

УДК 616.127-005.8-036.11+616.13-0046-002

Якісний стан ліпідних факторів атерогенезу та активність запальної реакції в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда

Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська, І.Н. Євстратова, Н.М. Терещенко, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, атерогенез, якісний стан ліпопротеїнових часток, параоксоназа-1, мієлопероксидаза, еластази

Багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що вільнорадикальна модифікація ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та дуже низької (ЛПДНГ) густини на тлі запальної реакції та оксидативного стресу лежить в основі зростання атерогенного потенціалу крові, механізмів ініціації і прогресування атерогенного ураження різних судинних басейнів в організмі [14, 19]. При оцінці стану ліпідного обміну в пацієнтів з атеросклерозом частіше за все беруться до уваги їх кількісні показники в кровообігу і, в першу чергу, вміст у них холестерину. Ці ж показники використовують у клінічній практиці для оцінки ефективності лікування пацієнтів з різними клінічними формами атеросклерозу, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС). Водночас, згідно із сучасними уявленнями, якісна характеристика ліпопротеїнів, їх атерогенні або антиатерогенні властивості визначаються асоційованими з ними білковими молекулами – апопротеїнами і ферментами, активність яких має більш важливе значення порівняно з рівнем самих ліпопротеїнів або вмістом холестерину в них [15, 21, 25].

Серед білків-ферментів, асоційованих з ліпопротеїнами, важливе місце посідає параоксоназа-1 (ЕС 3.1.8.1), завдяки наявності якої в складі ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) ці частки віднесені до групи «антиризики»-факторів щодо атеросклеротичного процесу. Параоксо-

наза-1 має потужні антиоксидантні властивості, захищає ЛПВГ і ЛПНГ від переокиснення під впливом активних форм кисню. Одночасно з цим цей фермент надає ЛПВГ протизапальні, анти-тромбоцитарні й антиатерогенні властивості [3, 11, 23].

З ліпопротеїнами асоційований також білок-фермент мієлопероксидаза (ЕС 1.11.1.7), який вивільнюється із поліморфноядерних лейкоцитів у процесі активації запальної реакції. Надмірна активація мієлопероксидази може призвести до окиснювальної модифікації ЛПНГ і ЛПВГ, різних макромолекул клітин, а також інактивації параоксонази-1, сприяючи процесу атерогенезу. Мієлопероксидаза відіграє важливу роль в опосередкованому лейкоцитами пошкодженні судин за атеросклерозу [1, 16, 17, 18, 20]. У зв'язку з цим, на думку багатьох авторів, мієлопероксидаза може слугувати маркером, що визначає характер перебігу запалення (активовані лейкоцити), інтенсивність оксидативного стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції [20, 22, 26].

У розвитку запалення і деструкції тканин у процесі атерогенезу важлива роль належить активації протеолітичних ферментних систем, таких як лейкоцитарна еластаза (ЕС 3.4.21.37) і макрофагальна матриксна металопротеїназа 12 (ММП-12) (ЕС 3.4.24.65). Основною мішенню цих ферментів є білок еластин судинної стінки. Він здатен гідролізувати також низку інших біл-

ків, беручи участь, таким чином, у регуляції активності запальної реакції, зсідання крові, артеріального тиску в судинах і процесів їх кальцифікації [5, 6, 9, 12, 13].

Мета роботи – вивчити якісний стан основних класів ліпопротеїнів, активність асоційованих з ними білків-ферментів, лейкоцитарної еластази і матриксної металопротеїнази 12 у крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли гострий інфаркт міокарда з ургентним стентуванням інфарктзалежної вінцевої артерії.

