

Семенова П. А., Невзорова В. А., Плехова Н. Г., Черненко И. Н., Потапова Е. С., Иванчук Ю. С.
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Цель	Оценка состояния окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме (ОКС) в зависимости от наличия и отсутствия сахарного диабета (СД) 2-го типа.
Материал и методы	В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 65 лет, находившихся на лечении в первичном сосудистом отделении (ПСО) КГБУЗ Владивостокской клинической больницы № 1 по поводу ОКС. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами с ОКС по основным антропометрическим показателям. Пациентам были выполнены исследования согласно клиническим рекомендациям и забор крови для определения в клетках активности ферментов (супероксиддисмутаза – СОД, сукцинатдегидрогеназа – СДГ и глутатионредуктаза – ГР) и в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА). Все пациенты в зависимости от формы ОКС были разделены на 3 основные группы ОКС, затем группы были разделены на подгруппы с учетом наличия СД 2-го типа.
Результаты	При развитии ОКС наблюдается изменение окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови, характеризующееся значительным снижением активности СДГ у всех пациентов с ОКС вне зависимости от его формы и умеренным уменьшением содержания ГР у пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с таковыми у пациентов с нестабильной стенокардией и здоровых добровольцев. В то же время активность СОД и содержание МДА практически не отличаются от группы контроля. Между подгруппами пациентов с ОКС с наличием или отсутствием СД 2-го типа статистически значимых различий в активности ферментов не установлено.
Заключение	Таким образом, определение активности СДГ и ГР в лейкоцитах крови в 1-е сутки развития ОКС можно рассматривать в качестве показателей для ранней диагностики развития митохондриальной дисфункции в результате сердечно-сосудистой катастрофы, а также маркеров снижения первичной защитной функции клеток. Показатели МДА и СОД не являются информативными критериями для определения степени окислительного стресса и дальнейшего повреждения антиоксидантной системы.
Ключевые слова	острый коронарный синдром, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, митохондриальная дисфункция, сахарный диабет 2-го типа
Для цитирования	Semenova P.A., Nevzorova V.A., Plekhova N.G., Chernenko I.N., Potapova E.S., Ivanchuk U.S. Markers of redox potential of blood leukocytes in acute coronary syndrome, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(5):33–39. [Russian: Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Потапова Е.С., Иванчук Ю.С. Маркеры окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):33–39].
Автор для переписки	Семенова Полина Александровна. E-mail: polina.selyukova@gmail.com

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) остаются неизменными лидерами в структуре смертности населения, не уступая первенство своих позиций даже в период пандемии COVID-19. В течение последнего десятилетия в Российской Федерации (РФ) удалось стабилизировать летальность пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) за счет активного внедрения организационных мер, направленных на своевременную диагностику, маршрутизацию, использование ранних инвазивных вмешательств, и соблюдения рекомендованных подходов

к лечению и вторичной профилактике [1]. В то же время, как и во всем мире, в РФ ОКС остается наиболее частой формой дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) и вносит в последующем наиболее значительный вклад в ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), раннее сосудистое «старение» и сердечную недостаточность. Особенностью современной взрослой популяции является сочетание БСК и сахарного диабета (СД) 2-го типа, значительно ускоряющего процессы атеросклероза и дисфункции СССР [2]. Среди существующих моделей прогнозирования исходов течения ИБС в сочетании

с СД 2-го типа привлекает внимание состояние митохондрий, нарушение биологии которых вносит значительный вклад в снижение и потерю энергетического потенциала клеток и может рассматриваться в качестве отправной точки преждевременного старения ССС [3, 4]. Из доступных и информативных маркеров состояния биогенеза митохондрий активный интерес вызывает изучение содержания их внутриклеточных ферментов, зависящих от процессов ишемии и реперфузии при ОКС.

Одним из хорошо изученных показателей степени окислительного стресса (ОС) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток является малоновый диальдегид (МДА) [5]. При избыточном накоплении МДА обладает активным мутагенным потенциалом, который может быть инвертирован ферментами эффективной внутриклеточной антиоксидантной защиты (АОЗ) [6]. В частности, глутатионредуктаза (ГР), – один из основных ферментов АОЗ от повреждающего действия перекиси водорода при ОС [7]. ГР восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) [8]. Не менее важным протективным ферментом от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) является супероксиддисмутаза (СОД). СОД катализирует дисмутацию супероксида кислорода в кислород и пероксид водорода, тормозит процесс ПОЛ, защищая эндотелий и снижая атерогенное действие АФК [9, 10]. Еще одним значимым участником поддержания митохондриального баланса клетки при ишемии является сукцинатдегидрогеназа (СДГ), относящаяся к белковому комплексу внутренней мембраны митохондрий и участвующая в цикле Кребса и дыхательной цепи (ДЦ) переноса электронов [11].

