

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

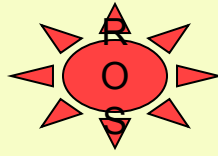
- Под окислительным стрессом обычно понимают совокупность событий, приводящих к высокому уровню содержания активных форм кислорода (АФК) в организме.

- 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

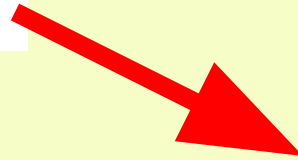
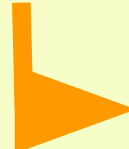
Апоптоз

Системное
воспаление

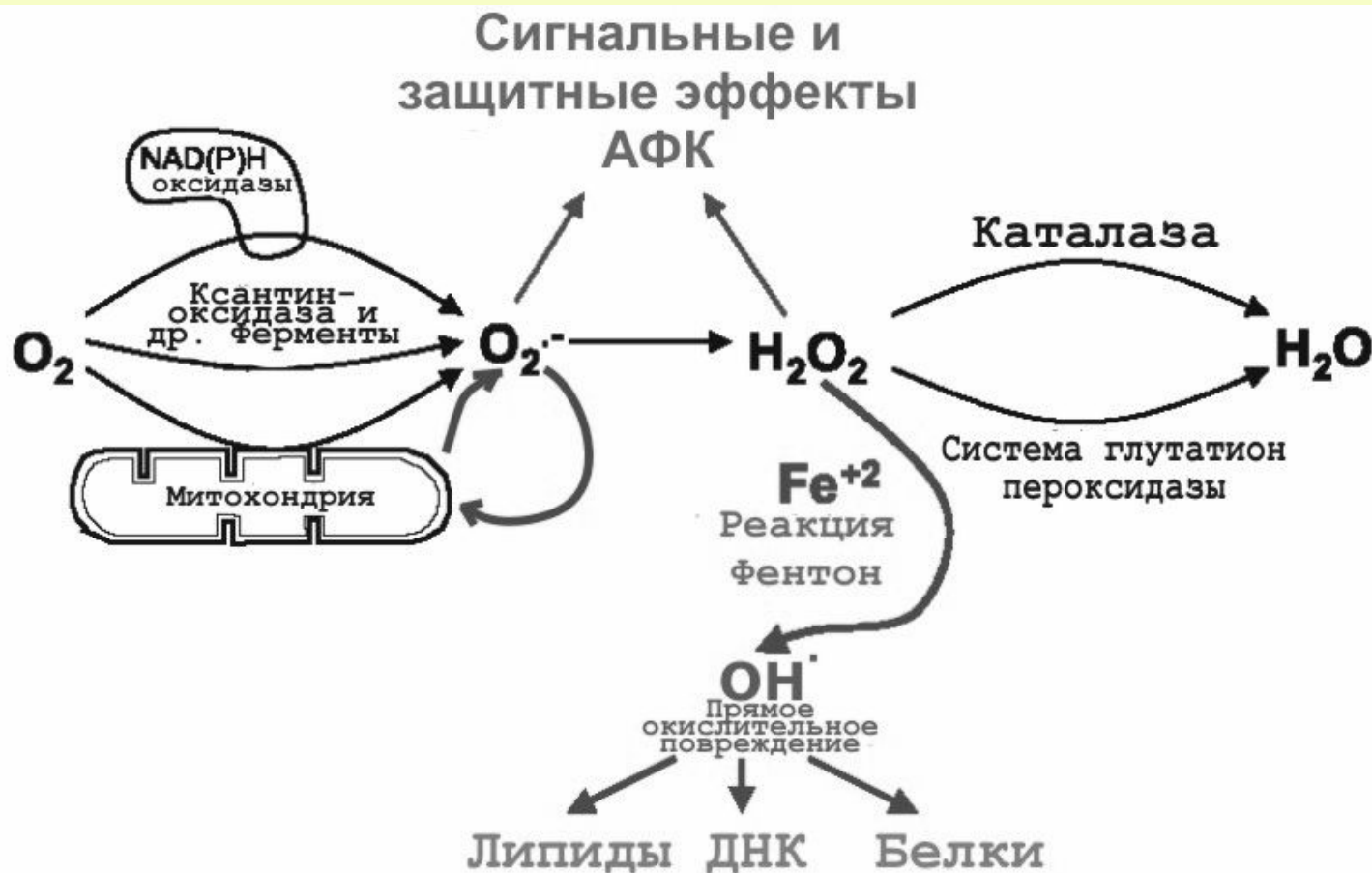
Стрессоустойчивость

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



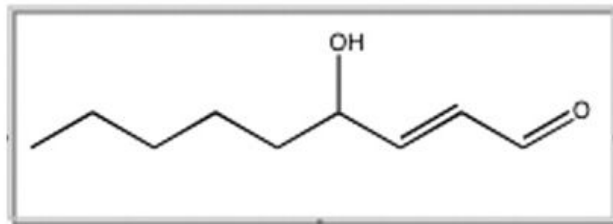
ROS



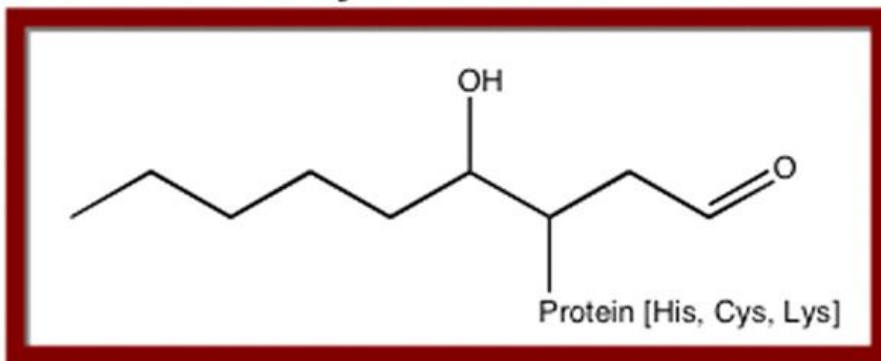
PUFA-OOH



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 (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°C или выше 38°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%

