

32. Kovacic J.C., Lee P., Baber U., Karajgikar R., Evrard S.M., Moreno P. et al. Inverse relationship between body mass index and coronary artery calcification in patients with clinically significant coronary lesions. *Atherosclerosis*. 2012; 221 (1): 176–82.
33. Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005; 366: 1640–9.
34. Filardo G., Hamilton C., Hamman B., Ng H.K., Grayburn P. Categorizing BMI may lead to biased results in studies investigating in-hospital mortality after isolated CABG. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60 (11): 1132–9.

Поступила 21.05.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-009.72:616.155.2:615.273

Метаболические особенности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, резистентных и чувствительных к аспирину

И.Ю. Гринштейн¹, А.А. Савченко^{1,2}, Ю.И. Гринштейн¹, Е.А. Савченко¹

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022, Российская Федерация;

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН; ул. Партизана Железняка, 3г, Красноярск, 660022, Российская Федерация

Гринштейн Игорь Юрьевич, канд. мед. наук, докторант;

Савченко Андрей Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН;

Гринштейн Юрий Исаевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, e-mail: grinstein.yi@mail.ru;

Савченко Елена Алексеевна, канд. мед. наук, доцент

Цель. Определить уровни активности никотинамиддинуклеотид- и никотинамиддинуклеотидфосфат-зависимых (НАД- и НАДФ-зависимых соответственно) дегидрогеназ в тромбоцитах у аспириинчувствительных (АЧБ) и аспириинрезистентных (АРБ) больных стенокардией II–IV функциональных классов (ФК).

Материал и методы. У 102 пациентов мужского пола со стенокардией II–IV ФК в возрасте от 38 до 73 лет определялись показатели гемостаза на терапии аспирином в дозе 75–150 мг/сут. Функцию тромбоцитов оценивали методом оптической агрегометрии с определением спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов. В зависимости от подавления агрегации тромбоцитов все пациенты были разделены на две группы: чувствительные ($n = 48$) и резистентные ($n = 54$) к аспирину. Группы были сопоставимы по количеству больных разных функциональных классов. Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли на биохемилюминесцентном анализаторе БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Изучалась активность ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции (НАДН – никотинамиддинуклеотид восстановленный) лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДФ-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР).

Результаты. При исследовании уровней активности НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов в зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к аспирину обнаружено, что у АЧБ III ФК относительно контрольных уровней повышена активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ. Активность ГР у АРБ IV ФК повышена относительно контрольных показателей. Установлено повышение активности НАДН-ГДГ у АЧБ IV ФК стенокардии относительно контрольного диапазона.

Заключение. У больных стенокардией III–IV ФК в зависимости от чувствительности к аспирину выявляются значительные различия в метаболизме тромбоцитов. Наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружены у АРБ IV ФК. Показано, что нарушения в метаболизме тромбоцитов нарастают по мере увеличения ФК стенокардии и являются наиболее выраженными у пациентов, резистентных к аспирину.

Ключевые слова: стенокардия; тромбоциты; никотинамиддинуклеотид- и никотинамиддинуклеотид-фосфат-зависимые дегидрогеназы; резистентность к аспирину.

Platelet metabolic features in patients with stable angina regarding aspirin resistant

I.Y. Grinshteyn¹, A.A. Savchenko^{1,2}, Y.I. Grinshteyn¹, E.A. Savchenko¹

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation; ulitsa Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation;

²Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences; ulitsa Partizana Zheleznyaka, 3G, Krasnoyarsk, Russian Federation

Grinshteyn Igor' Yur'evich, MD, PhD, Postdoctoral Researcher;

Savchenko Andrey Anatol'evich, MD, DM, Professor, Chief of Chair of Physiology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Chief of Laboratory of the Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences;

Grinshteyn Yuriy Isaevich, MD, DM, Professor, Chief of Chair, e-mail: grinsteyn.yi@mail.ru;

Savchenko Elena Alekseevna, MD, PhD, Associate Professor

Objective. To determine of the nicotinamid adenine dinucleotide- and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent (respectively, NAD- and NADP-dependent) dehydrogenases activity in platelets of aspirin-sensitive (ASP) and aspirin-resistant (ARP) patients with II–IV functional classes (FC) stenocardia.

