



*Семенова П.А.^{1,2}, Невзорова В.А.¹, Плехова Н.Г.¹, Черненко И.Н.¹, Лемтюгова Э.К.¹

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Острякова 2, г. Владивосток 690002, Российская Федерация;

²РСК Владивостокской клинической больницы №1, ул. Садовая, 22, г. Владивосток 690078, Российская Федерация.

***Ответственный автор:** Семенова Полина Александровна, аспирант института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, ул. Острякова 2, г. Владивосток 690002, Российская Федерация; врач-кардиолог, РСК Владивостокской клинической больницы №1, ул. Садовая, 22, г. Владивосток 690078, Российская Федерация; e-mail: polina.selyukova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3632-9575
Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., главный терапевт ДФО, директор, Институт терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: nevzorova@inbox.ru@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0117-0349
Плехова Наталья Геннадьевна, д.б.н., заведующая ЦНИЛ, проф. каф. клин. лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: pl_nat@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-8701-7213
Черненко Иван Николаевич, мл. науч. сотр. ЦНИЛ, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: chernencrj2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5261-810X
Лемтюгова Эмилия Константиновна, студентка 5 курса специальности 31.05.01 лечебное дело, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: emiliya77aa77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3005-6633

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить состояние мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме в зависимости от наличия и отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы: В исследовании приняло участие 100 человек, госпитализированных в региональный сосудистый центр Владивостокской клинической больницы №1 с диагнозом острый коронарный синдром, в возрасте от 35-ти до 65-ти лет. Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев того же возраста и пола. Всем пациентам в момент поступления были выполнены исследования для диагностики острого коронарного синдрома, включая оценку содержания тропонина I, а также были определены маркер предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и мембранный потенциал митохондрий лейкоцитов крови.

Результаты: Установлено увеличение количества лейкоцитов с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий у пациентов при всех вариантах острого коронарного синдрома, включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. Обнаружена прямая связь между показателями повышения числа клеток с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий и содержанием тропонина I и NTproBNP в сыворотке крови при инфаркте миокарда. При нестабильной стенокардии такая же зависимость

была определена между мембранным потенциалом митохондрий и NTproBNP. При всех вариантах острого коронарного синдрома не обнаружено достоверного различия между показателями лейкоцитов с измененным мембранным потенциалом митохондрий в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.

Заключение. Увеличение числа лейкоцитов с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий в крови пациентов сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса при остром коронарном синдроме. Установленная связь при инфаркте миокарда между показателями содержания таких клеток и тропонина I может рассматриваться в качестве подтверждающего факта участия клеток с дисфункцией митохондрий в развитии ишемического некроза. Обнаруженная сопряженность повышения показателей у пациентов с острым коронарным синдромом числа лейкоцитов крови с измененным мембранным потенциалом митохондрий и уровнем NTproBNP указывает на вклад митохондриальной дисфункции лейкоцитов в развитие ремоделирования миокарда независимо от клинической формы острого коронарного синдрома и от наличия сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мембранный потенциал митохондрий, лейкоциты крови, сахарный диабет

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование статьи. Исследование выполнено в рамках государ-

ственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у различных этнических групп», №121051100059-9.

✉ POLINA.SELYUKOVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Лемтюгова Э.К. Состояние мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):68-74. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-68-74>

Рукопись получена: 01.06.2023 | Рецензия получена: 13.07.2023 | Принята к публикации: 28.08.2023

© Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Лемтюгова Э.К., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Polina A. Semenova^{1,2}, Vera A. Nevzorova¹, Natal'ya G. Plekhova¹,
Ivan N. Chernenko¹, Emiliya K. Lemtyugova¹

THE STATE OF THE MEMBRANE POTENTIAL OF THE MITOCHONDRIA OF BLOOD LEUKOCYTES IN ACUTE CORONARY SYNDROME

¹PACIFIC STATE MEDICAL UNIVERSITY, OSTRYAKOVA STR., 4, VLADIVOSTOK 690002, RUSSIAN FEDERATION;