Изучение окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) лейкоцитов крови у пациентов с различными формами ОКС при наличии и в отсутствие СД 2-го типа может быть рассмотрено в качестве перспективного подхода к выявлению прогностически наиболее значимых маркеров повреждения клеток при ишемии для последующего построения прогнозных моделей течения ОКС и разработки оптимизированных мер профилактики.

Цель

Оценка состояния ОВП лейкоцитов крови при ОКС в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 65 лет, находившихся на лечении в ПСО КГБУЗ Владивостокской клинической больницы № 1. Основными критериями включения в исследование были впервые установленный диагноз ОКС без подъ-

ема сегмента ST (ОКСбпST) и/или с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с наличием впервые установленного СД 2-го типа длительностью течения менее 5 лет или без него. Критериями исключения служили установленный диагноз СД 2-го типа более 5 лет, СД 1-го типа, наличие в анамнезе ранее перенесенного ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения, любые вмешательства на коронарных артериях в прошлом, документированная хроническая болезнь почек IV стадии и более, поражение периферических артерий, онкологические заболевания различной давности и тяжелые заболевания печени.

Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимых с основной группой обследованных по антропометрическим показателям. Все участники исследования подписали информированное согласие, разрешающее использование анонимно собранных данных. Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России (протокол № 17 от 15 марта 2021 г.).

Всем пациентам были выполнены общеклинические исследования, используемые в диагностике ОКС, включая инвазивную коронарографию. Для биохимического исследования образцы венозной крови брали натощак с использованием стандартных лабораторных методов. Показатели липидного состава крови определяли на анализаторе Mindray BC-120, используя наборы «Mindray». Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) измеряли фотометрическими ферментными методами, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – прямыми методами; глюкозы – глюкозооксидазным методом; аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) – кинетическими методами, креатинина и мочевины – колориметрическим способом, тропонин I – методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Для оценки активности митохондриальных ферментов клеток и содержания МДА использовали образцы крови, взятые натощак в 1-е сутки от момента поступления в стационар с помощью вакуумных систем кубитального доступа в пробирки, содержащие сухой активатор образования сгустка и этилендиаминуксусную кислоту. Лейкоциты выделяли путем центрифугирования в течение 30 мин при 1800 об/мин с отбором образовавшегося слоя клеток, эритроциты удаляли лизирующим раствором. Полученные клетки дважды отмывали раствором Версена, центрифугируя при 1800 об/мин, и доводили концентрацию клеток до 2×10^6 кл/мл, после чего лизировали путем замораживания при -20°C . Выделение ферментов, участвующих в обеспечении ОВП лейкоцитов, осуществляли с помощью центрифугирования при 15000g в течение

15 мин, полученный осадок ресуспендировали в холодном буфере Нерес.

Уровень МДА в сыворотке крови определяли на основе реакции с тиобарбитуровой кислотой, применяя коммерческий набор Lipid Peroxidation Assay Kit. Образующийся продукт реакции определяли колориметрически (длина волны 532 нм). СОД определяли в лизате лейкоцитов, используя коммерческий набор Superoxide dismutase Assay Kit, с оценкой способности фермента переработать супероксид, полученный в реакции гипоксантина с ксантиноксидазой. Восстановленные соли тетразолия преобразовывались в формазан, содержание которого определяли колориметрически при длине волны 600 нм. Активность СДГ в лизате клеток выявляли с применением коммерческого набора Succinate Dehydrogenase Assay Kit и оценивали по способности фермента превращать сукцинат в фумарат, в результате чего соли тетразолия восстанавливались в формазан, количество которого анализировали колориметрически при длине волны 440 нм. ГР выявляли, используя коммерческий набор Glutathione Reductase Assay Kit, при котором ГР восстанавливает окисленный глутатион, реагирующий с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием соединения