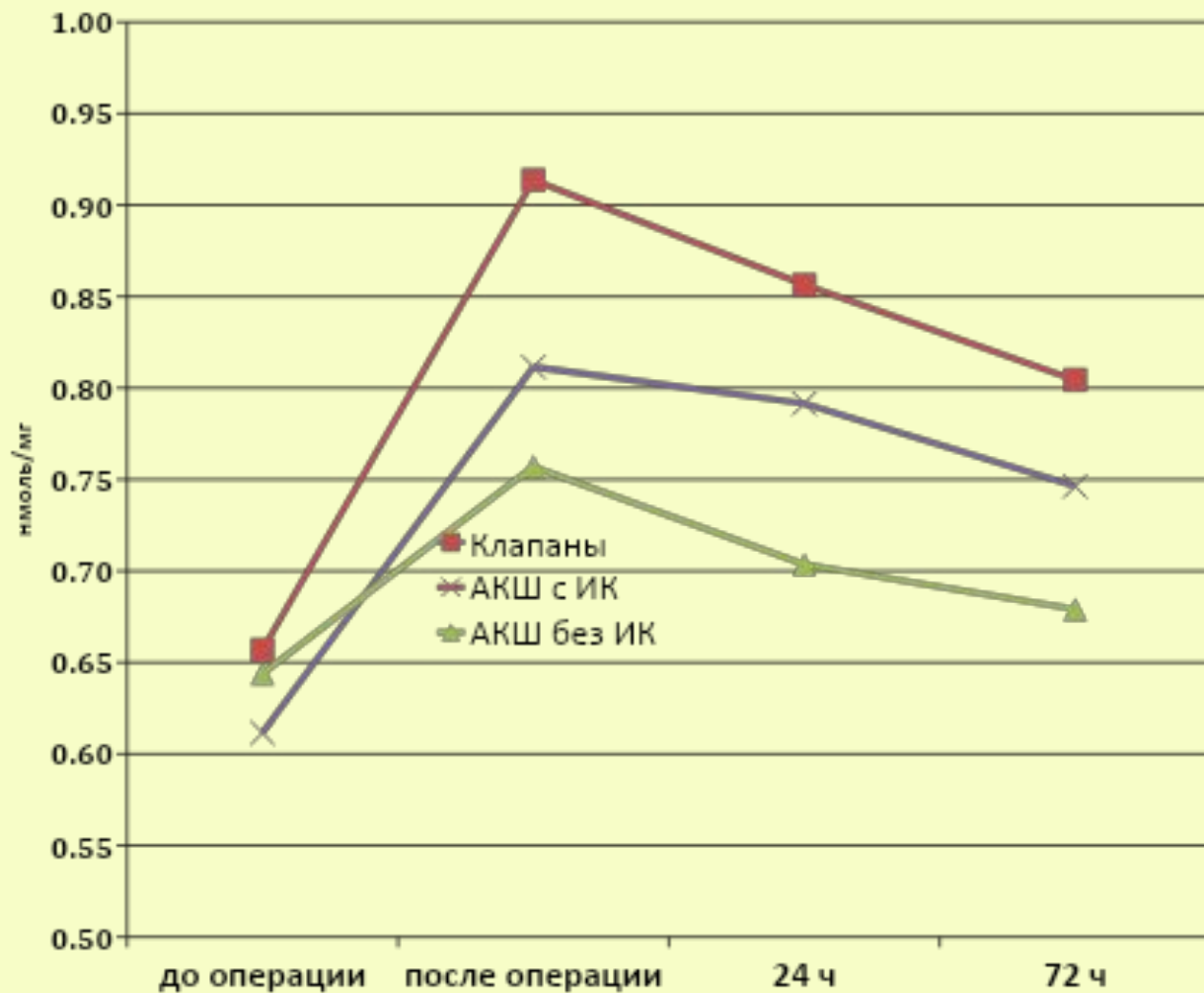
- Острая сердечная недостаточность

- I. Операции на клапанах – 65%

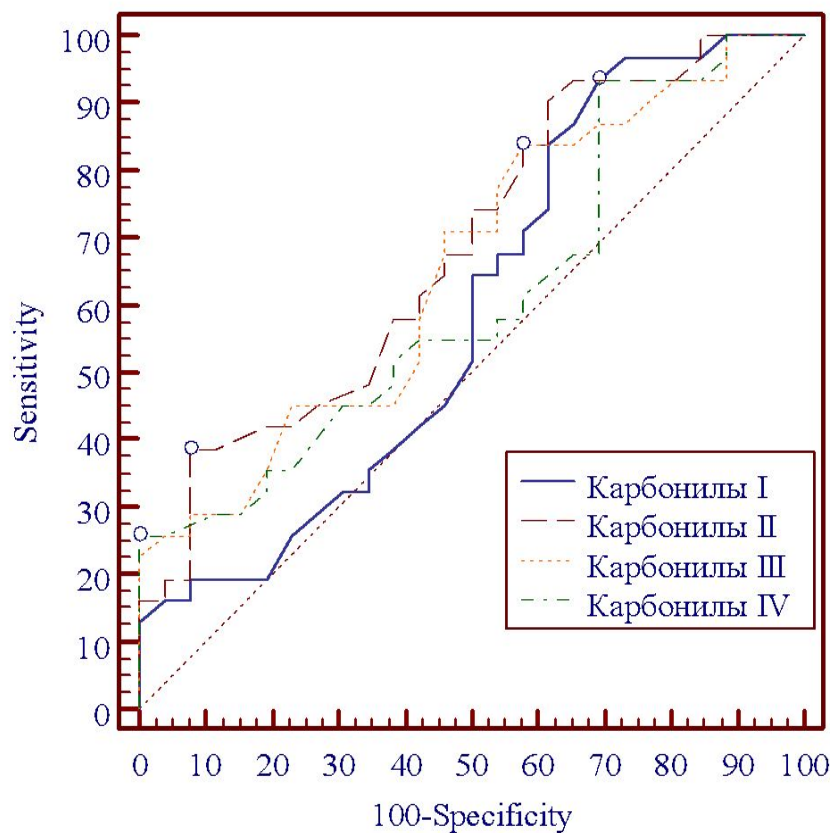
- II. АКШ с ИК – 52%