Матеріал і методи

Досліджувану групу становили 32 пацієнти віком у середньому ($50,9 \pm 1,7$) року, що перенесли гострий первинний інфаркт міокарда (ІМ) із зубцем Q, у більшості з яких (у 19 (59,4 %)) було діагностовано ураження передньої локалізації. Всім хворим після встановлення діагнозу гострого коронарного синдрому було виконано ургентну коронароангіографію: в перші 2 год – 9 (28,1 %) пацієнтам, у період 2–6 год – 15 (46,9 %), після 6 год – 8 (25 %). Ураження однієї вінцевої артерії виявлено у 13 (40,6 %) хворих, двох – у 14 (43,8 %), більше двох судин – у 5 (15,6 %); при цьому ураження стовбура лівої вінцевої артерії візуалізовано у 2 осіб. У всіх пацієнтів досягнуто успішного відкриття інфарктзалежної вінцевої артерії та відновлення кровообігу. Повної ревазуляризації міокарда досягнуто у 16 (50 %) пацієнтів, трьом з яких на 7-му–15-ту добу додатково було встановлено стенти в ділянки з гемодинамічно значущими стенозами, виявлені під час ургентної коронароангіографії. Обстежені мали коморбідні стани: артеріальну гіпертензію та цукровий діабет до розвитку ІМ діагностували відповідно у 21 (65,6 %) і 4 (12,5 %) пацієнтів. На момент залучення в дослідження ознаки серцевої недостатності ІІА стадії спостерігали у 12 (37,5 %) пацієнтів.

Усім обстеженим проводили комплекс необхідних загальноклінічних і функціональних методів дослідження. Пацієнти отримували базисну терапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) та Асоціації кардіологів України (2013), яка передбачала ліпідокоригувальну (статици) та антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота та тикагрелор або клопідогрель) терапію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл/перин-

доприл), β -адреноблокатори (бісопролол). Інші групи препаратів призначали за показаннями. На момент виписування зі стаціонару всі пацієнти з адекватною реакцією подолали 1000 м дистанційної ходьби та 24 сходинки. Розпочаті в стаціонарі реабілітаційні заходи були продовжені в амбулаторних умовах. Частина пацієнтів взяла участь у програмі фізичної реабілітації, що передбачала фізичні тренування тричі на тиждень протягом 3 міс.

Контрольну групу становили 20 практично здорових донорів відповідного віку.

Біохімічне дослідження крові проводили через 4–6 тиж після ІМ з використанням сучасних методів спектрофотометрії та спектрофлюориметрії.

Вміст карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків (1,4-динітрофенілгідразонів (1,4-ДНФГ)) у сироватці крові, сумарній фракції ЛПНГ та ЛПДНГ, фракції ЛПВГ визначали спектрофотометрично за методом, описаним Е.Е. Дубініною та співавторами [2]. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТБК-позитивних продуктів (малонового діальдегіду – МДА) в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної та співавторів [10]. Індекс перекисної модифікації ліпопротеїнів визначали спектрофотометрично за власною методикою [7]. Активність антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові визначали за допомогою спектрофотометрії та спектрофлюориметрії [4, 24]. Активність мієлопероксидази в плазмі крові визначали спектрофотометрично за методом, описаним в роботі [1]. Активність протеолітичних ферментів – лейкоцитарної еластази та макрофагальної матриксної металопротеїнази-12 – в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом А.В. Кубишкіна та співавторів [8]. Арилестеразну активність параоксонази-1 в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом, описаним в роботі [23].

Результати дослідження оброблено за допомогою методів математичної статистики, критерієм статистичної значущості різниці вважали $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що в пацієнтів у ранні терміни після гострого ІМ спостерігається значне зменшення арилестеразної

Таблиця 1

Вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків, ліпідів, активність параоксонази, каталази, супероксиддисмутази, мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=32)
Активність параоксонази-1, кУ/л	5,66±0,93	1,98±0,25*
ТБК-позитивні продукти (МДА), Од/л	9,11±0,21	10,94±0,24*
Активність каталази, Од/л	9,99±0,30	6,36±0,37*
Активність супероксиддисмутази, Од/л	1457±113	1199±106*
1,4-ДНФГ у сироватці крові, ум. од./мл	4,13±0,16	6,01±0,19*
1,4-ДНФГ у ЛПНГ+ЛПДНГ, ум. од./мг ліпідів	0,57±0,05	0,86±0,04*
1,4-ДНФГ у ЛПВГ, ум. од./мл	1,82±0,07	2,28±0,09*
Індекс переокисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів, ум. од./мг ліпідів	2,41±1,10	3,78±0,11*
Активність мієлопероксидази, ум. од./хв	0,00242±0,0006	0,0057±0,0006*
Активність лейкоцитарної еластази, нмоль/мл · хв	0,45±0,07	0,61±0,04*
Активність ММП-12, нмоль/мл · хв	0,125±0,017	0,184±0,021*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P \leq 0,05$). Те саме в табл. 2.