²RVC VLADIVOSTOK CLINICAL HOSPITAL No. 1, SADOVAYA STR., 22, VLADIVOSTOK 690078, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: Polina A. Semenova, postgraduate student, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Ostryakova str., 4, Vladivostok 690002, Russia; cardiologist, RVC Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Sadovaya str., 22, Vladivostok 690078, Russian Federation, e-mail: polina.selyukova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3632-9575

Vera A. Nevzorova, Cand. of Sci. (Med.), Chief Therapist of the Far Eastern Federal District, Director, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: nevzorova@inbox.ru@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Natalia G. Plekhova, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Prof. of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: pl_nat@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-8701-7213

Ivan Nikolaevich Chernenko, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: chernencrj2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5261-810X.

Emiliya K. Lemtyugova, student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: emiliya77aa77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3005-6633

SUMMARY

Purpose: to assess the state of mitochondrial membrane potential of blood leukocytes in acute coronary syndrome (ACS) depending on the presence and absence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and Methods. The study involved 100 people hospitalized at the regional vascular center (RCC) of the Vladivostok Clinical Hospital No. 1 with a diagnosis of ACS, aged 35 to 65 years. The control group consisted of 30 apparently healthy volunteers of the same age and sex. At the time of admission, all patients underwent studies for the diagnosis of ACS, including an assessment of the content of troponin I (TrI), and the marker of the precursor of the cerebral natriuretic peptide (NTproBNP) and the membrane potential of mitochondria (MPM) of blood leukocytes were determined.

Results. Indicators of the state MPM made it possible to assess the content of dead and living cells in the blood of the examined persons. An increase in non-viable leukocytes in the blood patients with all types of ACS, including myocardial infarction (MI) and unstable angina (UA), was established.

A direct relationship was found between the increase in the number of these cells and the content of TrI in MI and a direct relationship between it and NTproBNP both in MI and NS. In patients with ACS, no significant difference was found between the MMP values of leukocytes depending on the presence of T2DM.

Conclusion. An increase in the MPMP of blood leukocytes in patients accompanies the redox balance disturbance in ACS. The established relationship between MPMP indices in MI and the content of TrI can be considered as a confirming fact of the participation of cells with mitochondrial dysfunction in the development of ischemic necrosis. The found relationship between the increase in blood leukocyte MPMP in patients with ACS and the level of NTproBNP indicates a certain contribution of mitochondrial dysfunction of leukocytes to the development of myocardial remodeling, regardless of the clinical form of ACS and the presence of DM2.

Key words: acute coronary syndrome, mitochondrial membrane potential, blood leukocytes, diabetes mellitus

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article: The study was carried out within the framework of

the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Artificial intelligence technologies in phenotyping tissue and systemic remodeling and predicting outcomes at the stages of development of chronic non-communicable diseases in various ethnic groups", No. 121051100059-9.

✉ POLINA.SELYUKOVA@GMAIL.COM

For citation: Polina A. Semenova, Vera A. Nevzorova, Natal'ya G. Plekhova, Ivan N. Chernenko¹, Emiliya K. Lemtyugova. The state of the membrane potential of the mitochondria of blood leukocytes in acute coronary syndrome. Eurasian heart journal. 2023;(3):68-74 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-68-74>

Received: 01.06.2023 | **Revision Received:** 13.07.2023 | **Accepted:** 28.08.2023

© Polina A. Semenova, Vera A. Nevzorova, Natal'ya G. Plekhova, Ivan N. Chernenko¹, Emiliya K. Lemtyugova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Среди общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) по данным Росстата РФ 2022 г. удельный вес ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 21%. В то же время в структуре смертности взрослого населения ИБС остается несомненным лидером, фигурируя среди основных причин в 54% случаев. При этом доля острого инфаркта миокарда среди причин смерти составляет около 6% [1]. Иными словами, ведущая роль в сохранении устойчивой значимости БСК в показателях смертности населения РФ и не достижения целевых показателей продолжительности жизни, установленных Национальными проектами (госпрограмма РФ «Развитие здравоохранения» 2018-2025 гг. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 г №1640) принадлежит именно хроническим формам ИБС в манифестации, в которых большое значение имеют острые коронарные события (ОКС) [2,3]. Действительно, различные формы ОКС остаются наиболее частой формой дебюта ИБС, причиной повторных госпитализаций, развития ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), итогом которого является развитие сердечной недостаточности как в РФ, так и в странах Евросоюза (регистр ESC EORP CICD-LT, 2022 г.) [4].