желтого цвета, активность которого измеряли при длине волны 405 нм.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы StatTech v. 2.7.1. Категориальные данные описывали с применением абсолютных значений и процентных долей, количественные показатели – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Направление и тесноту корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Критическое значение уровня статистически значимых различий (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты общеклинических и лабораторных исследований у пациентов с ОКС и группы контроля представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, пациенты с ОКС и лица группы контроля не имели достоверных различий по возрасту, числу женщин и ИМТ ($p > 0,05$). При анализе полученных результатов у пациентов

Таблица 1. Результаты общеклинических и лабораторных методов исследования пациентов с ОКС и контрольной группы

Показатель	Контроль (n=30)	Общая группа пациентов с ОКС		
		все пациенты (n=100)	с СД 2-го типа (n=49)	без СД 2-го типа (n=51)
Возраст, годы	58 [43; 62]	61 [53; 64]	63 [56; 64] $p_2 < 0,001$	58 [51; 63]
Женщины, %	50	31,8	55,1 $p_2 < 0,001$	13,7 $p_3 < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	24 [23; 27]	25 [23; 27]	25 [23; 32]	24 [23; 26]
САД, мм рт. ст.	115 [110; 124]	130 [120; 140] $p_1 < 0,001$	130 [125; 140] $p_2 < 0,001$	135 [116; 144] $p_3 < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	70 [65; 75]	75 [70; 85] $p_1 = 0,019$	75 [70; 80]	78 [70; 85] $p_3 = 0,032$
ЧСС, уд/мин	66 [60; 74]	68 [64; 72]	69 [62; 76]	66 [62; 70]
Креатинин, мкмоль/л	82 [71,02; 96,0]	75 [70,0; 79,75] $p_1 = 0,006$	84 [70,0; 97,0] $p_2 = 0,032$	79,5 [70,5; 93,75] $p_3 = 0,032$
Мочевина, ммоль/л	2,85 [2,52; 3,55]	6,50 [5,40; 8,30] $p_1 < 0,001$	7,40 [5,95; 9,0] $p_2 < 0,001$; $p_4 = 0,018$	6,15 [4,90; 7,15] $p_3 < 0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	5,35 [4,53; 5,78]	6,10 [5,50; 7,70] $p_1 < 0,001$	8,1 [5,8; 10,8] $p_2 < 0,001$; $p_4 < 0,001$	5,8 [5,30; 6,57] $p_3 = 0,008$
АлАТ, ед/л	30 [27; 33]	27 [18; 39]	28 [18; 41]	27 [18; 39]
АсАТ, ед/л	20 [19; 23]	27 [20; 38] $p_1 < 0,001$	28 [20; 38] $p_2 < 0,001$	27 [20; 36] $p_3 < 0,001$
ОХС, ммоль/л	3,47 [2,31; 4,30]	5,20 [4,30; 5,47] $p_1 < 0,001$	6,10 [4,78; 7,22] $p_2 < 0,001$	5,62 [4,71; 6,58] $p_3 = 0,006$
ХС ЛНП, ммоль/л	3,47 [2,31; 4,30]	2,75 [2,40; 3,0] $p_1 < 0,001$	3,5 [2,14; 4,45] $p_2 = 0,038$	3,42 [2,56; 4,18] $p_3 = 0,038$
ТГ, ммоль/л	0,95 [0,88; 1,08]	1,38 [1,10; 1,90] $p_1 < 0,001$	1,59 [1,16; 1,94] $p_2 < 0,001$	1,29 [1,09; 1,77] $p_3 < 0,001$
Тропонин I, нг/мл	–	2,30 [0,01; 7,60]	2,8 [0,01; 10,10]	1,9 [0,01; 6,2]

ИМТ – индекс массы тела; p_1 – при сравнении показателей группы контроля и общей группы пациентов с ОКС; p_2 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ОКС и СД 2-го типа; p_3 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ОКС без СД 2-го типа, p_4 – при сравнении показателей группы пациентов с ОКС и СД 2-го типа и группы пациентов с ОКС без СД 2-го типа.