активності параоксонази-1 на 65 % порівняно з контрольною групою (табл. 1). Гідролізуючи пероксили ліпідів, параоксоназа-1 сприяє елімінації окиснених ЛПНГ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВГ-опосередкованого виходу холестерину із макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину і окситеролів у клітинах [3, 11]. Крім того, параоксоназа-1 захищає власне самі ЛПВГ від надмірної ліпідної пероксидації та разом із іншими ЛПВГ-асоційованими білками і ферментами визначає антиоксидантні, протизапальні та антиатерогенні властивості ЛПВГ [11, 15]. Зменшення аристеразної активності параоксонази-1 відбувається на тлі зростання вмісту продуктів переокисного окиснення ліпідів, зокрема ТБК-позитивних продуктів (МДА) в сироватці крові на 20 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). Разом з цим у пацієнтів з перенесеним ІМ спостерігається більш виражена активація процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул, про що свідчить зростання карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків (1,4-ДНФГ) у сироватці крові на 46 % порівняно з контрольною групою. Привертає увагу збільшення вмісту цих продуктів також у фракціях ЛПНГ+ЛПДНГ і ЛПВГ відповідно на 50 і 25 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1), що може свідчити про переокиснений стан ліпопротеїнів. Ці зміни разом із накопиченням у ліпопротеїнах ТБК-позитивних продуктів (МДА) є основою підвищеного атерогенного потенціалу крові. Вказані зміни відбуваються на тлі зменшення активності ферментної ланки антиокси-

дантної системи захисту. Так, активність супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові пацієнтів у ранній післяінфарктний період зменшується відповідно на 20 і 36 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). Встановлені зміни відображали загальну реакцію організму пацієнтів і вказували на формування оксидативного стресу за участі як ліпідних, так і білкових компонентів, та пригнічення механізмів антиоксидантного захисту, спрямованих на зниження рівня активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул.

В обстежених пацієнтів після перенесеного ІМ спостерігали зростання активності мієлопероксидази на 135 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). На сьогодні існує багато доказів важливої ролі лейкоцитів у процесі ураження судин. Зокрема припускають, що активація лейкоцитів може слугувати альтернативним чинником ризику розвитку атеросклерозу. Мієлопероксидаза міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів та вивільняється у позаклітинний простір при активації цих клітин [14, 19, 20]. Продемонстроване зростання активності мієлопероксидази в обстежених пацієнтів вказує на стимуляцію і підтримання високої функціональної активності лейкоцитів і наявність запальної реакції незважаючи на проведену ревазуляризацию міокарда і ліпідознижувальну терапію.

В кровообігу мієлопероксидаза утворює комплекс з ЛПВГ-асоційованим ферментом параоксоназою-1. Параоксоназа-1 частково інгібує активність мієлопероксидази, тоді як остання здатна інактивувати параоксоназу-1, окисню-

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра в крові пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=32)
Холестерин, мкмоль/л	4,45±0,15	4,54±0,19
Тригліцериди, мкмоль/л	1,45±0,17	1,82±0,13*
ХС ЛПВГ, мкмоль/л	1,12±0,09	1,15±0,08
ХС ЛПНГ, мкмоль/л	2,10±0,40	2,40±0,21
Коефіцієнт атерогенності	2,70±0,35	2,99±0,22

ючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку молекули ферменту з ЛПВГ. У результаті активації мієлопероксидази утворюється низка активних форм кисню, що може призводити до пошкодження макромолекул, ліпопротеїнів. У випадку зв'язування мієлопероксидази з ендотелієм та її активації можливе локальне загострення запалення судин [17, 20]. У низці праць продемонстровано, що в пацієнтів з гострим коронарним синдромом спостерігається зростання відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яке може використовуватися як предиктор розвитку цього патологічного стану [22, 26]. У нашому дослідженні встановлено зростання відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1 в 6,7 разу порівняно з контрольною групою.

У табл. 2 наведено результати визначення кількісного вмісту компонентів ліпідів у обстежених пацієнтів. Показники ліпідного спектра крові у хворих з перенесеним ІМ статистично значуще не відрізняються від таких в осіб контрольної групи, за винятком вмісту тригліцеридів, який на 25 % перевищує контрольну величину.