- III. АКШ без ИК – 24%

Динамика уровня карбонилированных белков в периоперационном периоде

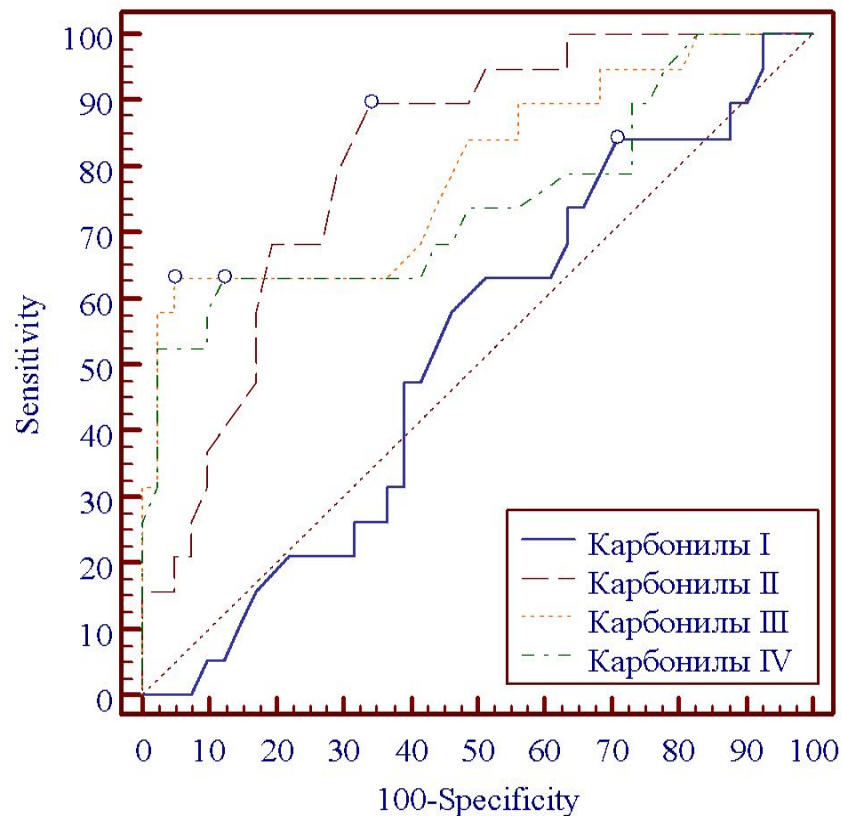


ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



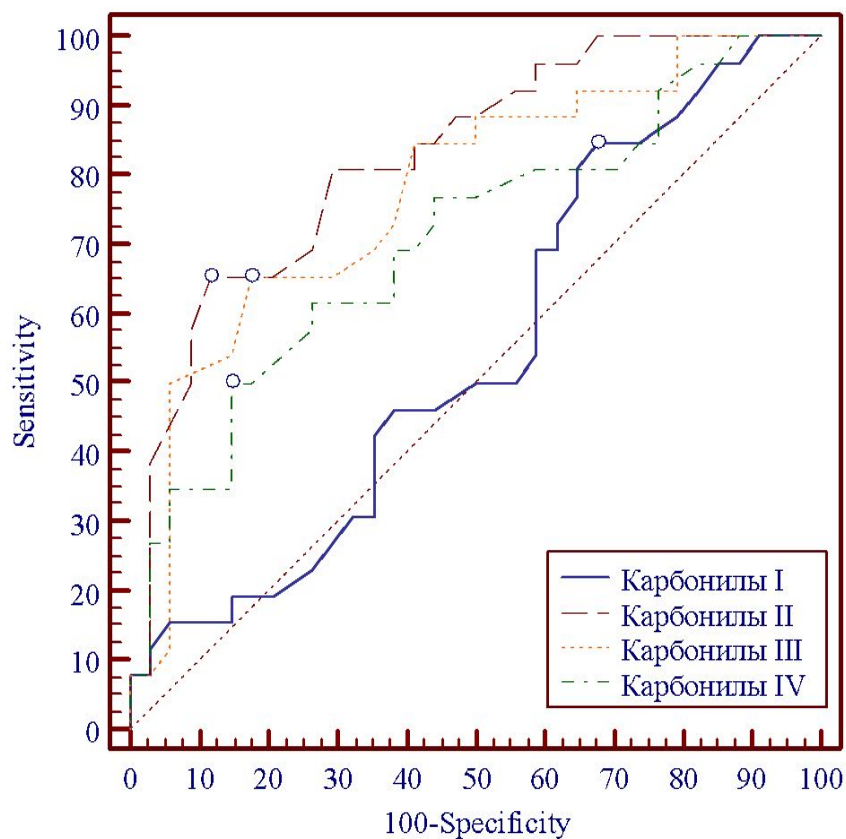
	AUC
Карбонилы_ I	0,591
Карбонилы_ II	0,682
Карбонилы_ III	0,655
Карбонилы_ IV	0,612

ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СВР



	AUC
Карбонилы_I	0,519
Карбонилы_II	0,81
Карбонилы_III	0,791
Карбонилы_IV	0,745

ROC-кривые: чувствительность и специфичность риска развития СН

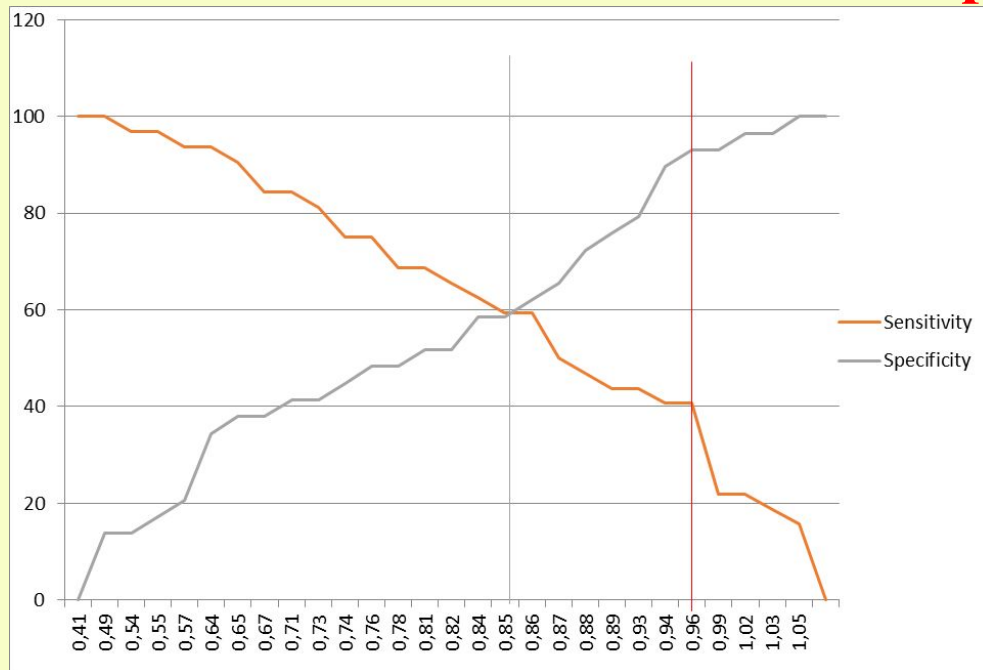


	AUC
Карбонилы_I	0,549