Таблица 2. Показатели активности ферментов лейкоцитов крови и содержания МДА у пациентов с ОКС и в контрольной группе

Показатель	Контроль (n=30)	Общая группа (n=100)	НС (n=36)	ИМнST (n=37)	ИМбнST (n=27)
САД, мм рт.ст.	8,89 [8,6; 11,08]	1,2 [1,0; 1,3] $p_1 < 0,001$	1,2 [1,07; 1,4] $p_2 < 0,001$	1,13 [0,99; 1,3] $p_3 < 0,001$	1,13 [0,99; 1,3] $p_4 < 0,001$
ГР, мкмоль/мл	3,60 [2,8; 3,9]	2,78 [2,3; 2,9] $p_1 = 0,003$	2,86 [2,7; 3,2]	2,73 [2,09; 2,8] $p_3 = 0,004$	2,75 [2,4; 2,9] $p_4 = 0,020$
СОД, мкмоль/мл	56,21 [21,7; 75,8]	24,36 [15,4; 58,3]	24,3 [17,9; 58,3]	20,5 [15,4; 58,3]	33,02 [16,9; 58,3]
МДА, мкмоль/мл	278,1 [155,1; 502,6]	261,5 [253,3; 310,5]	217,0 [165,3; 719,8]	278,6 [150,7; 393,8]	312 [161,9; 474,8]

p_1 – при сравнении показателей группы контроля и общей группы пациентов с ОКС; p_2 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с НС; p_3 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ИМнST; p_4 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ИМбнST.

с ОКС установлено, что лица с СД 2-го типа были старше ($p < 0,001$), с большим числом женщин (55,1% против 13,7%; $p < 0,001$).

У всех пациентов с ОКС по сравнению с контролем установлены достоверно более высокие уровни САД, которые не выходили за пределы рекомендованных значений в большинстве случаев. У 35 пациентов при госпитализации наблюдалось повышение САД в диапазоне артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени с нормализацией уровня АД в период пребывания в стационаре. Кроме того, в общей группе пациентов с ОКС и в подгруппе без СД по сравнению с контролем обнаружены более высокие уровни ДАД, которые были < 90 мм рт.ст. во всех случаях. При дальнейшем рассмотрении установлен более высокий уровень мочевины и креатинина в ряде ситуаций у пациентов с ОКС в сравнении с группой контроля в диапазоне рекомендованных значений. Содержание глюкозы, определенное при госпитализации в стационар независимо от приема пищи, было также выше при ОКС по сравнению с контролем, но находилось в диапазоне рекомендованных значений у пациентов без СД 2-го. У пациентов с СД 2-го типа уровень глюкозы был ожидаемо статистически значимо выше. Концентрация АсАТ в группе с ОКС была выше, чем в группе контроля, независимо от наличия и отсутствия СД 2-го типа, и также не выходила за пределы рекомендованных значений. Уровни показателей ОХС, ХС ЛНП и ТГ у всех пациентов с ОКС были ожидаемо выше, чем в группе контроля, что следует связать с нестабильностью течения атеросклероза.

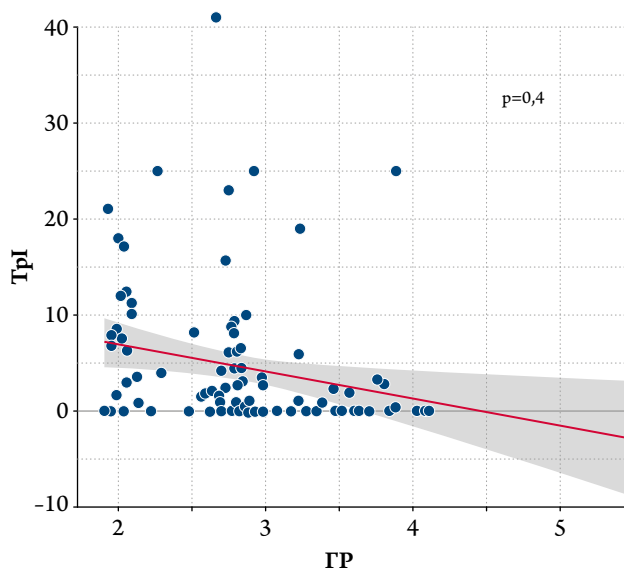
В зависимости от клинической формы ОКС все пациенты были разделены на 3 подгруппы: с нестабильной стенокардией (НС), с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбнST) и с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST). Согласно представленным в табл. 2 результатам установлено статистически значимое снижение содержания САД по сравнению с контролем как в общей группе пациентов с ОКС, так и во всех трех подгруппах. Снижение САД указывает на изменение окислительного метаболизма клеток при ишемии вслед-

ствие избыточной потребности в активизации ДЦ переноса электронов.