Також слід відзначити, що незважаючи на проведенне комплексне лікування адекватними дозами ліпідознижувальних препаратів і відносну нормалізацію кількісних характеристик показників ліпідів, у пацієнтів через 4–6 тиж після розвитку ІМ зберігається активація вільнорадикальних окиснювальних реакцій, на що вказують статистично значуще високі порівняно з контрольною групою рівні продуктів переокиснення ліпідів і білків у сироватці крові. Значно нижчими за контрольний рівень залишаються активність каталази і супероксиддисмутази, що свідчить про наявність дисбалансу між про- і антиокиснювальними системами. Привертає увагу статистично значуще вища порівняно з контрольною групою величина індексу перекисної модифікації ліпопротеїнів атерогенних фракцій (ЛПНГ і ЛПДНГ) – на 56 % – через накопичення в них продуктів переокиснення ліпідів і білків. Ана-

логічні якісні зміни відбуваються також у ЛПВГ, в яких вміст продуктів окиснення білків вищий на 25 % порівняно з контрольною групою. Це може бути обумовлено пригніченням активності параоксонази-1, що відповідальна за захист ЛПВГ від впливу активних форм кисню, і з одночасним зростанням активності мієлопероксидази, спрямованої на переокиснення ліпопротеїнів та інших макромолекул, які беруть участь у процесах атерогенезу і прогресуванні патологічного процесу у разі атерогенезу.

Важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу відіграють протеолітичні ферменти. За умов розвитку запалення і локальних патологічних процесів найбільш активними ферментами, що беруть участь у пошкодженні міжклітинного матриксу, є лейкоцитарна і макрофагальна еластази. Лейкоцитарна еластаза людини – це основна протеїназа азурофільних гранул поліморфноядерних лейкоцитів, що спричиняє найбільш руйнівну дію на біологічні структури. Потенціальними субстратами еластази вважають майже всі компоненти позаклітинного матриксу, позаклітинні матриксні білки типу колагену, еластину, фібрину, фібринектину, рецептори комплементу, імуноглобуліни, а також цитокіни (інтерлейкіни 1, 2, 6, фактор некрозу пухлини α), гідролізуючи які, цей фермент виступає в ролі регулятора запалення [6, 9, 22].

Основний субстрат макрофагальної еластази (ММП-12) – еластин, проте цей фермент також може брати участь у деградації широкого спектра білків міжклітинного матриксу, зокрема колагену типу IV, фібринектину, ламініну, вітронектину, протеогліканів, хондроїтин сульфату, основного білка мієліну. Крім того, ММП-12 здатна активувати інші матриксні металопротеїнази, зокрема ММП-2 і ММП-3, підсилюючи таким чином каскад протеолітичних реакцій [5, 6, 9, 13].

У результаті проведених досліджень встановлено зростання активності лейкоцитарної еластази та ММП-12 у сироватці крові пацієнтів

відповідно на 37 і 47 % порівняно з показниками в осіб контрольної групи. Активність лейкоцитарної еластази порівняно з активністю мієлопероксидази зростає меншою мірою, проте навіть у невеликій кількості цей фермент володіє потужною деструктивною дією. Зростання активності еластаз може свідчити про можливість прогресування запальної реакції та розпаду білкових структур, що сприятиме накопиченню прооксидантів та окисно-модифікованих ліпопротеїнів.

Також треба наголосити на можливій ролі ферментів мієлопероксидази та еластаз у дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Як відомо, ключовою ланкою цього процесу є витончення та розрив фіброзної покривки внаслідок активації протеїназ, зокрема ММП, яка може відбуватися і внаслідок впливу гіпохлориту, який утворюється при активації мієлопероксидази [12, 14, 16].

Активация мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз свідчить про високу цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів. Ці зміни разом із зниженням активності параоксонази-1 та ферментів антиоксидантного захисту (каталази і супероксиддисмутази) можуть сприяти підтриманню високого рівня окиснення ліпопротеїнів. Своєю чергою окиснені ліпопротеїни здатні підсилювати адгезію клітин крові до ендотелію, індукувати експресію факторів росту в гладеньком'язових клітинах, інгібувати експресію NO-синтази та викликати дисфункцію ендотелію.