Современный взгляд на возникновение и непрерывность сердечно-сосудистого континуума предполагает получение новых знаний в области механизмов меж- и внутриклеточных взаимодействий, в которых особое место принадлежит изучению процессов митохондриального биогенеза. Известна высокая чувствительность митохондрий к развитию окислительного стресса и процессам ишемии-реперфузии, типичных для развития ОКС [5]. Вызывает интерес оценка митохондриальной дисфункции, как маркера сердечно-сосудистого «старения» у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), распространение которого среди взрослого населения приобретает характер пандемии. Известно, что патологические эффекты СД проявляются окислительным стрессом, при котором на внутриклеточном уровне основной мишенью являются митохондрии, так как основным субстратом для ферментов цикла Кребса является глюкоза. В условиях недостатка глюкозы метаболизм митохондрий изменяется и протекает по пути β -окисления жирных кислот [6]. Одним из перспективных методов оценки дисфункции лейкоцитов крови является мониторинг изменения мембранного потенциала митохондрий (МПМ) [7]. Оценка этого показателя у пациентов с различными формами ОКС в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа может быть рассмотрена в качестве перспективного подхода для построения моделей течения ОКС и разработки оптимизированных мер профилактики процессов сердечно-сосудистого ремоделирования в его исходе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 100 человек, госпитализированных в региональный сосудистый центр (РЦ) Владивостокской клинической больницы №1 с диагнозом ОКС, в возрасте от 35-ти до 65-ти лет. Основными критериями включения в исследование были впервые установленный диагноз инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST)/ ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) или нестабильной стенокардии (НС) с длительностью течения СД 2-го типа менее 5 лет или без него. Критериями исключения служили пациенты с установленным диагнозом СД 2-го типа более 5 лет (ввиду развития осложнений по прошествии 5 и более лет от начала заболевания – ретинопатия, ангиопатии различных локализаций, поражение органов-мишеней [8]), СД 1-го типа, наличием в анамнезе ра-

нее перенесенного ОКС и/или ОНМК и/или вмешательства на коронарных артериях в прошлом, документированной хронической болезнью почек IV стадии и более, поражением периферических артерий, онкологическими заболеваниями различной давности и тяжелыми заболеваниями печени.

Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой обследованных по возрасту и основным 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 лабораторно-инструментальные методы диагностики, использующиеся при ОКС [9], ЭКГ, ЭХОКГ, коронарную ангиографию (КАГ), а также в первые часы поступления в стационар определены количественный анализ тропонина I (TnI) и натрийуретический пептид (NTproBNP) с использованием аппарата AQT90 FLEX.

Забор крови для оценки МПМ лейкоцитов крови выполнялся утром натощак в первые сутки поступления в стационар с помощью вакуумных систем кубитального доступа в пробики, содержащие этилендиаминуксусную кислоту. Лейкоциты выделяли путем центрифугирования в течение 30 мин при 1800 об/мин, отбирали образовавшийся при центрифугировании слой клеток и удаляли эритроциты лизирующим раствором. Полученные клетки дважды отмывали раствором Версена центрифугируя при 1800 об./мин. и доводили концентрацию до 5×10^5 кл/мл. Для определения МПМ в суспензию клеток вносили 50 мкл раствора катионного липофильного красителя JC-10 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'- тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) (Becton Dickinson, USA). Процентное содержание флуоресцирующих клеток со сниженным потенциалом митохондриальной мембраны ($\Delta\psi$) определяли с помощью проточного лазерного цитофлуориметра MACSQuant® Analyzer 10 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) при возбуждающем свечении длиной волны 520 и 570 нм. Обработку данных проводили, используя программу MACSQuality™ Software v/2/5 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Также просматривали под флуоресцентным микроскопом Axio Scope A1 (ZEISS, Германия) с иллюминатором Colibri 2 (ZEISS, Германия), оснащенном цифровой камерой с интерфейсом C-mount Olympus UC90 (Olympus, Япония).

