

ЛИТЕРАТУРА

1. Методика «Ценностные ориентации» / М. Рокич // Большая энциклопедия психологических тестов. – М.: ЭКСМО, 2009. – С. 26–28.
2. Воробьева Л. И. Феномен субъектности в культурно-исторической перспективе // Вопросы психологии. – 2010. – № 6. – С. 3–13.
3. Новейший философский словарь / Сост. А. А. Грицанов. – Минск: изд-во В. М. Скакун, 1998. – 896 с.
4. Гаранян Н. Г., Холмогорова А. Б., Юдеева Т. Ю. Перфекционизм, депрессия и тревога // Моск. психотер. журн. – 2001. – № 4. – С. 18–48.
5. Гуревич А. Я. История и психология // История – нескончаемый спор. – М.: РГГУ, 2005. – С. 407–426.
6. Гусельцева М. С. Психологическое знание и культурно-историческая эпистемология // Вопросы психологии. – 2011. – № 3. – С. 3–16.
7. Иванюшкин А. Я. Стигма как «вторая болезнь»: исторический контекст // Рос. психiatr. журн. – 2010. – № 1. – С. 36–41.
8. Карандашев В. Н. Методика Шварца для изучения ценностей личности: концепция и методическое руководство. – СПб: Речь, 2004.
9. Маслоу А. Г. Мотивация и личность: Пер. с англ. – СПб: Евразия, 1999. – 478 с.
10. Матурана У., Варела Ф. Дерево познания: Пер. с англ. – М.: Прогресс-Традиция, 2001. – 223 с.
11. Мединцев В. А. Субъектно-диалогическая модель внутреннего пространства личности // Вопросы психологии. – 2011. – № 3. – С. 100–112.
12. Минутко В. Л. Шизофрения. – Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2009. – 688 с.
13. Мэй Р. Любовь и воля: Пер. с англ. – М.: «Рефл-бук»; К.: «Ваклер», 1997. – 384 с.
14. Леонтьев Д. А. Методика изучения ценностных ориентаций. – М.: Смысл, 1992.
15. Петренко В. Ф. Основы психосемантики. – 3-е изд. – М.: ЭКСМО, 2010. – 480 с.
16. Сидоров П. И., Якушев И. Б. Эволюция парадигмы ментальной медицины // Соц. и клин. психиатрия. – 2009. – № 3. – С. 66–73.
17. Скорик А. И., Коцюбинский А. П., Шейнина Н. С., Аксенова И. О., Аристова Т. А., Пенчул Н. А., Бутома Б. Г. Психиатрическая мифология и проблема сотрудничества // Соц. и клин. псих. – 2009. – № 3. – С. 31–36.
18. Фельдштейн Д. И. Психолого-педагогические проблемы построения новой школы // Вопросы психологии. – 2010. – № 3. – С. 47–56.
19. Франкл В. Человек в поисках смысла: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1990. – 368 с.
20. Ясная В. А., Ениколопов С. Н. Перфекционизм: история изучения и современное состояние проблемы // Вопр. психол. – 2007. – № 4. – С. 157–168.
21. Ясперс К. Общая психопатология: Пер. с нем. – М.: Практика, 1997. – 1065 с.
22. Hamachek D. Psychodynamics of normal and neurotic perfectionism // Psychology. – 1978. – V. 15. – P. 27–33.
23. Rokeach M. The nature of human values. – N.-Y.: Free Press, 1973.

Поступила 22.09.2011

Р. А. ГРИДАСОВА

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ КРАТНОСТЬЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кафедра общей и клинической биохимии № 1

ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru, тел. (863) 201-44-17

Цель работы – сравнительный анализ перестройки метаболического обеспечения функциональной активности эритроцитов у пациентов с разной тяжестью течения ишемической болезни сердца. В эритроцитах пациентов определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата, пирувата, лактата. Установлено, что ведущая роль в формировании молекулярных приспособительных механизмов в постинфарктный период независимо от кратности перенесённого инфаркта принадлежит эритроцитарному модуляционному механизму. Выявленные особенности аварийной перестройки энергетического метаболизма эритроцитов являются патогенетически значимыми, так как отражают различную чувствительность к недостатку кислорода метаболических путей, обеспечивающих функциональную активность сердца, и в дальнейшем отражают патогенетические и клинические особенности течения постинфарктного периода.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эритроциты, гипоксия, постинфарктный кардиосклероз.

