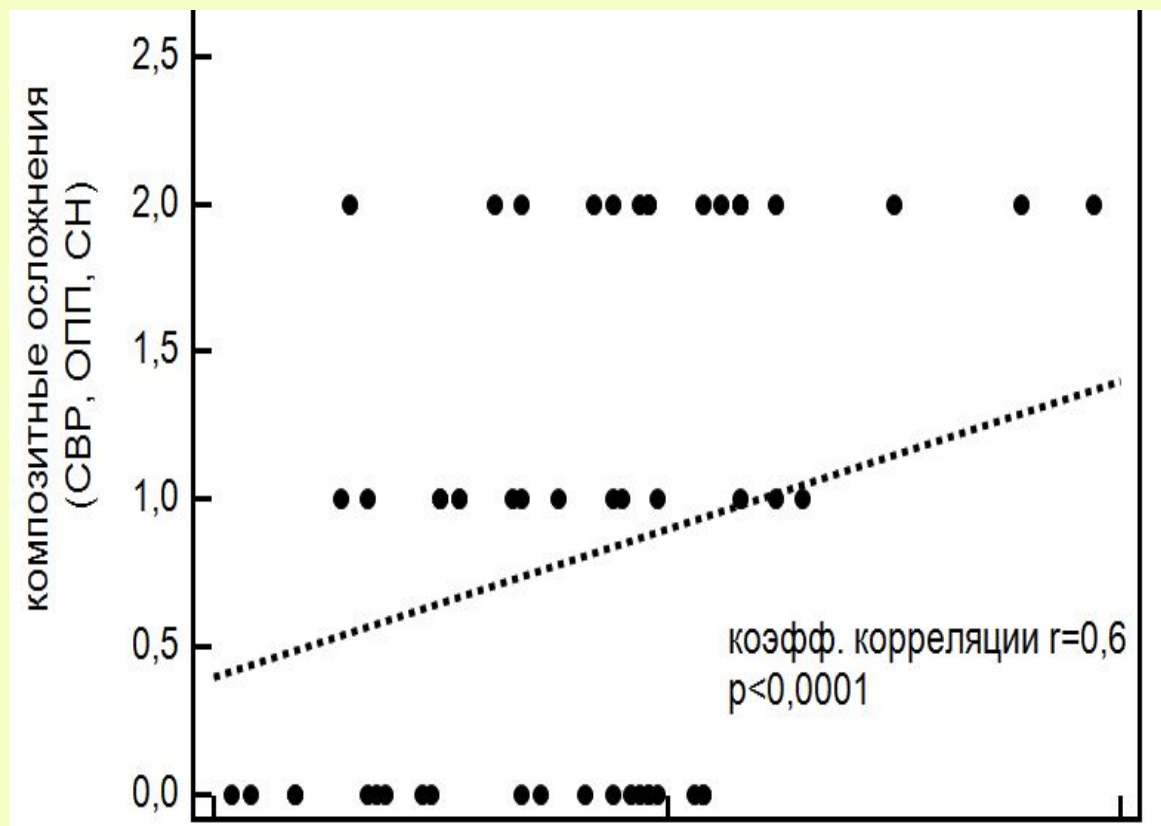
**Чувствительность 66%**

**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 комpositной 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!*