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

Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от варианта ОКС (ИМпST, ИМбпST и НС), а также в каждой из подгрупп были выделены пациенты с СД 2-го типа. Результаты клинического обследования пациентов и группы контроля представлены таблице 1.

Пациенты и здоровые лица не имели достоверных различий по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). Как следует из данных табли-

цы 1, в подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от клинической формы ОКС установлено, что пациенты с СД 2-го типа в каждой из подгрупп были старше (при $p < 0,009$; $p_2=0,012$; $p_3 < 0,001$, соответственно) и в них преобладали женщины (соответственно $p=0,008$; 58,3%, $p=0,041$ $p=0,032$). При анализе показателей САД, ДАД и ЧСС здоровых добровольцев и пациентов с ОКС статистически значимых различий не установлено.

Для оценки состояния клеток используется липофильный катионный краситель JC-10, который проникает в матрикс митохондрий через мембраны с неизменным потенциалом, где используется в качестве субстрата для ферментов кислород зависимой системы, в результате этой реакции образуются J-агрегаты. В клетках, в которых МПМ изменен при воздействии различных стимулов, например, вследствие старения митохондрий, повреждения мембраны при нарушении окислительно-восстановительного потенциала, J-агрегаты не образуются. Флуоресцентное исследование содержания мономерной

и агрегированной формы красителя в лейкоцитах позволяет оценить количество клеток с измененным и неизменным МПМ. Нами было изучено содержание флуоресцирующих лейкоцитов крови у всех обследуемых лиц при длине волны $\lambda=590$ нм (желто-оранжевое свечение, указывающее на клетки с неизменным МПМ, рис. 1а) и при $\lambda=470$ нм (зеленое свечение, указывающее на клетки с нарушенным МПМ, рис. 1б, 1в). Показатели выражали в процентах от общего числа подсчитанных клеток. В крови здоровых лиц количество клеток с неизменным МПМ составило 58% [49; 64]. У пациентов с ОКС без СД 2-го типа обнаруживалось значимое снижение числа таких клеток до 35% [28; 41] ($p < 0,01$), а при его наличии до 26,05% [25; 36] ($p < 0,01$, рис. 1г). Различия между числом клеток с неизменным МПМ у пациентов с ОКС в зависимости от наличия СД 2-го типа недостоверны ($p > 0,05$). Также не отмечалось достоверных различий между показателями для пациентов при ранжировке соответственно вариантам ОКС (табл. 2).

Таблица 1. Результаты клинического обследования пациентов с ОКС и группы контроля

Table 1. Results of clinical examination of patients with ACS and control groups

Показатель	Здоровые лица (n=30)	Общая группа обследуемых с ОКС (n=100)					
		ИМнST		ИМбнST		НС	
		СД- (n=18)	СД+ (n=19)	СД- (n=15)	СД+ (n=12)	СД- (n=18)	СД+ (n=18)
Возраст, лет	58 [43; 62]	56 [50; 63]	61 [56; 64] $p_1=0,009$	58 [50; 64]	63 [59; 64] $p_2=0,012$	57 [52; 65]	60 [57; 65] $p_3 < 0,001$
Женщины, %	51,6	17,6	68,8 $p_1=0,008$	13,4	58,3 $p_2=0,041$	16,7	36,4 $p_3=0,032$
ИМТ, кг/м ²	25 [23; 27]	24 [23; 25]	27 [24; 35]	25 [24; 28]	26 [23; 32]	24 [23; 26]	26 [23; 29]
САД, мм рт. ст.	115 [110; 124]	130 [120; 138]	130 [120; 138]	129 [119; 137]	135 [126; 140]	134 [127; 140]	133 [126; 140]
ДАД, мм рт. ст.	70 [65; 75]	76 [70; 85]	75 [70; 80]	74 [68; 85]	78 [70; 86]	75 [70; 85]	70 [65; 75]
ЧСС, уд/мин	66 [60; 74]	66 [62; 70]	70 [64; 75]	66 [62; 71]	72 [66; 78]	69 [65; 73]	68 [64; 73]