Висновки

1. У пацієнтів, що перенесли гострий перинний інфаркт міокарда, через 4–6 тиж після його розвитку зберігається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків, що супроводжується переокисненням ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої густини зі збільшенням їх індексу переокисненої модифікації і атерогенного потенціалу крові.

2. Через 4–6 тиж після розвитку гострого інфаркту міокарда встановлено зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної і макрофагальної еластаз на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів – параоксонази-1, каталази і супероксиддисмутази.

3. Зміна активності мієлопероксидази і параоксонази-1 і, особливо, їх відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яке в обстежених

пацієнтів у 6,7 разу перевищило значення в практично здорових осіб, можуть бути використані як маркер активності запальної реакції за участі нейтрофільних лейкоцитів і прогресування атеросклеротичного процесу, а також для оцінки ефективності лікування.

4. Для оцінки якісного стану ліпопротеїнів крові та ступеня їх атерогенності інформативними показниками слід вважати рівень активності ліпопротеїн-асоційованих білків-ферментів (параоксонази-1 і мієлопероксидази), а не тільки вміст холестерину в них.

5. Зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз може відігравати певну роль у процесі дестабілізації атеросклеротичних бляшок і бути біохімічним маркером для прогнозування можливого виникнення цього ускладнення.

Література

1. Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В. и др. Повышенная активность миелопероксидазы – фактор риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, Вып. 4. – С. 475–484.
2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков крови человека: метод определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24–26.
3. Коваленко В.М., Кучменко О.Б., Мхітарян Л.С. Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 5. – С. 105–116.
4. Королюк М.А., Иванова М.И. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
5. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 89–95.
6. Олемпиева Е.В. Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин // Всерос. междисциплин. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 16–19.
7. Патент України № 30972А Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу / Євстратова І.Н., Мхітарян Л.С. – 2000. – Бюл. № 2.
8. Патент України № 28914. Спосіб визначення активності макрофагальної еластази / Кубишкін А.В., Пальона Ю.В., Фомочкина І.І. – 2006. – Бюл. № 1.
9. Самохина Л.М., Коваль С.Н., Снегурская И.А. и др. Активность эластаз и эластазозингибиторная активность α-1-ингибитора протеиназ в сыворотке крови при гипертонической болезни с учетом нарушений обмена пуринов // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4. – С. 142–144.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малнового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
11. Abello D., Sancho E., Camps J., Joven J. Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15 (11). – P. 20997–21010.
12. Carbone F., Mach F., Montecucco F. Update on the role of neutrophils in atherosclerotic plaque vulnerability // Curr. Drug

Targets.– 2015.– Vol. 16 (4).– P. 321–333.

13. Chen Y.E. MMP-12, an old enzyme plays a new role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? // Amer. J. Pathology.– 2004.– Vol. 165 (4).– P. 1069–1071.

14. De Vries M.A., Alipour A., Birnie E. et al. Coronary leukocyte activation in relation to progression of coronary artery disease // Front. Med.– 2016.– Vol. 10 (1).– P. 85–90.

15. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis // Cholesterol.– 2013.– Article ID 792090, 10 p.

16. Fu X., Kassim S.Y., Parks W.C. et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase // J. Biol. Chem.– 2001.– Vol. 276 (44).– P. 41279–41287.

17. Huang Y., Wu Zh., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex // J. Clin. Invest.– 2013.– Vol. 123 (9).– P. 3815–3828.

18. Kubala L., Kolářová H., Vítěček J. et al. The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix // Biochim. Biophys. Acta.– 2013.– Vol. 1830 (10).– P. 4524–4536.

19. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases // Cardiovasc. Research.– 2015.– Vol. 107.– P. 307–309.

20. Loria V., Dato I., Graziani F. et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes // Mediators Inflamm.– 2008.– P. 135–625.

21. Mangge H. Beyond cholesterol – new cardiovascular biomarkers // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.– 2016.– Vol. 84.– P. 81–88.

22. Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size // Circ. Res.– 2015.– Vol. 116 (7).– P. 1182–1192.

23. Manolescu B.N., Berteanu M., Cinteza D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients // Pharmacological Reports.– 2013.– Vol. 65.– P. 743–750.

24. Misra H.P., I. Fridovich I. Role of Superoxide anion in the autooxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem.– 1972.– Vol. 247 (10).– P. 3170–3175.