Кроме того, в общей группе пациентов с ОКС, при ИМбнST и ИМнST установлено достоверное снижение ГР по сравнению с группой контроля ($p = 0,003$; $p = 0,004$ и $p = 0,020$). Очевидно, это обусловлено накоплением в лейкоцитах крови АФК в результате повреждающего действия окисленного глутатиона как основного субстрата для активности ГР. В то же время в отсутствие некроза миокарда у пациентов с НС активность ГР не отличалась от группы контроля. Согласно полученным результатам, содержание МДА и активность СОД как в контроле, так и при различных вариантах ОКС не различались.

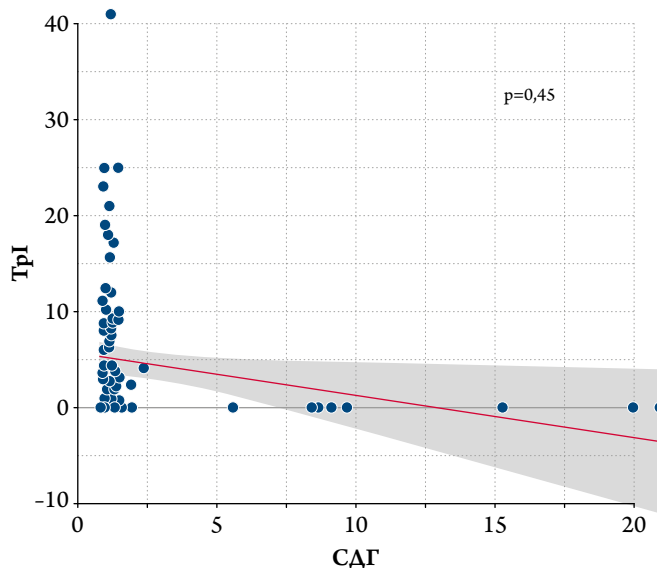
Между подгруппами пациентов с ОКС в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа при анализе активности САД, ГР, СОД и МДА различия не установлены. Исходя из полученных данных нам представилось интересным оценить наличие взаимосвязей между по-

Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ТрI в нг/мл (ось ординат) от содержания ГР в мкмоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ИМ



ГР – глутатионредуктаза.

Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ТрI в нг/мл (ось ординат) от содержания СДГ в мкмоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ОКС



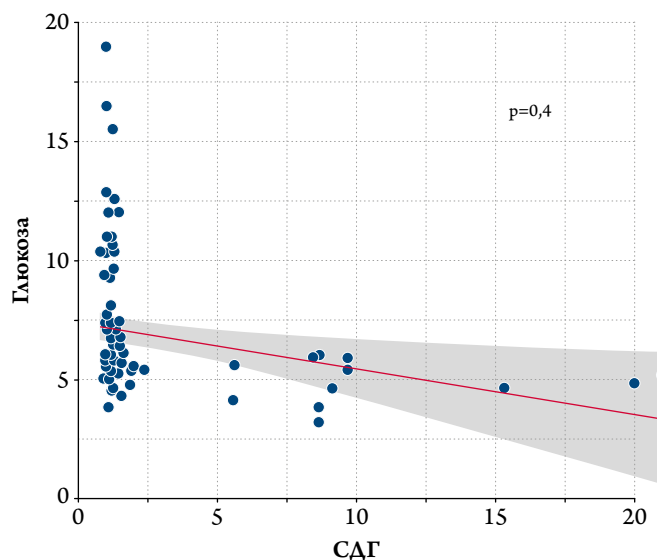
СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

казателями активности ГР и содержанием тропонина I (ТрI) (рис. 1). Установлена обратная достоверная связь между повышением уровня ТрI и снижением ГР. Так, при повышении содержания ТрI на 2,8 нг/мл прогнозируется снижение ГР в лейкоцитах крови на 1 мкмоль/мл ($p=0,4$; $p<0,001$). Соответственно, возможно использование снижения активности ГР в качестве дополнительного маркера некроза миокарда при дифференциальной диагностике НС и ИМ.