Примечание/Note: ИМТ — индекс массы тела (BMI — body mass index); САД — систолическое артериальное давление (SBP — systolic blood pressure), ДАД — диастолическое артериальное давление (DBP — diastolic blood pressure), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate);

p_1 — при сравнении показателей подгруппы пациентов с ИМнST без СД 2-го типа и подгруппы с ИМнST с СД 2-го типа (p_1 — when comparing the indicators of a subgroup of patients with STeMI without DM2 and a subgroup with STeMI with DM2); p_2 — при сравнении показателей подгруппы пациентов с ИМбнST без СД 2-го типа и подгруппы с ИМбнST с СД 2-го типа (p_2 — when comparing the indicators of a subgroup of patients with STEMI without DM2 and a subgroup with STEMI with DM2); p_3 — при сравнении показателей подгруппы пациентов с НС без СД 2-го типа и подгруппы с НС с СД 2-го типа (p_3 — when comparing the indicators of a subgroup of patients with NS without DM2 and a subgroup with NS with DM2)

Таблица 2. Количество лейкоцитов крови обследованных лиц с неизменным и измененным МПМ.

Table 2. Assessment of blood leukocytes in the persons with unchanged and changed MPM

Группы обследуемых лиц	Количество клеток с неизменным МПМ, %	Количество клеток с измененным МПМ, %
Здоровые лица	58 [49; 64]	43 [38; 51]
ИМнST	39 [27; 45] $p_1 < 0,001$	61 [55; 73] $p_2 < 0,001$
ИМбнST	39 [21; 44] $p_1 < 0,001$	61 [56; 79] $p_2 < 0,001$
НС	40 [25; 48] $p_1 < 0,001$	60 [52; 75] $p_2 < 0,001$

Примечание/Note: p_1 — при сравнении показателей клеток с неизменным МПМ (%) подгрупп пациентов с ОКС и здоровых лиц (p_1 — when comparing the parameters of cells with unchanged MMP (%) of subgroups of patients with ACS and healthy individuals); p_2 — при сравнении показателей клеток с измененным МПМ (%) подгрупп пациентов с ОКС и здоровых лиц (p_2 — when comparing the parameters of cells with changed MMP (%) of subgroups of patients with ACS and healthy individuals)

Учитывая предполагаемую связь между показателями клеток с измененным и неизменным МПМ и маркерами некроза миокарда нами были поведены соответствующие вычисления между этим индикатором и содержанием ТрI для пациентов с ИМ (рис. 2).

Согласно полученным данным, обнаружена достоверная прямая зависимость между показателями уровня ТрI и количеством клеток с измененным МПМ при ИМ. Так при повышении числа клеток с измененным МПМ на 1 % прогнозируется повышение содержания ТрI на 0,238 нг/мл ($p=0,8$, $p < 0,001$).

В отличие от содержания ТрI, которое ожидается значимо увеличивается при инфаркте миокарда, нами установлено повышение NTproBNP, хотя NTproBNP не является маркером диагностики ОКС, нами установлено его повышение у всех пациентов в сравнении с контрольной группой. Так, у здоровых лиц содержание NTproBNP < 70 нг/л (повышенное содержание определено с уровня 125 нг/л), у пациентов с ИС среднее содержание NTproBNP в подгруппе – 586 нг/л, у пациентов с ИМnST – 5574 нг/л, и у пациентов с ИМbпST – 3665 нг/л, при $p > 0,001$ во всех случаях.

Исходя из предположения о возможном вкладе дисфункции митохондрий лейкоцитов крови в последующее развитие сердечно-сосудистого ремоделирования ЛЖ при ОКС, прослежена связь между показателями числа клеток с измененным МПМ и содержанием NTproBNP у пациентов с различными формами ОКС (рис. 3).