25. Ramirez A., Hu P.P. Low high-density lipoprotein and risk of myocardial infarction // Clin. Med. Insights Cardiol.– 2015.– Vol. 9.– P. 113–117.

26. Razavi A.E., Basati G., Varshosaz J., Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome // Acta Medica Iranica.– 2013.– Vol. 51 (6).– P. 365–371.

Надійшла 11.05.2016 р.

Качественное состояние липидных факторов атерогенеза и активность воспалительной реакции у пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда

Л.С. Мхитарян, Е.Б. Кучменко, В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, И.Н. Евстратова, Н.М. Терещенко, Н.Н. Василичук, Т.Ф. Дроботько

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить качественное состояние основных классов липопротеинов, активность ассоциированных с ними белков-ферментов, лейкоцитарной эластазы и матриксной металлопротеиназы 12 в крови пациентов с ишемической болезнью сердца, которые перенесли острый инфаркт миокарда с ургентным стентированием инфарктзависимой венечной артерии.

Материал и методы. В исследование включены 32 пациента в возрасте в среднем (53,1±1,6) года, которые получали базисную терапию согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины с включением липидснижающих препаратов (статинов). Биохимическое исследование крови проводили через 4–6 нед после возникновения инфаркта миокарда.

Результаты. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, сохраняется интенсификация процессов свободно-радикальных процессов окисления белков, что сопровождается переокислением липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности с увеличением их индекса перекисной модификации и атерогенного потенциала крови. Также у этих пациентов наблюдается возрастание активности миелопероксидазы, лейкоцитарной и макрофагальной эластаз на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов – параоксоназы-1, каталазы и супероксиддисмутазы.

Выводы. Изменения активности миелопероксидазы и параоксоназы-1 могут быть использованы в качестве маркера активности воспалительной реакции при участии нейтрофильных лейкоцитов и прогрессирования атеросклеротического процесса, а также для оценки эффективности лечения. Возрастание активности миелопероксидазы, лейкоцитарной и макрофагальной эластаз может играть определенную роль в процессе дестабилизации атеросклеротических бляшек и стать биохимическим маркером для прогнозирования возможного возникновения этого осложнения. Для оценки качественного состояния липопротеинов крови и степени их атерогенности информативными показателями следует считать активность липопротеин-ассоциированных белков-ферментов (параоксоназы-1 и миелопероксидазы), а не только уровень холестерина в них.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атерогенез, качественное состояние липопротеиновых частиц, параоксоназа-1, миелопероксидаза, эластазы.

Qualitative status of lipid factors of atherogenesis and intensity of inflammatory reaction in patients after acute myocardial infarction

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, I.N. Ievstratova, N.M. Tereshchenko, N.M. Vasylynchuk, T.F. Drobotko

National Scientific Center «M.D. Stzrazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the qualitative status of the main classes of lipoproteins together with activity of corresponding enzymes, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 in patients with coronary heart disease that have experienced acute myocardial infarction with urgent revascularization of infarct-dependent coronary artery.

Material and methods. The study involved 32 patients (mean age of 53.1 ± 1.6 years), who received basic therapy according to the current guidelines, including lipid-lowering drugs (statins). Blood biochemistry assays were performed 4-6 weeks after myocardial infarction.

Results. The patients demonstrated high level of free radical oxidation of proteins, associated with oxidation of LDL, VLDL, and HDL with higher index of their oxidative modification and blood atherogenic potential. Increase of myeloperoxidase, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 activity and decrease of paraoxonase-1, catalase and superoxide dismutase activity were observed in patients in comparison to healthy controls.

Conclusion. Changes of myeloperoxidase and paraoxonase-1 activity may serve as predictor of inflammation involving neutrophils, and atherosclerosis, as well as to assess the treatment efficiency. Increase of myeloperoxidase, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 may play an important role in destabilization of atherosclerotic plaques and be a biochemical marker to predict possible occurrences of this complication. The most informative indicators of the state of blood lipoproteins and their atherogenicity is the activity of lipoprotein-associated enzymes (paraoxonase-1 and myeloperoxidase), and not just the level of lipoprotein cholesterol.

Key words: myocardial infarction, atherogenesis, qualitative status of lipoproteins, paraoxonase-1, myeloperoxidase, elastases.