

Структурные особенности липидного бислоя эритроцитарной мембраны у лиц с изолированной гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца и больных с ишемической болезнью сердца

А.П. ВАСИЛЬЕВ, Н.Н. СТРЕЛЬЦОВА, Н.Л. ЛЫСЦОВА

Тюменский кардиологический научный центр ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности модификации липидного состава эритроцитарной мембраны у лиц с изолированной гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца (ИБС) и больных ИБС со стенокардией напряжения различных функциональных классов.

Материалы и методы. Обследовали 92 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II—IV функционального класса, 22 мужчины с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) без ИБС и 18 практически здоровых мужчин с нормальным уровнем холестерина (ХС). У всех обследованных определяли уровень ХС в плазме крови. В эритроцитарной мембране исследовали содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободного ХС, кальция, фракций фосфолипидов, активность Na^+/K^+ -, Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз, проводили велоэргометрический нагрузочный тест.

Результаты. По сравнению с лицами с нормальным содержанием ХС в крови у обследуемых с ГХС без ИБС выявлено увеличение содержания продуктов ПОЛ, снижение уровня легко окисляемых фракций фосфолипидов, активности мембраносвязанных Na^+/K^+ -, Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз, увеличение содержания свободного ХС и кальция в эритроцитарной мембране. У больных ИБС на фоне выраженной активности свободнорадикального окисления обнаружены более глубокие аналогичные преобразования структурной организации клеточной мембраны, усиливающиеся с увеличением числа пораженных коронарных артерий.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что уже на доклиническом этапе атерогенеза липидная структура клеточной мембраны претерпевает изменения, ассоциирующиеся с ее функциональной депрессией. У больных стенокардией структурная модификация биомембраны прогрессирует пропорционально увеличению числа пораженных коронарных артерий, ограничивая функциональный резерв клетки и организма в целом.

Ключевые слова: эритроцитарная мембрана, перекисное окисление липидов, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия.

Structural features of the lipid bilayer of the red blood cell membrane in people with isolated hypercholesterolemia without coronary artery disease and in patients with coronary artery disease

A.P. VASILEV, N.N. STRELTSOVA, N.L. LYSTSOVA

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Aim. To identify the specific features of modifying the lipid composition of the red blood cell membrane in people with isolated hypercholesterolemia without coronary heart disease (CHD) and in CHD patients with different functional classes of angina pectoris.

Subjects and methods. 92 men with Functional Class II—IV stable angina, 22 men with isolated hypercholesterolemia (HC) without CHD, and 18 healthy men with normal cholesterol levels were examined. Blood plasma cholesterol levels were determined in all the examinees. The erythrocyte membrane was examined for the levels of lipid peroxidation (LPO) products, free cholesterol, calcium, and phospholipid fractions and for the activity of Na^+/K^+ -, Mg^{2+} - and Ca^{2+} -ATPases; a bicycle exercise test was carried out.

Results. As compared with persons with normal blood cholesterol levels, the examinees with HC without CHD were found to have higher levels of LPO products, lower levels of readily oxidizable phospholipid fractions, decreased activity of membrane-bound Na^+/K^+ -, Mg^{2+} -, and Ca^{2+} -ATPases, and elevated concentrations of free cholesterol and calcium in the red blood cell membrane. Having the pronounced activity of free radical oxidation, the patients with CHD were detected to have deeper similar structural changes in the cell membrane, which became more severe with a larger number of affected coronary arteries.

Conclusion. The findings suggest that the lipid structure of the cell membrane undergoes changes associated with its functional depression just at the preclinical stage of atherogenesis. Biomembrane structural modification in patients with angina pectoris progresses in proportion to the number of affected coronary arteries, by limiting the functional reserve of the cell and whole body.

Keywords: red blood cell membrane, lipid peroxidation, coronary heart disease, hypercholesterolemia.

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба
ГХС — гиперхолестеринемия
ДК — диеновые конъюгаты
ДП — двойное произведение

ИБС — ишемическая болезнь сердца
КА — коронарные артерии
КМЦ — кардиомиоциты
ЛЛ — лизолцитин
М — среднее арифметическое

МДА — малоновый диальдегид
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 СФМ — сфингомиелин
 СРО — свободнорадикальное окисление
 ТФН — толерантность к физической нагрузке
 ФК — функциональный класс
 ФЛ — фосфолипиды
 ФС — фосфатидилсерин
 ФХ — фосфатидилхолин

ФЭА — фосфатидилэтанолламин
 ХС — холестерин
 ХС/ФЛ — отношение содержания ХС к сумме ФЛ в мембране
 ХС_м — свободный ХС в эритроцитарной мембране
 ЭМ — эритроцитарная мембрана
 ЭхоКГ — эхокардиография
 SD — стандартное отклонение
 W — мощность пороговой нагрузки