Material and methods. In 102 male patients with FC II–IV stenocardia aged 38–73 years were determined hemostasis on aspirin therapy at a dose of 75–150 mg/day. Platelet function was evaluated by optical aggregometry in determination of spontaneous and induced by adenosine diphosphate (ADP) platelet aggregation. Depending on the suppression of platelet aggregation, all patients were divided into two groups: sensitive ($n = 48$) and resistant ($n = 54$) for aspirin. The groups were matched on the number of patients with different functional classes. NAD- and NADP-dependent dehydrogenases activity in blood platelets was determined by bioluminescence analyzer BCL 3606M (SCTB "Nauka", Krasnoyarsk). Studied the activity of the following enzymes: glucose-6-phosphate dehydrogenase (Glu-6-pDH), glycerol-3-phosphate dehydrogenase (Gly-3-pDH), malic enzyme (ME), NAD and NADH-dependent reaction of lactate dehydrogenase (LDH and NADH-LDH), NAD and NADH-dependent reaction of malate dehydrogenase (MDH and NADH-MDH), NAD- and NADP-dependent glutamate dehydrogenase (NAD-GluDH and NADP-GluDH), NAD- and NADP-dependent isocitrate dehydrogenases (NAD-ICDH and NADP-ICDH) and glutathione reductase (GluRed).

Results. In the study of the NAD- and NADP-dependent dehydrogenases activity platelets depending on stenocardia and sensitivity to aspirin found that III FC ASP relative to control levels had increased activity of NADH-LDH, MDH and NADH NADH-GDH. Activity of GluRed in IV FC ARP increased relative control parameters. Found an increase of the NADH-GDH activity in ASP of IV FC stenocardia relative to a reference range.

Conclusion. In patients with stenocardia of III–IV FC according to the sensitivity to aspirin revealed significant differences in the metabolism of platelets. The most pronounced disorders of NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in platelets found in IV FC ARP. It is shown that disturbances in the platelet metabolism increase as functional class of stenocardia and are most pronounced in patients resistant to aspirin.

Key words: stenocardia; platelets; nicotinamid adenine dinucleotide- and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent dehydrogenases; aspirin resistance.

Введение

Активированный тромбоцит является важнейшим пусковым фактором в развитии атеротромбоза. Высокая агрегационная активность тромбоцитов инициирует

сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сосудистую смерть) [1]. Наряду с этим появились работы, свидетельствующие о резистентности или низкой чувствительности тромбо-

цитов к антитромбоцитарным препаратам, и в частности о связи между лабораторно диагностированной резистентностью к аспирину и риском сердечно-сосудистых событий [2–6]. Возникает вполне закономерный интерес к особенностям метаболизма тромбоцитов, резистентных и чувствительных к ацетилсалициловой кислоте. Возможно, изучение внутриклеточного метаболизма тромбоцитов больных коронарной патологией, резистентных к аспирину, позволит лучше понять механизм низкой чувствительности красных кровяных пластинок к антитромбоцитарному препарату.

Поэтому целью исследования явилось определение уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у аспириночувствительных (АЧБ) и аспиринорезистентных (АРБ) больных стабильной стенокардией разных функциональных классов (ФК).

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 102 пациента мужского пола со стенокардией II–IV ФК в возрасте от 38 до 73 лет. Контрольная группа состояла из 35 доноров. У всех больных определялись показатели гемостаза на фоне терапии аспирином в дозе 75–150 мг/сут. Изучение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов под действием индукторов агрегации (5 мкМ АДФ, 20 мг/мл коллагена, 7 мкг/мл адреналина) проводилось на агрегометре «Биола». В зависимости от лабораторных результатов АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов все пациенты были разделены на две группы: чувствительные ($n = 48$) и резистентные ($n = 54$) к аспирину. Группы были сопоставимы по количеству больных разных функциональных классов.

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [7]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики

СО РАН, Красноярск), и биолюминометрического анализатора БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции (НАДН – никотинамиддинуклеотид восстановленный) лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДФ-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка ($1 \text{ Е} = 1 \text{ мкмоль/мин}$ [8]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} – C_{75}). Проверку гипотезы о статистической достоверности величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004). Работа одобрена этическим комитетом, ее участники подписали информированное согласие.