R. A. GRIDASOVA

THE PECULIARITIES OF MOLECULAR PROCESSES CHANGES OF OXYGEN UTILIZATION IN
POSTINFARCTION PERIOD AT PATIENTS WITH DIFFERENT FREQUENCY OF MYOCARDIAL
INFARCTION IN ANAMNESIS

Department of common and clinical biochemistry № 1

State educational enterprise of highest professional education «Rostov-on-Don state medical university»,

Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky str., 29.

E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru, tel. 8 (863) 201-44-17

The task of our work was to make the comparative analysis of metabolic processes and functional activity of erythrocytes at patients with different stages of ischemical heart diseases. The level of 2,3-biphosphoglycerate, concentrations of pyruvate and lactate were estimated in the patients' erythrocytes. It was established that leading role in formation of molecular adaptive mechanisms in postinfarction period belonged to erythrocyte modulative mechanism and was independed from frequency of myocardial infarction. Revealed changes in energetic metabolism of erythrocytes play an important role in pathogenesis of this disease, because they reflect different sensitivity to oxygen insufficiency in those metabolic processes which provide functional activity of heart and that is why they reflect pathogenetic and clinical difference of course of postinfarction period.

Key words: myocardial infarction, erythrocytes, hypoxia, postinfarction cardiosclerosis.

Введение

Развитие ишемии приводит к нарушению насосной функции сердца и формированию каскада сложных изменений на всех этапах транспорта кислорода, особенно в состоянии центральной гемодинамики [3, 9, 13]. После первичного и повторного инфарктов миокарда особенно отчётливо наблюдается «рассогласование» функционирования систем гемодинамики и транспорта кислорода [10]. Количественная оценка функциональной способности всех звеньев системы транспорта кислорода и выявление факторов, ответственных за ее ограничение, – основная задача при обследовании больных ишемической болезнью сердца [7].

В этом аспекте представляется актуальным выяснение патогенетической перестройки экстракардиальных механизмов компенсации гипоксии, необходимых как для повышения эффективности профилактических мероприятий, так и для разработки новых способов диагностики гипоксии при острой и хронической ишемии миокарда.

В связи с этим целью работы явился анализ особенностей перестройки метаболического обеспечения функциональной активности эритроцитов у пациентов в постинфарктном периоде после первичного и повторного инфаркта миокарда.

Методика исследования

Обследовано 349 больных с различными формами ИБС. Исследование проводилось открыто, рандомизация осуществлялась групповым методом. Критериями рандомизации служили пол, возраст обследуемых больных, кратность перенесенных инфарктов миокарда (ИМ). Все пациенты были рандомизированы в 4 группы: 1-я клиническая группа – 60 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), обследованных в срок 5–8 месяцев после перенесенного первичного инфаркта миокарда (ИМ) (ПИКС 1) (средний возраст $48 \pm 7,3$ года); 2-я клиническая группа (повторный ИМ) – 149 больных с повторным крупноочаговым ИМ (средний возраст $53 \pm 6,1$ года) (ПИМ); 3-я клиническая группа (ПИКС 2) – 118 пациентов с ПИКС, обследованных в срок 5–8 месяцев после перенесенного повторного ИМ (средний возраст $51 \pm 7,9$ года); группа сравнения – 22 больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения (средний возраст $51 \pm 4,2$ года). Достоверность диагноза подтверждалась комплексом клинко-электрокардиографических исследований, включающим велоэргометрию, холтеровское мониторирование, ЭКГ, коронароангиографию. Диагноз повторного ИМ устанавливался на основании критериев, предложенных экспертами ВНОК (2009), включающих, в частности, перенесенный ранее ИМ в срок не менее 2 месяцев до проводимого исследования, приступ ангинозных болей интенсивностью выше обычных и длительностью не менее 20 минут и/или изменения ЭКГ (деформация комплекса QRS в нескольких отведениях

ЭКГ), а также появление и/или повышение биохимических маркеров некроза миокарда в периферической крови (МВ-КФК, тропонин Т и тропонин I) [4, 5].