Установлена тесная прямая связь между содержанием NTproBNP и количеством клеток с измененным МПМ вне зависимости от варианта ОКС (ИМnST, ИМbпST и ИС). Таким образом, при увеличении числа клеток с измененным МПМ на 1% прогнозируется нарастание NTproBNP на 145,664 нг/мл ($p=0,7$, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям митохондрии являются парасимбиотическими органеллами с собственной ДНК, метаболомом, транскриптомом и протеомом, образующими взаимосвязанную внутриклеточную сеть, обладающую высокой пластичностью и одновременно крайне зависимую от постоянной доступности кислорода [10]. Внутренняя мембрана митохондрий образует кристы, содержащие важные макромолекулярные комплексы, например, такие как система окислительного фосфорилирования. Она практически непроницаема для большинства ионов и молекул и проникновение через нее протонов регулируется МПМ, который также оказывает влияние на преобразования АДФ в АТФ с участием АТФ-синтазы [11]. Соответственно, непроницаемость и изменения МПМ являются решающими критериями адекватного функционирования клеточной органеллы [12], а непрерывная выработка АТФ имеет ведущее значение для адекватного функционирования кардиомиоцитов, позволяя им восполнять энергетические потребности при реализации их сократительной способностью [13]. В условиях ишемии повышается образование активных форм кислорода (АФК), высокореактивные неспаренные электроны которых приводят к повреждению тканей и последующему апоптозу [14]. При ишемии и гибели кардиомиоцитов в результате системного воспаления при ОКС нарушается последовательность переноса электронов в митохондриях, в следствие чего наблюдается снижение МПМ и нарастание концентрации ионов водорода в межмембранном пространстве митохондрий с участием лейкоцитов крови. Существует мнение, что даже незначительное снижение синтеза АТФ может привести к фатальным последствиям для сердечной функции [15].

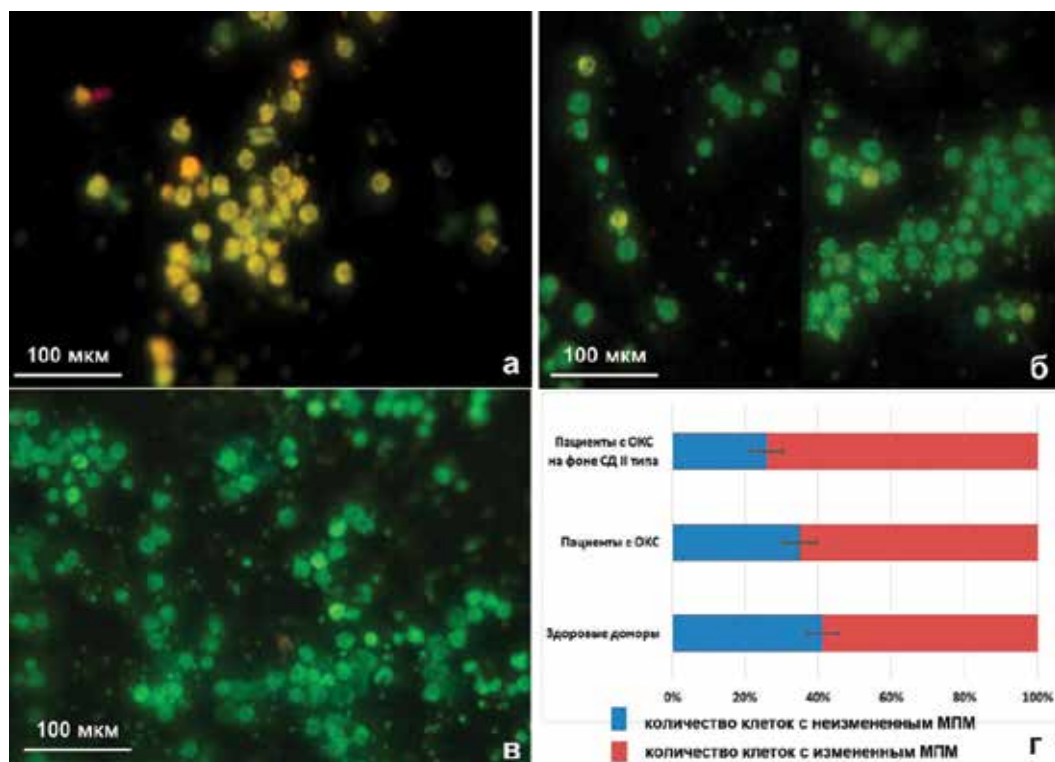


Рисунок 1. Лейкоциты крови здоровых добровольцев (а), пациентов с инфарктом миокарда (б) и с нестабильной стенокардией (в). Красная стрелка – клетки с неизменным МПМ, желтая – с измененным. Флуоресцентная микроскопия при длинах волн возбуждения 470 нм и 590 нм. Диаграмма показателя количества лейкоцитов, данные проточной цитофлуориметрии (г)