Мы также проанализировали наличие взаимосвязей между активностью СДГ и содержанием ТрI (рис. 2). Согласно полученным данным, при повышении уровня ТрI на 0,4 нг/мл прогнозируется снижение СДГ в лейкоцитах крови на 1 мкмоль/мл ($p=0,45$; $p<0,001$). Использование показателей снижения активности СДГ не позволяет дифференцировать различные формы ОКС, но может быть применено в качестве общего маркера нестабильности течения ИБС.

Между уровнем ТрI и показателями МДА и СОД статистически значимых взаимосвязей не обнаружено ($p=0,046$; $p>0,05$ и $p=0,166$; $p>0,05$). Соответственно, показатели дисфункции ОВП лейкоцитов при тканевой ишемии дифференцированно сопряжены с развитием ОКС. В первую очередь изменяется активность основных ферментов ДЦ митохондрий, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования. Так, фермент класса оксидоредуктаз ГР катализирует НАДФ-зависимое восстановление окисленного глутатиона, защищает клетку от токсичных свободных радикалов и определяет ОВП цитоплазмы. Действие ГР включено в механизмы защиты организма

Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня глюкозы крови в ммоль/л (ось ординат) от содержания СДГ в мкмоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ОКС



СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

от продуктов АФК, а именно, перекиси водорода и органических перекисей. Как оказалось, именно снижение ее активности является более специфичным маркером некроза. В то же время снижение активности СДГ следует рассматривать в качестве показателя ишемии, независимого от формы ОКС. Активность СОД и содержание МДА в 1-е сутки ОКС у пациентов не имеет различий с контролем, что может указывать, с одной стороны, на баланс между ОС и АОЗ, а с другой, диктует необходимость их исследования в иные временные интервалы течения заболевания, возможно, в более ранние сроки возникновения ОКС.

Принимая во внимание активное участие глюкозы в биогенезе митохондрий, мы проследили наличие взаимосвязей между содержанием глюкозы и состоянием ОВП лейкоцитов. Установлены статистически значимые обратные взаимосвязи между активностью СДГ и уровнем глюкозы в крови (рис. 3).

Исходя из полученных результатов, при снижении содержания СДГ на 1 мкмоль/мл прогнозируется необходимость в повышении уровня глюкозы на 0,2 ммоль/л ($p=0,4$; $p<0,001$). Таким образом, для адекватного функционирования ДЦ митохондрий, контролируемой активностью СДГ в условиях ишемии, при ОКС требуется повышенное содержание глюкозы, что отражает нарушение процессов преобразования энергии и может быть использовано в дальнейшем для прогнозирования исхода заболевания. Прочие изученные внутриклеточные ферменты не продемонстрировали статистически значимых взаимосвязей с уровнем глюкозы: ГР ($p=0,221$; $p>0,05$), СОД ($p=0,192$; $p>0,05$), МДА ($p=0,197$; $p>0,05$).

Обсуждение

Концепция о значимом вкладе ОС в патогенез ОКС, и ИМ в частности, была сформулирована в конце последнего десятилетия прошлого века [12–15]. Имеются исследования, в которых доказано, что прогрессирование атеросклероза напрямую зависит от увеличения образования АФК [16–19]. Избыток АФК в условиях ишемии клеток и тканей с последующей реперфузией и реоксигенацией может быть связан с низкой антиоксидантной активностью клеток. Нам представилось интересным оценить концентрацию ферментов ДЦ митохондрий лейкоцитов крови у пациентов в первые сутки развития ОКС, а также проследить зависимость АОЗ от наличия или отсутствия СД 2-го типа, уровня маркеров повреждения миокарда и содержания глюкозы крови. Полученные данные частично согласуются с результатами других исследователей, в которых показана тесная связь между активацией выработки продуктов ПОЛ в ответ на развитие ОКС и снижением АОЗ организма [20–22].

Среди изученных показателей ферментов, участвующих в регуляции ОВП лейкоцитов, важную роль играет определение активности СДГ вследствие значительного различия между значениями ее активности у здоровых добровольцев и пациентов с ОКС. Установлено почти 9-кратное снижение активности СДГ по сравнению с контролем у всех пациентов с ОКС, как в общей группе, так и при всех его формах (НС, ИМбпST и ИМпST). Учитывая тесную обратную взаимосвязь между уровнем ТрI и активностью СДГ, предполагается дальнейшее изучение СДГ, для прогнозирования исходов ОКС.