Результаты

В зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к аспирину обнаружено изменение активности некоторых НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (рис. 1). Активность Г3ФДГ снижена относительно контрольного диапазона у АЧБ II и III ФК стенокардии, а также у АРБ III и IV ФК. По сравнению с контрольным уровнем у АЧБ II и IV ФК стенокардии понижена активность ЛДГ. В то же время у АРБ IV ФК стенокардии активность ЛДГ снижена относительно контрольного диапазона и уровней активности, выявленных у АРБ II и III ФК.

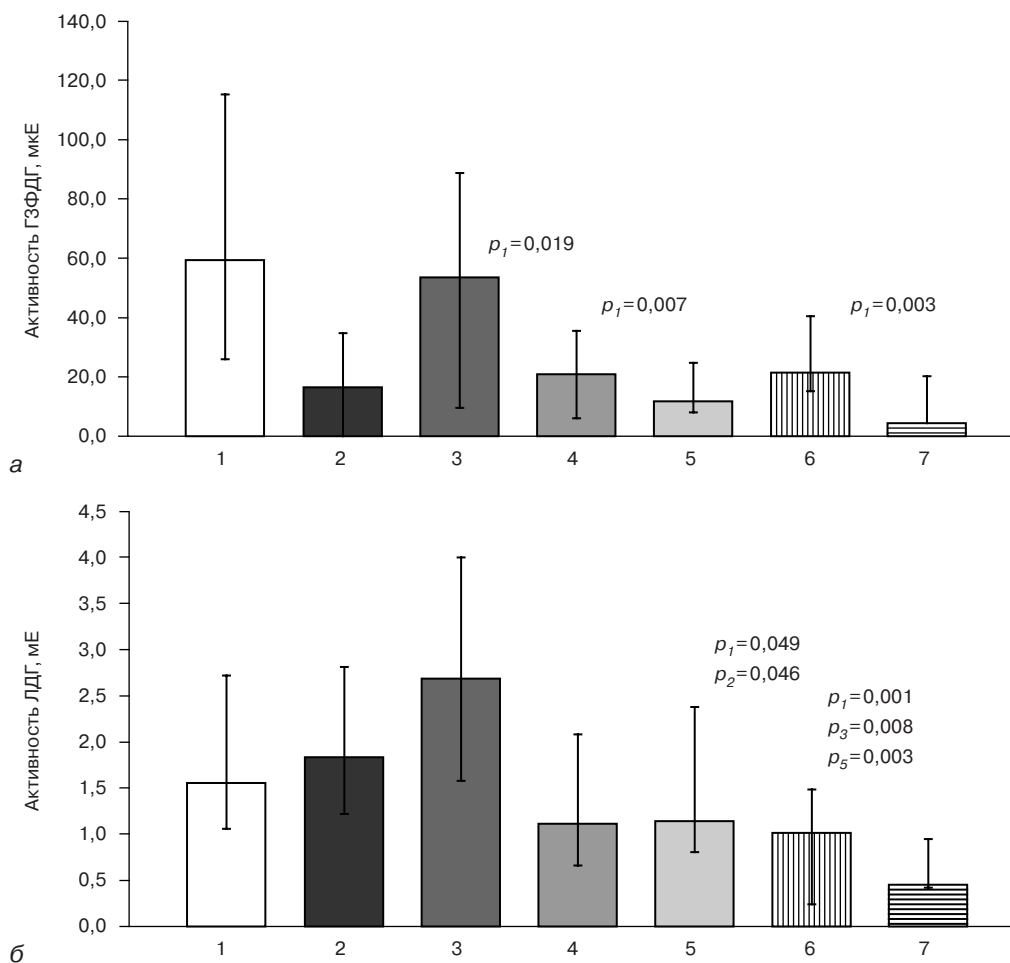


Рис. 1. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у АЧБ и АРБ разных ФК стенокардии:

а – ГЗФДГ; б – ЛДГ.

1 – контроль; 2 – АЧБ II ФК; 3 – АРБ II ФК; 4 – АЧБ III ФК; 5 – АРБ III ФК; 6 – АЧБ IV ФК; 7 – АРБ IV ФК; p – статистически достоверные различия с показателями: p_1 – контрольной группы; p_2 – АЧБ II ФК стенокардии; p_3 – АРБ II ФК стенокардии; p_5 – АРБ III ФК стенокардии.