Figure 1. Blood leukocytes of healthy volunteers (a), patients with myocardial infarction (b) and those with unstable angina (c). Red arrow – cells with unchanged MMP, yellow – with changed. Fluorescence microscopy at 470 nm and 590 nm excitation wavelengths. Diagram of the indicator of the number of leukocytes, flow cytometry data (d)

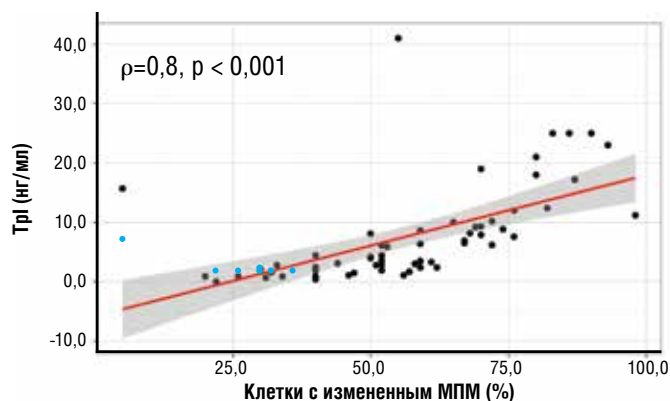


Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания Trl (ось ординат, нг/мл) от количества клеток с измененным МПМ (ось абсцисс, %) у пациентов с ИМ

Figure 2. A graph of the regression function characterizing the dependence of Trl content in ng/ml (ordinate axis) on cells with changed MMP in % (abscissa axis) in patients with MI

В представленном исследовании было оценено состояние МПМ лейкоцитов крови у пациентов с ОКС в зависимости от его формы и с учетом наличия или отсутствия СД 2-го типа. Практически отсутствуют публикации об изучении МПМ этих клеток у пациентов с ОКС, есть единичные сообщения о наличии связи между показателями поврежденности митохондрий и ишемией головного мозга. У таких пациентов прослеживалось снижение количества клеток с неизменным МПМ, с последующим прогрессированием митохондриальной дисфункции и к необратимому повреждению головного мозга. Полученные нами результаты согласуются в определенной мере с исследованиями, указывающими на связь между развитием ишемии головного мозга и снижением количества лейкоцитов крови с неизменным МПМ [16]. У всех пациентов с ОКС, как с ИМ, так и с НС выявлено увеличение таких клеток, что указывает на снижение адаптационного ресурса митохондрий при ишемии в связи с развитием сердечно-сосудистых катастроф (ССК) и позволяет рассматривать снижение МПМ в качестве маркера нестабильности течения атеросклеротической болезни, в том числе при НС, при отсутствии маркера некроза миокарда.

У пациентов с ИМ выявлена ожидаемая тесная связь между

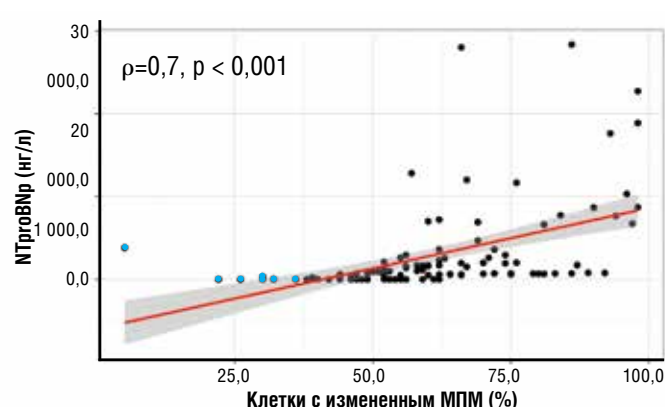


Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания NTproBNP (ось ординат, нг/мл) от количества клеток с измененным МПМ (ось абсцисс, %) у пациентов с ОКС