У пациентов с ИМ уровень активности ГР был значительно ниже, чем у здоровых людей. В то же время значения ГР при НС и в контроле не различались. Соответственно, активность ГР уже в 1-е сутки развития ОКС можно рассматривать как критерий диагностики некроза миокарда. Разница между активностью МДА и СОД у здоровых лиц и пациентов с ОКС не прослежена. Имеется ряд исследований, в которых указано на повышение уровня МДА и снижение активности СОД у пациентов с документированным ИМ в первые часы госпитализации в сравнении с группой контроля и сопряженность их изменений с рядом показателей, входящих в шкалу GRACE (тяжесть заболевания, факт курения и возраст старше 45 лет) [20]. Возможно, отсутствие различий по уровням МДА и СОД связано с забором крови в течение 1-х суток госпитализации и выполнением неотложных лечебных мероприятий на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Так, в исследовании N. Urral и соавт. [21] определена связь в изменении МДА и ГР при ОКС с использованием на догоспитальном этапе ацетилсалициловой кислоты, антагонистов рецепторов P2Y₁₂ и эноксапарина.

Известно, что в ответ на развитие ишемии при ОКС для энергетического обеспечения клетки требуется повышенное содержание глюкозы. Согласно нашим данным, ферментом, наиболее чувствительным к состоянию внутриклеточного энергетического цикла, является СДГ. В то же время активность ГР и СОД и содержание МДА не имеют взаимосвязи с уровнем глюкозы. В исследовании М. Деера и соавт. [22] в группе пациентов с ИМ и СД 2-го типа активность СОД и ГР была ниже, чем у лиц с ИМ без СД 2-го типа. При этом у пациентов с СД 2-го типа наблюдалось, в отличие от наших результатов, более высокое содержание ТрI. Возможно, установленные различия связаны именно с этим фактом, так как, согласно нашим данным, существует зависимость между содержанием ГР и уровнем ТрI. Соответственно, напряженность системы АОЗ, маркером которой является ГР, зависит от уровней маркеров некроза миокарда. Следует отметить установленную нами связь между снижением активности СДГ и повышением уровня глюкозы. Очевидно, необходимы более чувствительные маркеры дисфункции митохондрий у пациентов с ОКС и СД. В предварительно полученных и ранее не опубликованных нами данных выявлены резкие различия митохондриального потенциала лейкоцитов крови у пациентов с ОКС с СД 2-го типа и у пациентов без СД.

Заключение

Проанализировав состояние ферментов, участвующих в регуляции ОВП лейкоцитов крови, можно выделить 2 основных фермента, имеющих связь с развитием ОКС. Вне зависимости от клинической формы ОКС наиболее значимо снижается активность СДГ. Известно, что СДГ играет ведущую роль в регуляции внутриклеточного ОВП, участвует в преобразовании внутриклеточной энергии и является главным регулятором состояния ДЦ и цикла Кребса. Степень снижения активности ГР в лейкоцитах крови как основного фермента защиты клетки от ПОЛ и АФК в условиях ишемии миокарда меньше, чем СДГ, но имеет тесную связь с уровнем ТрI. Соответственно, определение активности ГР может служить дополнительным критерием диагностики некроза миокарда как вследствие обнаружения указанной связи, так и в результате ее значимого снижения при документированном инфаркте.

Таким образом, определение активности СДГ и ГР в лейкоцитах крови в первые сутки развития ОКС можно рассматривать в качестве перспективных показателей оценки дисфункции внутриклеточного ОВП лейкоцитов крови. Активность СОД – основного фермента митохондрий, препятствующего дисмутации свободных форм кислорода и тормозящего процессы ПОЛ и белков, не имеет значимых различий при ОКС по сравнению с контролем. Кроме того, не установлена разница в содер-

жании МДА у здоровых лиц и пациентов с ОКС, что можно объяснить временным интервалом забора крови (1-е сутки, а не часы) и проведением на догоспитальном и раннем госпитальном этапах терапевтических вмешательств. Согласно полученным данным, отсутствуют различия в состоянии показателей ОВП лейкоцитов крови у пациентов с ОКС, имевших СД 2-го типа, и без него. Указанный факт свидетельствует об универсальности ответа на развитие ОКС ферментов лейкоцитов крови, участвующих в регуляции внутриклеточного ОВП. Опираясь на данные литературы и имеющиеся предварительные результаты собственных исследований, утверждаем,

что для установления гипотетически существующего различия в ответе на сосудистую катастрофу при наличии СД требуется изучение показателей, непосредственно связанных с механизмами регуляции энергетического потенциала митохондрий.

Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.12.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bogdanov D.Yu., Kondrashova E.A., Kulakova N.V., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Martynenko I.M. Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of Primorsk region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). Pacific Medical Journal. 2017;4(70):45–50. [Russian: Богданов Д.Ю., Кондрашова Е.А., Кулакова Н.В., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Мартыненко И.М. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Тихоокеанский Медицинский Журнал. 2017;4(70):45–50]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.45-50
- Yuan M-J, Pan Y-S, Hu W-G, Lu Z-G, Zhang Q-Y, Huang D et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(12):22440–9. PMID: 26885226
- Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(3):500–8. DOI: 10.1172/JCI200524408
- Parekh AK, Barton MB. The Challenge of Multiple Comorbidity for the US Health Care System. JAMA. 2010;303(13):1303–4. DOI: 10.1001/jama.2010.381
- Vanden Hoek TL, Li C, Shao Z, Schumacker PT, Becker LB. Significant Levels of Oxidants are Generated by Isolated Cardiomyocytes During Ischemia Prior to Reperfusion. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1997;29(9):2571–83. DOI: 10.1006/jmcc.1997.0497
- Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017;482(3):419–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
- Zheng S-X, Sun C-H, Chen J. Cardioprotective effect of indirubin in experimentally induced myocardial infarction in wistar rats. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2017;10(7):8082–90. PMID: 31966661
- Bilan D.S., Shokhina A.G., Lukyanov S.A., Belousov V.V. The main redox pairs of the cell. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2015;41(4):385–402. [Russian: Билан Д.С., Шохина А.Г., Лукьянов С.А., Белоусов В.В. Основные редокс-пары клетки. Биоорганическая химия. 2015;41(4):341–56]. DOI: 10.7868/S0132342315040041
- Pytel E, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Broncel M. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. Biochemistry and Cell Biology. 2013;91(5):315–8. DOI: 10.1139/bcb-2013-0027
- Qin Z, Reszka KJ, Fukai T, Weintraub NL. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. Translational Research. 2008;151(2):68–78. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.10.003
- Yang M, Pollard PJ. Succinate: A New Epigenetic Hacker. Cancer Cell. 2013;23(6):709–11. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.05.015
- Shlafer M, Kane PF, Wiggins VY, Kirsh MM. Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. Circulation. 1982;66(2 Pt 2):I85–92. PMID: 6282499
- Epstein FH, McCord JM. Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. New England Journal of Medicine. 1985;312(3):159–63. DOI: 10.1056/NEJM198501173120305
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362(6423):801–9. DOI: 10.1038/362801a0
- Alexander RW. Atherosclerosis as disease of redox-sensitive genes. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 1998;109:129–45. PMID: 9601133
- Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscarelli A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. Journal of Biomedical Science. 2009;16(1):112. DOI: 10.1186/1423-0127-16-112
- Ballinger SW, Patterson C, Knight-Lozano CA, Burow DL, Conklin CA, Hu Z et al. Mitochondrial Integrity and Function in Atherogenesis. Circulation. 2002;106(5):544–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000023921.93743.89
- Ballinger SW. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. Free Radical Biology and Medicine. 2005;38(10):1278–95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.014
- Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation Research. 2007;100(4):460–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96
- Shahzad S, Hasan A, Faizy AF, Mateen S, Fatima N, Moin S. Elevated DNA Damage, Oxidative Stress, and Impaired Response Defense System Inflicted in Patients With Myocardial Infarction. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018;24(5):780–9. DOI: 10.1177/1076029617725602
- Uppal N, Uppal V, Uppal P. Progression of Coronary Artery Disease (CAD) from Stable Angina (SA) Towards Myocardial Infarction (MI): Role of Oxidative Stress. Journal of clinical and diagnostic research. 2014;8(2):40–3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7966.4002
- Deeba M, Pasupathi P, Sankar KBV, Rani P, Kumar SPS. Free radicals and antioxidant status in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2010;35(3):95–100. DOI: 10.3329/bmrcb.v35i3.2999