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у АЧБ и АРБ разных ФК стенокардии обнаружено, что наиболее выраженные изменения выявляются у АРБ IV ФК (рис. 2). Так, у больных данной группы относительно контрольных значений снижена активность Г6ФДГ, НАДФ-МДГ, НАДФ-ГДГ и НАДФ-ИЦДГ. Причем, активность НАДФ-МДГ в тромбоцитах АРБ IV ФК стенокардии также снижена и относительно уровней, выявляемых у АРБ III ФК и АЧБ IV ФК. Активность НАДФ-ИЦДГ у АРБ IV ФК снижена относительно

значений, выявляемых у АРБ II ФК стенокардии. Кроме того, у АЧБ и АРБ III ФК активность НАДФ-ГДГ снижена относительно контрольного уровня, а у АЧБ IV ФК стенокардии активность Г6ФДГ также снижена относительно контрольного диапазона.

При исследовании уровней активности НАДН- и НАДФН-зависимых (НАДФН – никотинамиддинуклеотид-фосфат восстановленный) дегидрогеназ тромбоцитов в зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к аспирину обнаружено, что у АЧБ III ФК относи-

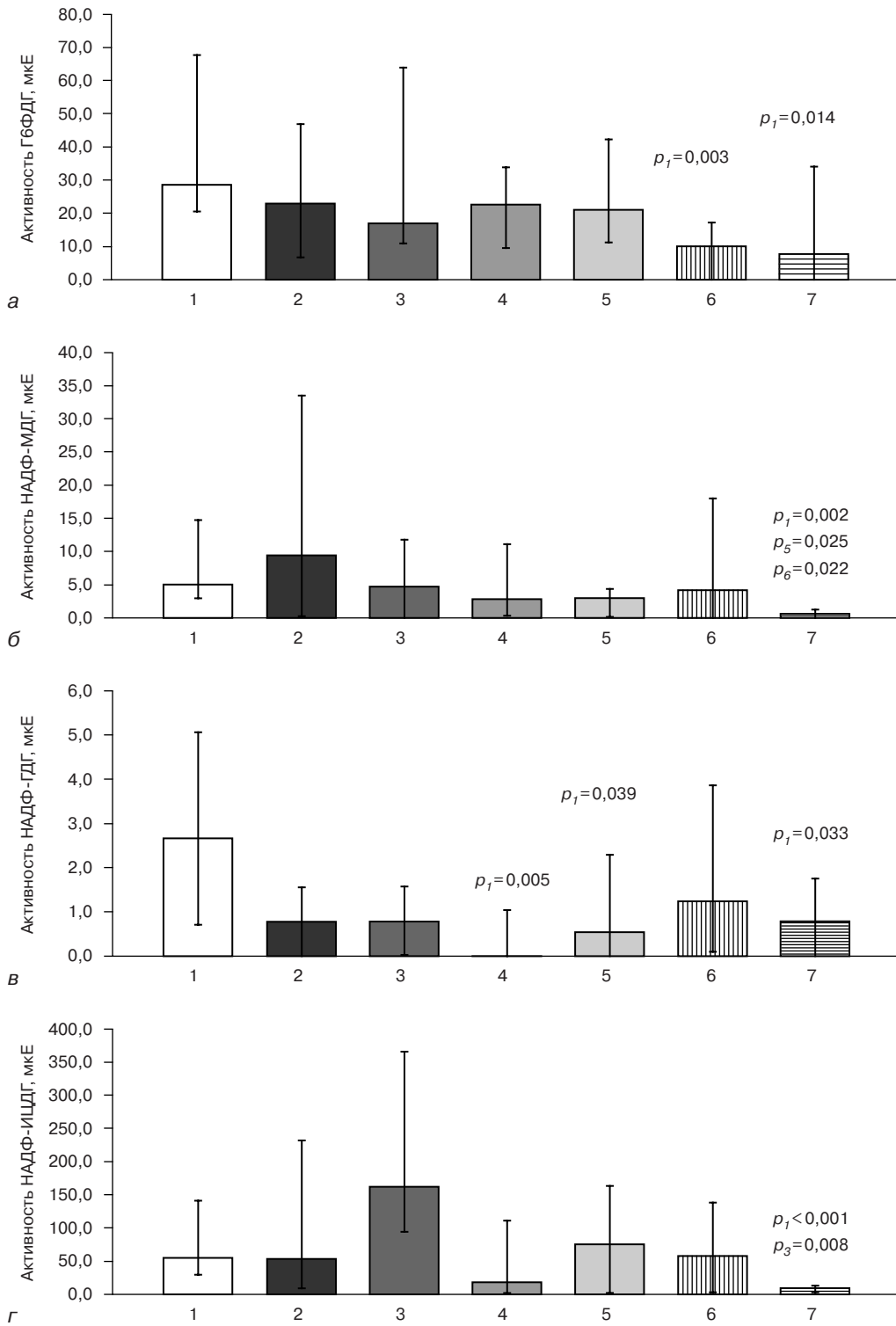


Рис. 2. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у АЧБ и АРБ разных ФК стенокардии:

а – Г6ФДГ; б – НАДФ-МДГ; в – НАДФ-ГДГ; г – НАДФ-ИЦДГ.

Обозначения те же, что и на рис. 1; p_6 – АРБ IV ФК стенокардии.