В эритроцитах пациентов всех групп определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) [6], пировиноградной кислоты (ПВК) [1] и лактата [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы «STATISTICA», версия 6.0. О достоверности отличий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В эритроцитах пациентов первой клинической группы (ПИКС 1) выявлена тенденция к увеличению концентрации 2,3-ДФГ на 12,0% ($p > 0,05$) относительно группы сравнения (таблица), что свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, направленных на усиление отдачи кислорода тканям. Однако улучшение доставки кислорода к тканям не отражает в полной мере адекватности утилизации молекулярного кислорода потребностям тканевого дыхания и энергопродукции. Косвенным показателем, отражающим интенсивность утилизации молекулярного кислорода, являются показатели степени окисления узловых метаболитов или продуктов общего пути катаболизма, таких как пировиноградная и молочная кислоты. Так, в ходе исследования отмечается статистически достоверный рост концентрации ПВК на 32,1% ($p < 0,05$) на фоне отсутствия значимых изменений концентрации лактата. Накопление ПВК может свидетельствовать о незавершённости гликолиза и является ранним предиктором изменения хода кислородозависимых процессов, так как этот субстрат используется в эритроцитах для синтеза гемоглобина.

В то же время, принимая во внимание литературные данные о роли пирувата в регуляции микроциркуляции [11], можно полагать, что выраженный рост концентрации пирувата имеет адаптационно-приспособительное значение и направлен на сохранение адекватного кровоснабжения повреждённых кардиомиоцитов.

В эритроцитах пациентов с повторным ИМ зарегистрировано более значимое повышение концентрации 2,3-ДФГ, чем у пациентов с ПИКС 1, – на 49,4% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. Такие изменения свидетельствуют о более выраженных метаболических сдвигах, отражающих глубину циркуляторной гипоксии у пациентов с повторными коронарными катастрофами. Недостаточное поступление из крови кислорода в микроциркуляторное русло органов и тканей неизбежно вызывает изменение метаболизма вследствие

Содержание 2,3-ДФГ, ПВК, лактата и количество эритроцитов у пациентов с разными вариантами течения ИБС ($M \pm m$, p)

Показатель	Группа сравнения	ПИКС 1	Повторный ИМ	ПИКС 2
Количество обследованных, n	$n=22$	$n=60$	$n=149$	$n=118$
2,3-ДФГ, ммоль/л	$5,24 \pm 0,53$	$5,87 \pm 0,71$ $p > 0,05$	$7,83 \pm 0,80$ $p < 0,05$	$8,19 \pm 1,01$ $p < 0,05$
ПВК, ммоль/л	$0,28 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$1,14 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$1,51 \pm 0,30$ $p < 0,05$
лактат, ммоль/л	$8,17 \pm 0,71$	$8,41 \pm 0,72$ $p > 0,05$	$16,95 \pm 0,45$ $p < 0,05$	$19,51 \pm 0,14$ $p < 0,05$
Коэффициент лактат/ПВК	$29,18 \pm 7,73$	$22,73 \pm 3,91$ $p > 0,05$	$14,87 \pm 2,15$ $p < 0,05$	$10,54 \pm 1,35$ $p < 0,05$
Гемоглобин, г/л	$146,4 \pm 2,7$	$152,3 \pm 2,45$ $p > 0,05$	$149,37 \pm 2,11$ $p > 0,05$	$152,9 \pm 1,16$ $p > 0,05$

Примечание: p – степень достоверности относительно группы сравнения.

нарушения окислительных процессов с превалированием их анаэробной направленности.

В эритроцитах пациентов данной группы отмечается резкое увеличение концентрации лактата – на 107,5% ($p < 0,05$) при одновременном более значимом повышении концентрации пирувата – на 307,1% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. Обращает внимание, что при развитии повторного ИМ сохраняется направленность биохимических изменений, сформировавшаяся при ПИКС 1, но если при ПИКС 1 обозначилась тенденция, то при повторном ИМ изменения являются выраженными. Поэтому значительное повышение концентрации ПВК в этот период приобретает особое патогенетическое значение как адаптационный механизм, направленный на улучшение процессов микроциркуляции в условиях выраженной функциональной напряженности модуляционного механизма.