Карбонилы_II	0,826
Карбонилы_III	0,775
Карбонилы_IV	0,706

«Точка баланса» (пороговое значение) между

чувствительностью

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



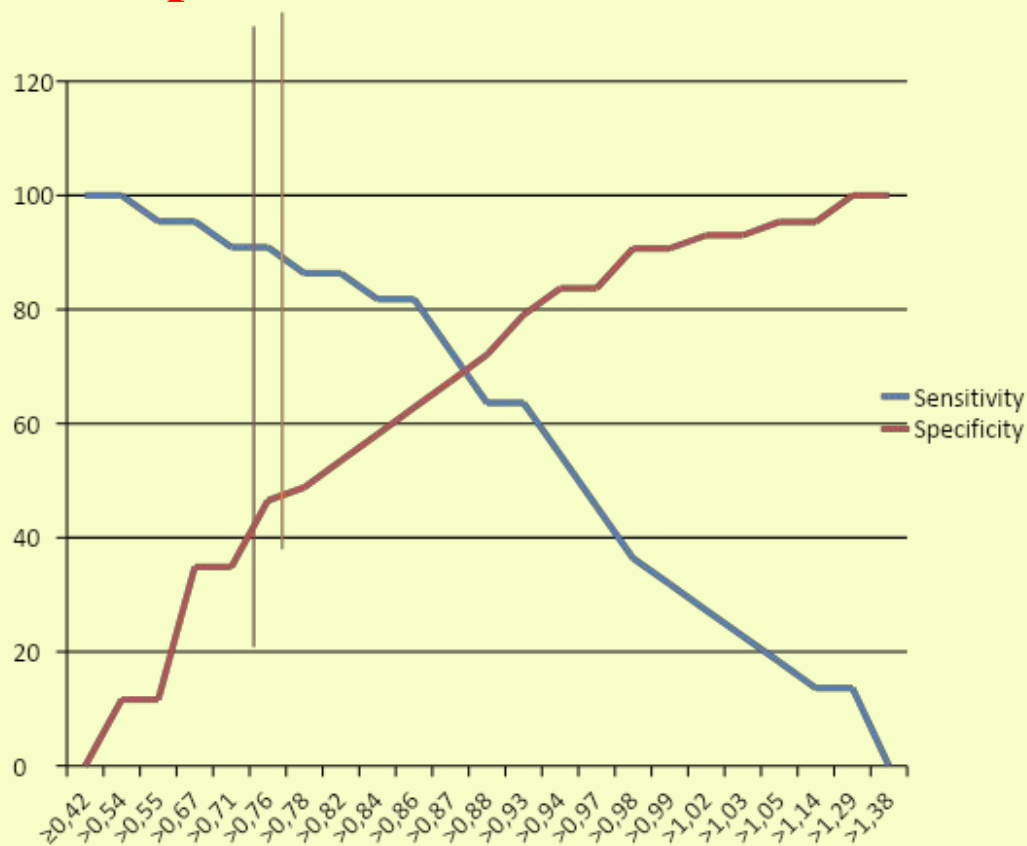
Чувствительность 60%