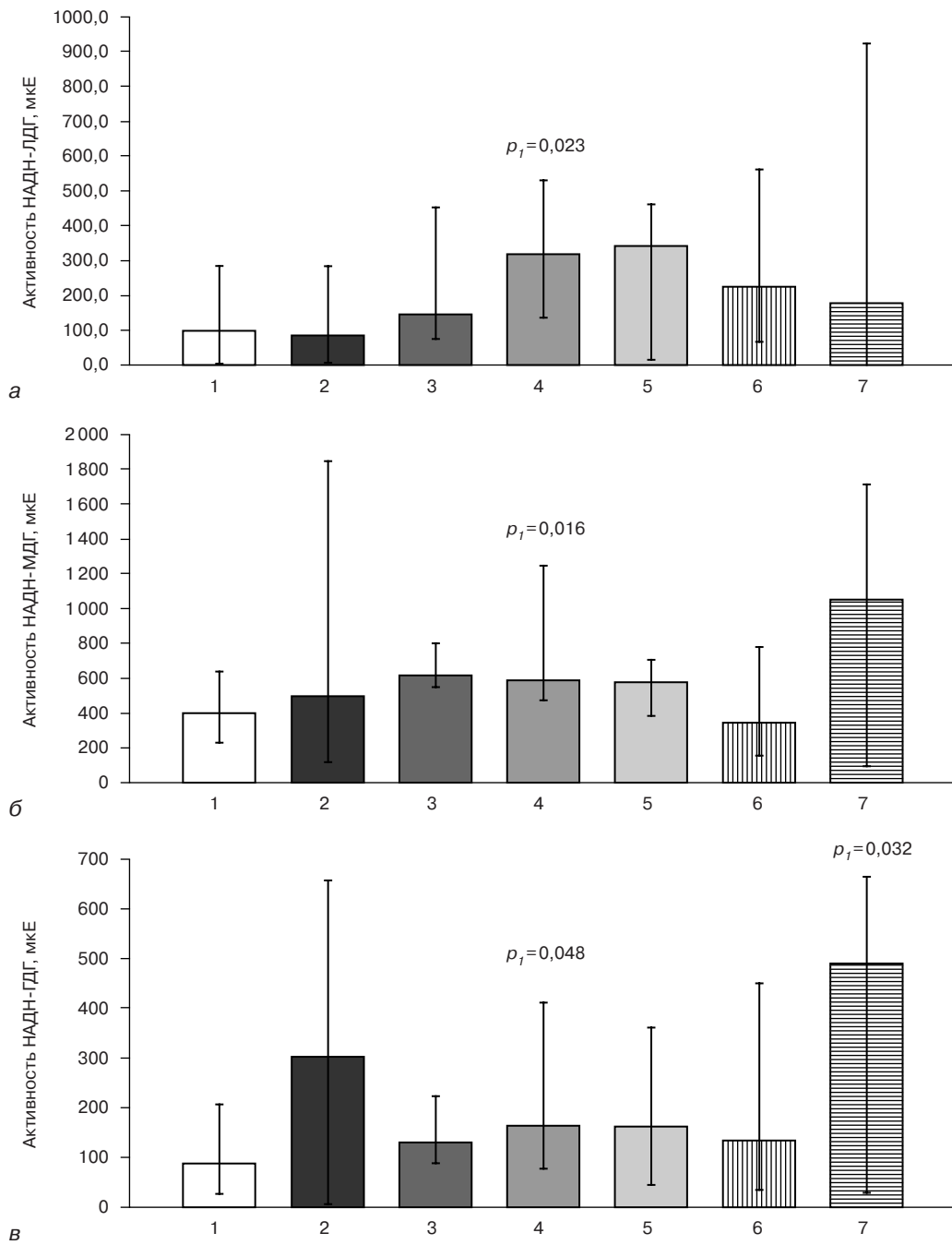


Рис. 3. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у АЧБ и АРБ разных ФК стенокардии:

а – НАДН-ЛДГ; б – НАДН-МДГ; в – НАДН-ГДГ.

Обозначения те же, что и на рис. 1.

тельно контрольных уровней повышена активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ (рис. 3). Активность ГР у АРБ IV ФК повышена относительно

контрольных показателей. Установлено повышение активности НАДН-ГДГ у АЧБ IV ФК стенокардии относительно контрольного диапазона.

Обсуждение

Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Известно что, Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [8, 9]. Снижение ее активности в тромбоцитах больных IV ФК стенокардии вне зависимости от чувствительности к аспирину определяет недостаточность синтетических процессов в клетках. Необходимо отметить, что Г6ФДГ также является основным конкурентом гликолиза за субстрат [8, 10]. Однако у больных IV ФК не обнаружено изменение активности анаэробной реакции ЛДГ, тогда как активность аэробной ЛДГ и у АЧБ и АРБ IV ФК значительно понижена. В то же время у АЧБ III ФК стенокардии повышение активности анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ отражает высокий уровень синтеза НАДН в цитоплазматическом компартменте тромбоцитов. Ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, является Г3ФДГ [11, 12], уровень активности которой понижен у АЧБ II и III ФК и АРБ III и IV ФК. Следовательно, ингибирование Г3ФДГ не влияет на уровень анаэробного окисления глюкозы в тромбоцитах больных разных ФК стенокардии.

Частично недостаточность пентозофосфатного цикла может быть компенсирована малик-ферментом, который является ключевым в системе липидного анаболизма [13, 14]. Однако у АРБ IV ФК активность фермента снижена. Г6ФДГ и НАДФМДГ являются основными ферментами, восстанавливающими НАДФ до