Липиды играют чрезвычайно важную роль в процессах жизнедеятельности организма. Являясь облигатным компонентом биологических мембран, липиды обуславливают их проницаемость, участвуют в передаче нервного импульса, создании межклеточных контактов. Состав фосфолипидов, насыщенность их жирнокислотных остатков, содержание мембранного холестерина (ХС) оказывают влияние на такие физико-химические свойства липидного бислоя мембраны, как текучесть (микровязкость) [1]. Увеличение микровязкости биомембран сопровождается снижением активности связанных с ней ферментов, нарушением функции рецепторного аппарата и ряда других биологических процессов. Не вызывает сомнения, что структурно-функциональная организация липидной фазы клеточной мембраны в значительной мере определяет функциональный потенциал клетки [2–4]. За счет высокой лабильности состава липидного бислоя клеточной мембраны происходит так называемая биохимическая адаптация к меняющимся внешним и внутренним факторам [1]. Биомембраны несут защитную, обменно-информационную, энергетическую и другие функции, обеспечивающие жизнедеятельность клетки, органа, организма в различных условиях существования.

Оптимальной моделью для исследования структурно-функциональных особенностей биомембран в организме человека является эритроцит, так как его функциональные особенности в известной степени отражают процессы метаболизма в целом организме [5, 6]. Структура мембранной части эритроцитов, несмотря на высокую функциональную специфичность клеток, отражает общие принципы организации биомембран [3, 4, 7]. Повидимому, данный факт обусловлен тем, что жирнокислотный состав фосфолипидов эритроцитов определяется в основном обменом их с липопротеидами плазмы крови [2, 8]. Кроме того, общность мезенхимального происхождения эритроцитов сосудистой стенки и сердечной мышцы, а также однонаправленность метаболических процессов между ними позволяют в определенной мере судить о мембранных процессах кардиомиоцитов (КМЦ). Изложенное дает основание считать весьма актуальным исследование эритроцитарной мембраны (ЭМ) в клинике. Полученные данные помогут расширить наши представления об индивидуальных особенностях патологического процесса.

Цель исследования — оценка особенностей модификации липидного состава ЭМ у лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и больных ИБС со стенокардией напряжения различных функциональных классов (ФК).

Материалы и методы

Обследовали 92 больных ИБС мужчин со стенокардией напряжения II–IV ФК (2-я группа, средний возраст $50,3 \pm 15,3$ года). В исследование включали больных ИБС с типичными приступами стенокардии и документально подтвержденной преходящей ишемией миокарда (горизонтальное снижение сегмента ST >1 мм при велоэргометрической пробе — ВЭМ-пробе). После выполнения стандартных клинико-лабораторных исследований, включавших электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию доступных визуализации артерий, ВЭМ-пробу, сформирована группа практически здоровых мужчин (1-я группа, $n=40$; средний возраст $47,6 \pm 13,7$ года). Всем обследуемым определяли уровень холестерина (ХС) в крови ферментативным колориметрическим методом по конечной точке. Содержание в эритроцитах промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) исследовали по методике [9]. Методом тонкослойной хроматографии на салуфол в ЭМ анализировали содержание свободного холестерина (ХС_м) и фосфолипидный состав: фосфатидилэтанолламин (ФЭА), фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СФМ), лизолецитин (ЛЛ), фосфатидилсерин (ФС). Оценивали также отношение содержания ХС_м к сумме фосфолипидов (ФЛ) в мембране (ХС/ФЛ), отражающее физико-химические свойства клеточной мембраны [2]. Определение Na^+/K^+ , Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФазной активности в эритроцитах проводили по методике, описанной ранее [10]. Внутриклеточное содержание кальция исследовали колориметрическим методом на биохимическом анализаторе FP-901 (Финляндия). Всем больным проводили ВЭМ-пробу. В покое и на высоте физической нагрузки оценивали двойное произведение (ДП), равное систолическое артериальное давление \times на частоту сердечных сокращений, тесно коррелирующее с потреблением кислорода миокардом, а также отношение прироста ДП в процессе выполнения ВЭМ-пробы к пороговой мощности физической нагрузки ($\Delta ДП/W$), отражающее удельные энергетические затраты сердца.

Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 for Windows. Для установления распределения переменных применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Все показатели имели нормальное распределение. Для оценки различий между группами применяли критерий *t* Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$. Для средних величин приведены значения средней арифметической (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). С учетом проблемы множественных сравнений различия при сравнении 3 групп считали статистически зна-

Сведения об авторах:

Стрельцова Нина Николаевна — н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отд. клинической кардиологии

Лыцова Надежды Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаб.

Контактная информация:

Васильев Александр Петрович — д.м.н., г.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отд.; тел.: +7(345)220-73-86; e-mail: sss@cardio.tmn.ru