Таким образом, при развитии повторного ИМ адаптивные механизмы имеют отличия в количественном отношении. При этом молекулярные перестройки отражают нарушение известных принципов «экономичности» и характеризуются максимальной напряженностью энергетических циклов, что, несомненно, меняет структурно-функциональное состояние клеток крови, их участие в осуществлении гемодинамических процессов и межсистемных взаимодействиях. Выявленное нами повышение концентрации лактата и 2,3-ДФГ, с одной стороны, может свидетельствовать о повышении функциональной активности эритроцитов. С другой стороны, динамика этих показателей может свидетельствовать о появлении новой популяции эритроцитов, обладающих меньшим сродством к кислороду.

Накопление пирувата в эритроцитах при усиленном образовании лактата может сопровождаться закислением среды, нарушением процессов синтеза и распада гемма. В условиях гипоксии превалирует распад гемма с освобождением трехвалентного железа, которое усиливает образование перекисных соединений. С другой стороны, превышение пороговой концентрации пирувата может генерировать сигналы, изменяющие скорость освобождения инсулина, что сопровождается изменением темпа внутриклеточных процессов в тканях сердца.

Оценка особенностей функционирования кислородтранспортной системы крови у пациентов с ПИКС является необходимым условием для правильного понимания не только степени воздействия повреждающего фактора (гипоксии), но и для контроля эффективности функционирования репарационных систем, так как продукция основных компонентов межклеточного матрикса напрямую зависит от активности тканевых макрофагов [2].

Развитие ПИКС 2 (то есть через 5–8 месяцев после повторного ИМ) вызывает перестройку молекулярных процессов, обеспечивающих утилизацию кислорода, имеющую сходную картину с повторным ИМ. В частности, в эритроцитах пациентов с ПИКС 2 отмечается повышение концентрации 2,3-ДФГ в ещё большей степени, чем при повторном ИМ, – на 56,3% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения, что свидетельствует о прогрессировании гипоксии у пациентов данной клинической группы и сохранении модуляционного механизма адаптации.

У пациентов данной группы также имеет место ещё более выраженное, чем после повторного ИМ, увеличение концентрации пирувата – на 539,3% ($p < 0,05$), существенно превышающее рост концентрации лактата, который увеличивается на 194,5% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения.

Исходя из наших данных, при ПИКС 2 такое накопление лактата в крови может отражать переход ишемизированного миокарда на анаэробное обеспечение синтеза АТФ, что чревато развитием осложнений, в том числе аритмий, так как доказано наличие обратной зависимости между накоплением в ткани лактата и постинфарктым восстановлением сократительной функции.

Полученные факты позволяют выявить патогенетический механизм, определяющий роль клеток крови на разных этапах постинфарктного периода. Так, отсутствие количественного изменения содержания эритроцитов, видимо, обусловлено изменениями соотношения их популяций и связано с изменением структурно-функционального состояния, которое по мере усиления склерозирования характеризуется гиперметаболизмом.

Повышение функциональной активности эритроцитов может отражать формирование сердечной

недостаточности и нарушение реологических свойств крови, увеличивающее расстройства микроциркуляции.

Обсуждение

Из анализа фактического материала следует, что ведущая роль в формировании молекулярных приспособительных механизмов прогрессирующей гипоксии при ПИКС 1, ПИМ и ПИКС 2 принадлежит эритроцитарному модуляционному механизму. Особенности аварийной перестройки метаболизма эритроцитов являются патогенетически значимыми, так как отражают высокую чувствительность к недостатку кислорода метаболических путей, обеспечивающих функциональную активность сердца.

Комплекс биохимических изменений в эритроцитах при повторном ИМ свидетельствует о наличии более выраженной гипоксии по сравнению с ПИКС 1. Увеличение концентрации 2,3-ДФГ в совокупности с повышением концентрации ПВК почти в 4 раза и лактата в 2 раза может указывать на усиление процессов анаэробного гликолиза и служит сигналом об инициации дисрегуляции метаболизма ишемизированного миокарда.