НАДФН. Известно, что уровень концентрации последнего в клетке влияет на активность ГР, которая в составе глутатион-зависимой антиоксидантной системы контролирует уровень перекисных процессов. При этом, несмотря на понижение активности Г6ФДГ и отсутствие изменений активности НАДФ-МДГ, у АЧБ IV ФК стенокардии активность ГР повышается.

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [15, 16]. В связи с этим биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [10]. Однако активность МДГ и НАД-ИЦДГ, входящих в лимонный цикл, у больных разных ФК стенокардии в зависимости от чувствительности к аспирину не изменяется. В то же время у некоторых групп обследованных больных наблюдается понижение активности вспомогательных дегидрогеназных реакций – НАДФ-ГДГ и НАДФ-ИЦДГ. Причем активность обоих ферментов снижена только в группе АРБ IV ФК стенокардии.

Цикл трикарбоновых кислот, являясь амфиболическим, тесно взаимосвязан с реакциями аминокислотного обмена [10]. Связующими ферментами являются глутаматдегидрогеназы, которые также участвуют в реакциях азотного обмена. Активность НАД(Ф)Н-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ отражает уровень оттока субстратов с цикла Кребса на реакции аминокислотного обмена. Обнаружено, что максимальная активность НАДН-ГДГ выявляется в тромбоцитах у АРБ IV ФК стенокардии, что свидетельствует о выраженном оттоке субстратов с энергетических реакций на процессы аминокислотного обмена. У больных III–V ФК выявлены различия в метаболизме тромбоцитов в зависимости от чувствительности к аспирину (см. таблицу).