Figure 3. A graph of the regression function characterizing the dependence of the NTproBNP content in ng/ml (ordinate axis) on cells with changed MMP in % (abscissa axis) in patients with ACS

уровнем Trl и количеством клеток с измененным МПМ, что свидетельствует о нарушении полноценного функционирования митохондрий при ССК. Установлена прямая связь между содержанием NTproBNP и количеством клеток с измененным МПМ у пациентов с ОКС, что указывает на вклад митохондриального дисбаланса лейкоцитов крови в развитие ремоделирования миокарда при ОКС.

Мы не получили статистически значимых различий между показателями МПМ лейкоцитов крови при анализе всех подгрупп пациентов с ОКС в зависимости от наличия либо отсутствия с СД 2-го типа. Возможно, это связано с условиями включения пациентов в исследование, ориентированными на лиц с недавним анамнезом СД 2-го типа либо его манифестными формами при ОКС. Для оценки возможных различий в формировании процессов ремоделирования миокарда у лиц, перенесших ОКС в зависимости от МПМ лейкоцитов в дебюте заболевания, планируется последующее наблюдение за пациентами.

В последующем наблюдении за пациентами планируется установление вариантов дисфункций ЛЖ и их связь с показателями МПМ лейкоцитов крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. 2022;(P76 M):104-105. [Russian statistical yearbook. 2022: Stat.coll./Rosstat. 2022;(P76 M):104-105. (in Russ.)]
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Саидова М.А., Голицын С.П., Гупало Е.М., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Сафиуллина А.А., Терещенко А.С., Стукалова О.В. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИОН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(3):6-76. [Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Zhirov, Tat'yana M. Uskach, Marina A. Saidova, Sergey P. Golitsyn, Elena M. Gupalo, Svetlana N. Nasonova, Oleg Yu. Narusov, Alfiya A. Safiullina, Andrey S. Tereshchenko, Olga V. Stukalova. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ The National Society of Heart Failure and Myocardial disease (NSHFMD) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). Eurasian heart journal. 2020;(3):6-76 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-6-76>
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;(392):1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the american heart association. Circulation 2017;(35):146-603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
5. 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. J Mol Cell Cardiol. 1997;(29):2571-83. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0497>
6. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Dubinin MV. Diabetes Mellitus, Mitochondrial Dysfunction and Ca2+-Dependent Permeability Transition Pore. Int J Mol Sci 2020;Vol. 21(18):6559. <https://doi.org/10.3390/ijms21186559>
7. Sakamuru S, Zhao J, Attene-Ramos MS, Xia M. Mitochondrial Membrane Potential Assay. Methods Mol Biol. 2022;(2474):11-19. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2213-1_2
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J.,

- Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. [Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3839. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3839>
9. Хлудеева Е.А., Фомин И.М., Семеникова Д.В., Раповка Т.Г., Тулаева Н.С., Дробитько Е.В., Шитикова А.А и соавт. Оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(4):95-98. [Elena A. Khludeeva, Ilya M. Fomin, Dina V. Semenikova, Tat'yana G. Rapovka, Natalia S. Tulaeva, Yelizaveta V. Drobit'ko, Anna A. Shitikova, et al. Provision of medical care to patients with acute coronary syndrome in the Primorye Territory. Pacific Medical Journal. 2017;(4):95-98 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.95-98>
10. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;(15):634-646. <https://doi.org/10.1038/nrm3877>
11. Chance B. & Williams G. R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. in *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* (John Wiley & Sons, Ltd, 1956):65-134. <https://doi.org/10.1002/9780470122624.ch2>
12. Zhou B. & Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J. Clin. Invest* 2018;(128):716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
13. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;(191):144-148.
14. Halliwell B. & Gutteridge J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990(186):1-85. <https://doi.org/10.1038/191144a0>
15. Zhou B. & Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J. Clin. Invest* 2018(128):3716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
16. M Wu, G Yiang, W Liao et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury *Cell Physiol Biochem* 2018(46):1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>