Ранее нами было показано, что при развитии повторного ИМ компенсаторные механизмы имеют свои отличия в гормональной регуляции, что сопровождается энергодефицитом, способствует неадекватной перестройке метаболизма эритроцитов, что определяет особенности патогенеза и клиники постинфарктного периода [9]. Анализ патогенеза постинфарктного периода после первичного и повторного ИМ на уровне промежуточных звеньев системы кровообращения (эритроциты) позволил установить неоднозначность перестройки метаболического обеспечения газотранспортных процессов, несмотря на их очевидную однонаправленность, что позволяет сформировать патогенетическую основу дифференцированного подхода к диагностике, профилактике и лечению коронарных инцидентов.

При ПИКС 2 сохраняется направленность метаболических перестроек в эритроцитах, сопровождающихся ростом функционального напряжения, прежде всего модуляционного типа адаптации к гипоксии. При этом имеет место дальнейшее усиление процессов анаэробного гликолиза, что отражает приспособительные изменения функционального состояния эритроцитов. С другой стороны, метаболический блок на уровне пирувата может отражать нарушение биосинтеза гемоглобина, что сочетается с данными об усилении отдачи кислорода тканям (повышение концентрации 2,3-ДФГ). Переход метаболизма на анаэробный путь повышает риск активации процессов свободно-радикального окисления за счет нарушения равно-

весия в системе синтеза и распада гемма в сторону накопления прооксидантов у пациентов с ПИКС 2, о чем свидетельствует резкое увеличение уровня конечных продуктов обмена эритроцитов. Накопление в крови недоокисленных продуктов индуцирует появление метаболитов-регуляторов, например, цитокинов, хемоаттрактантов, стимулирующих функциональную активность лейкоцитов [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскин М. П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови. А. с. № 877436, СССР. – 1981. – Бюл. № 40. – С. 46–49.
2. Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. – 2-е изд., испр. – М.: «ГЭОТАР-МЕДИЦИНА», 2004. – С. 784.
3. Дисрегуляторная патология системы крови / Под ред. Е. Д. Гольдберга, Г. Н. Крыжановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 432 с.
4. Горохова С. Г. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (формулировка, классификация): Практическое руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.
5. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патолого-анатомического диагнозов: Справочник. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 424 с.
6. Луганова И. С., Блинов М. Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лаб. дело. – 1975. – № 7. – С. 652–654.
7. Соколов Е. И., Симоненко В. Б., Зыкова А. А. и др. Патогенез гипоксии миокарда у больных с метаболическим синдромом // Кардиология. – 2009. – Т. 49. № 10. – С. 35–39.
8. Справочник по лабораторным методам исследований / Под ред. Л. А. Даниловой. – СПб: Питер, 2003. – 736 с.
9. Терентьев В. П., Микашинович З. И., Шлык С. В. Состояние центральной гемодинамики и кислородтранспортной функции крови у больных повторным инфарктом миокарда // Известия вузов, Сев.-Кав. рег. – 1995. – № 2. – С. 92–96.
10. Терентьев В. П., Шлык С. В. Реактивность газотранспортной системы крови при различной тяжести сердечной недостаточности у больных с повторным инфарктом миокарда: Тезисы докладов 1-й научной сессии. Ростовского государственного медицинского университета. – Ростов-на-Дону, 1996. – С. 136.
11. Шепотиновский В. И., Микашинович З. И., Терентьев В. П. Инструментальные и лабораторные методы в кардиологии. – Ростов-на-Дону, 1992. – 128 с.
12. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
13. Messer K. Oxyden transport capacity. – New-York, 1992. – 385 p.

Поступила 16.09.2011

И. С. ДЖЕРИЕВА, Н. И. ВОЛКОВА, А. Л. ЗИБАРЕВ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И СЕКРЕЦИЯ МЕЛАТОНИНА

Кафедра внутренних болезней № 3 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dgerieva@yandex.ru, тел. +79064186315

Исследовались ассоциации свободнорадикальных процессов и секреции мелатонина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими нарушениями (МН). Определялась концентрация метаболитов мелатонина 6-сульфатоксимелатонин (6-COMT) в моче и показатели хемолюминесценции плазмы. В опытной группе выявлены снижение пииковой концентрации 6-COMT в 4.00, уменьшение его ночной продукции ($p < 0,05$) и повышение дневной секреции ($p < 0,05$).