Особенности изменений метаболизма тромбоцитов у аспиричувствительных и аспирирезистентных больных стенокардией различных функциональных классов

Компартменты	II ФК стенокардии		III ФК стенокардии		IV ФК стенокардии	
	АЧБ	АРБ	АЧБ	АРБ	АЧБ	АРБ
Митохондрия	Активность ферментов соответствует контрольному диапазону		Низкая активность НАДФ-ГДГ		-	Нарушение компенсаторных процессов в цикле Кребса. Повышение уровня субстратного оттока на реакции аминокислотного обмена
			Повышение уровня субстратного оттока на реакции аминокислотного обмена	-		
Цитоплазма			Активация анаэробного дыхания	-	-	Ингибирование пластического обмена и реакций липидного анаболизма
			Низкая активность липидного катаболизма		Низкая активность аэробной реакции ЛДГ	

Таким образом, наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружены у АРБ IV ФК: низкая активность Г6ФДГ и НАДФ-МДГ определяет ингибирование пластического обмена и реакций липидного анаболизма; понижение активности НАДФ-ГДГ и НАДФ-ИЦДГ отражает нарушения компенсаторных процессов в цикле трикарбоновых кислот, проявляющихся на фоне повышенного уровня НАДН-зависимого субстратного оттока на реакции аминокислотного обмена. Кроме того, пониженная активность аэробной реакции ЛДГ в тромбоцитах у больных IV ФК стенокардии определяет снижение субстратного стимулирования аэробных реакций, что также отрицательно влияет на энергетические процессы в целом. Метаболизм тромбоцитов у больных III ФК стенокардии характеризуется низким уровнем липидного катаболизма и активности НАДФ-ГДГ. Дополнительно у АЧБ III ФК выявляется активация анаэробной энергетики и НАДН-зависимой субстратной стимуляции реакций аминокислотного обмена. У больных II ФК стенокардии определяются наименьшие изменения в метаболизме тромбоцитов.

Заключение

Выявленные особенности активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбо-

цитов у больных с разными ФК стенокардии свидетельствуют о метаболическом дисбалансе в красных кровяных пластинках при ишемической болезни сердца (ИБС). Метаболические нарушения в тромбоцитах, наиболее выраженные у больных III–IV ФК стенокардии, вероятно, сказываются на рецепторной активности клеток и способности тромбоцитов к агрегации на терапии аспирином. Различия в метаболизме тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от чувствительности к аспирину позволяют предположить некоторые метаболические пути развития резистентности к аспирину. Следует подчеркнуть, что напрямую дисбаланс метаболизма в тромбоцитах не связан с метаболизмом арахидоновой кислоты, через ингибирование которой реализуется действие аспирина. Вместе с тем выявленные нарушения в метаболизме тромбоцитов ассоциируют с недостаточным ответом агрегации на аспирин, особенно выраженный у больных с тяжелой стенокардией. Можно полагать, что нарушения метаболизма в тромбоцитах на фоне гипоксии при ИБС ведут к изменению рецепторной активности красных кровяных пластинок по отношению к антитромбоцитарным препаратам, в том числе к аспирину. Необходима разработка методов, влияющих на метаболизм тромбоцитов, для повышения чувствительности рецепторов красных кровяных пластинок

к аспирину, что окажет влияние на преодоление вторичной лекарственной резистентности.

Литература

1. Cawaz M., Langer H., May A.E. Platelet inflammation and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3378–84.
2. Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология.* 2012; 1: 5–14.
3. Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю., Савченко Е.А. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2008; 6: 51–6.
4. Пак Н.Л., Голухова Е.З., Самсонова Н.Н. и др. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Креативная кардиология.* 2011; 2: 60–70.
5. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–33.
6. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336 (7637): 195–8.
7. Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н., Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006; 5: 33–6.
8. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase—from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep.* 2007; 12; 3: 109–18.
9. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life.* 2012; 64; 5: 362–9.
10. Северин Е.С. (ред.) Биохимия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004.
11. De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator. *Protein J.* 2012; 31 (2): 109–19.
12. Guo Z.P., Zhang L., Ding Z.Y. et al. Improving ethanol productivity by modification of glycolytic redox factor generation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase mutants of an industrial ethanol yeast. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 38 (8): 935–43.
13. Al-Dwairi A., Pabona J.M., Simmen R.C., Simmen F.A. Cytosolic malic enzyme 1 (ME1) mediates high fat diet-induced adiposity, endocrine profile, and gastrointestinal tract proliferation-associated biomarkers in male mice. *PLoS One.* 2012 (7); 10: 46716.
14. Murugan S., Hung H.C. Biophysical characterization of the dimer and tetramer interface interactions of the human cytosolic malic enzyme. *PLoS One.* 2012; 7 (12): 50143.
15. Hayashi T., Tanaka S., Hori Y. et al. Role of mitochondria in the maintenance of platelet function during in vitro storage. *Transfus. Med.* 2011; 21 (3): 166–74.
16. Misztal T., Przeslaw K., Rusak T., Tomasiak M. Peroxynitrite – altered platelet mitochondria – a new link between inflammation and hemostasis. *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 17–25.