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.**



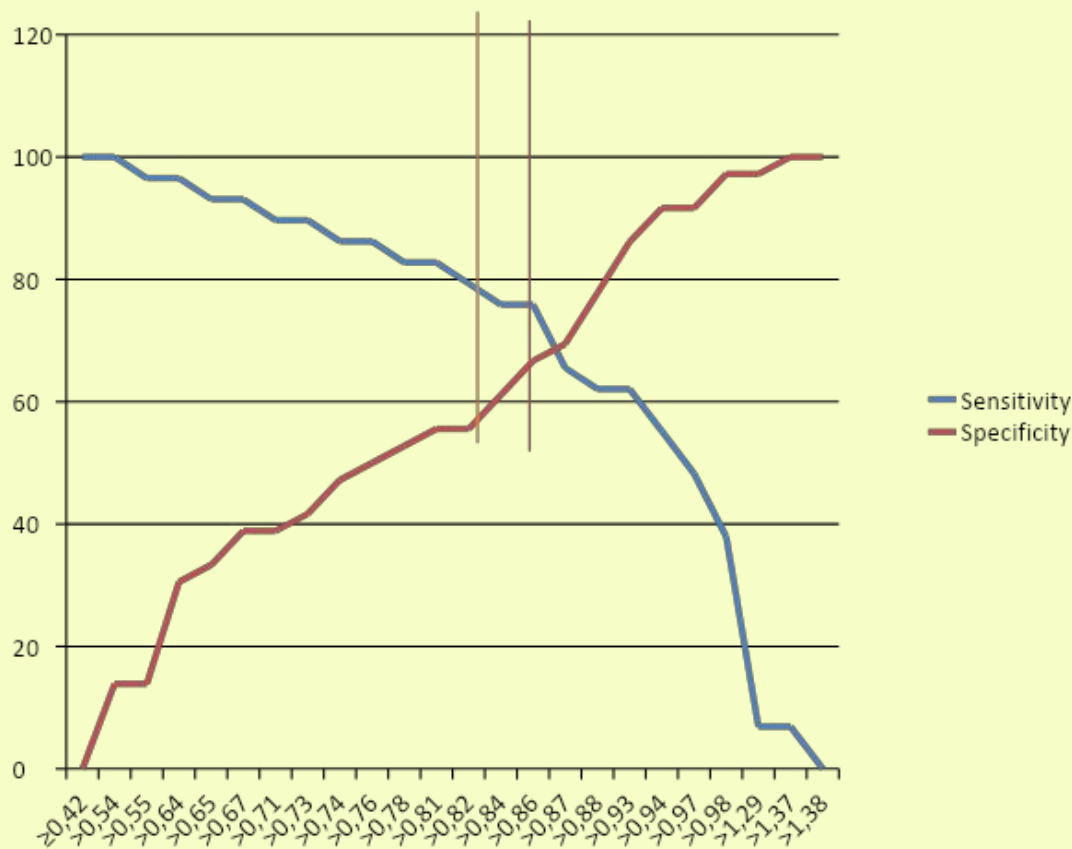
Чувствительность 64%

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.



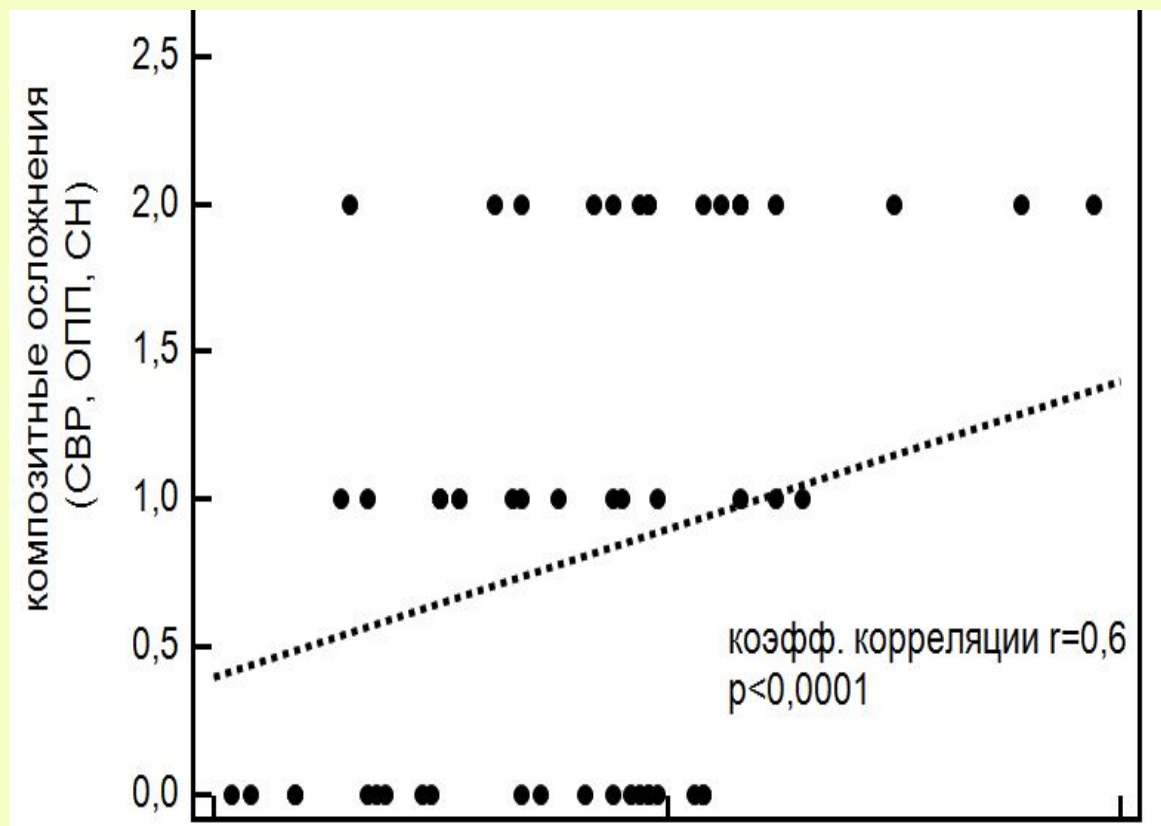
Чувствительность 66%

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!