References

1. Cawaz M., Langer H., May A.E. Platelet inflammation and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3378–84.
2. Vorob'eva I.I., Ryzhkova E.V., Vasil'eva E.Yu., Shpektor A.V. Effect of systemic inflammation on the effect of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Kreativnaya kardiologiya.* 2012; 1: 5–14 (in Russian).
3. Grinshteyn Yu.I., Savchenko A.A., Grinshteyn I.Yu., Savchenko E.A. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya.* 2008; 6: 51–6 (in Russian).
4. Pak N.L., Golukhova E.Z., Samsonova N.N. et al. The hemostatic system in patients with coronary heart disease after myocardial revascularization performed with cardiopulmonary bypass and on a beating heart. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2011; 2: 60–70 (in Russian).
5. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–33.
6. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336 (7637): 195–8.
7. Savchenko E.A., Savchenko A.A., Gerasimchuk A.N., Grishhenko D.A. Evaluation of the metabolic status of platelets in normal and ischemic heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2006; 5: 33–6 (in Russian).
8. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase—from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep.* 2007; 12; 3: 109–18.
9. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life.* 2012; 64; 5: 362–9.

10. Severin E.S. (ed.) Biochemistry. M.: GEOTAR-Media; 2004 (in Russian).
11. De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator. *Protein J.* 2012; 31 (2): 109–19.
12. Guo Z.P., Zhang L., Ding Z.Y. et al. Improving ethanol productivity by modification of glycolytic redox factor generation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase mutants of an industrial ethanol yeast. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 38 (8): 935–43.
13. Al-Dwairi A., Pabona J.M., Simmen R.C., Simmen F.A. Cytosolic malic enzyme 1 (ME1) mediates high fat diet-induced adiposity, endocrine profile, and gastrointestinal tract proliferation-associated biomarkers in male mice. *PLoS One.* 2012 (7); 10: 46716.
14. Murugan S., Hung H.C. Biophysical characterization of the dimer and tetramer interface interactions of the human cytosolic malic enzyme. *PLoS One.* 2012; 7 (12): 50143.
15. Hayashi T., Tanaka S., Hori Y. et al. Role of mitochondria in the maintenance of platelet function during in vitro storage. *Transfus. Med.* 2011; 21 (3): 166–74.
16. Misztal T., Przeslaw K., Rusak T., Tomasiak M. Peroxynitrite – altered platelet mitochondria – a new link between inflammation and hemostasis. *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 17–25.

Поступила 21.05.2014

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.124.2-073.432.19:616.126.422:616.127-089.844

Дополнительные возможности эхокардиографической оценки систолической функции левого желудочка у пациентов с умеренной митральной недостаточностью до и после хирургической реваскуляризации миокарда и митральной аннулопластики

С.Г. Суханов^{1,2}, Е.Н. Орехова^{1,2}, С.А. Шарлаимов²

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ; ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614000, Российская Федерация;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения РФ;
ул. Маршала Жукова, 35, г. Пермь, 614013, Российская Федерация

Суханов Сергей Германович, главный врач ФЦССХ МЗ РФ, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, профессор, доктор мед. наук;

Орехова Екатерина Николаевна, заведующая отделением функциональной диагностики ФЦССХ МЗ РФ, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, доктор мед. наук;

Шарлаимов Станислав Александрович, врач ультразвуковой диагностики, e-mail: sharlaimovstas@mail.ru