чимыми при двустороннем уровне $p < 0,01$. Корреляционный анализ полученных данных проводили методом Пирсона с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ИБС обнаружено статистически значимое увеличение по сравнению с 1-й группы ИБС содержание эндогенного продукта ПОЛ в эритроцитах — ДК на 20,2% (табл. 1). Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими о тесной связи атерогенеза с активностью свободнорадикального окисления (СРО) и снижением антиоксидантной защиты [1]. Среди разнообразных молекулярных механизмов дезорганизации липидного бислоя клеточной мембраны ПОЛ является одним из основных [1, 2, 11]. Под влиянием повышенной активности процессов СРО уменьшается количество легко окисляемых фракций ФЛ, жирнокислотные остатки которых богаты двойными связями. У больных ИБС выявлено более низкое по сравнению с 1-й группой содержание ФЭА, ФХ и увеличение уровня ЛЛ, отличающегося выраженной агрессивностью по отношению к мембране. Уровень ХСм у больных ИБС был выше на 13,8% ($p=0,035$), а отношение ХС/ФЛ — на 31,7% ($p=0,005$) преимущественно за счет снижения суммарного количества ФЛ. Изменение физико-химических свойств мембраны, обусловленное как изменением общего содержания ФЛ, так и их фракционного состава, оказывает существенное влияние на конформацию мембраносвязанных белков. Это нашло отражение в статистически значимом снижении у больных ИБС активности Na^+/K^+ -, Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз в эритроцитах на 19,6 и 34% соответственно. Депрессия ионных насосов обуславливает нарушение ионного состава цитозоля, в частности ослабляет удаление избытка Ca^{2+} из клетки, что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, снижает аэробный выход АТФ и ограничивает адекватное восстановление энергообеспечения [2]. Как следует из табл. 1, уровень внутриклеточного кальция у больных ИБС на 25% превышал таковой у пациентов 1-й группы ($p=0,046$).

О негативном влиянии описанных сдвигов на функцию КМЦ в определенной мере свидетельствует наличие корреляции структурных элементов липидного бислоя ЭМ с некоторыми показателями кардиодинамики. Так, у больных ИБС установлены корреляции между размерами межжелудочковой перегородки в систолу и содержанием в ЭМ СФМ ($r=-0,33$; $p=0,028$), ХСм ($r=0,34$; $p=0,022$), ФХ ($r=0,30$; $p=0,018$) и ДК ($r=-0,32$; $p=0,004$); между уровнем эфиров ХСм в эритроцитах и величиной сердечного выброса ($r=-0,34$; $p=0,006$) и показателем Е/А по данным ЭхоКГ, отражающего диастолическую функцию сердца ($r=0,30$; $p=0,04$), а также между последним и содержанием ФЭА в мембране ($r=0,43$; $p=0,046$).

Таким образом, как продемонстрировано в настоящем исследовании, для атеросклероза, проявляющегося с клиническими признаками ИБС, характерна выраженная модификация липидного бислоя клеточной мембраны, оказывающая негативное влияние на ферментативную активность, электролитный баланс, энергопродукцию и другие функционально активные процессы в КМЦ.

Ввиду того что ГХС является мощным фактором риска развития атеросклероза, представляет интерес про-

нализировать характер изменения липидного состава ЭМ у пациентов 1-й группы с различным уровнем ХС в крови. С этой целью из числа практически здоровых мужчин, включенных в исследование, сформированы две сопоставимые по возрасту группы: с нормальным ($\leq 5,0$ ммоль/л; $n=22$) и повышенным ($>5,0$ ммоль/л; $n=18$) содержанием ХС в крови. Как следует из табл. 2, у обследуемых с ГХС отмечено увеличение в эритроцитах промежуточного продукта ПОЛ — ДК на 59,6% ($p=0,044$) по сравнению с таковым у лиц с нормальным содержанием ХС в крови. Это служит еще одним подтверждением участия процессов ПОЛ в атерогенезе. Активация СРО сопровождалась статистически значимым уменьшением содержания легко окисляемых фракций ФЛ (ФЭА и ФХ на 5,9 и 12,6% соответственно), увеличением на 18,6% ($p=0,039$) ЛЛ, оказывающего деструктивное действие на мембрану, и свободного ХСм на 45,7% ($p=0,042$). Следствием подобной реорганизации клеточной мембраны является изменение ее микровязкости, текучести, что подтверждается статистически значимым увеличением отношения ХС/ФЛ на 59% ($p < 0,001$). Известно, что избыток свободного ХСм в мембране и изменение вследствие этого ее физико-химических свойств сопровождаются снижением активности вискозотропных ферментов, нарушением проницаемости для воды и электролитов, чувствительности рецепторного аппарата и т.д. [2]. В частности, у лиц с ГХС нами отмечено увеличение концентрации кальция в эритроцитах на 21% ($p=0,046$).

Приведенные данные указывают на то, что уже на доклиническом этапе атерогенеза у лиц с ГХС наблюдается структурная модификация липидного бислоя, свидетельствующая о снижении функционального потенциала клетки.

С целью оценки характера сдвигов изучаемых компонентов клеточной мембраны по мере прогрессирования атеросклероза и увеличения числа пораженных коронарных артерий (КА) из числа пациентов, прошедших коронарографию ($n=35$), сформировали 3 группы: 1-я — с гемодинамически значимым стенозом одной КА ($n=13$), 2-я — двух КА ($n=13$), 3-я — трех КА ($n=9$). Больных с функционально значимым стенозическим поражением экстракардиальных сосудистых регионов с клиническими проявлениями (цереброваскулярная болезнь, перемежающаяся хромота и др.) в исследование не включали. Группы больных не имели существенных различий по возрасту и анамнестическим данным.

В 1-й группе больных объем выполненной работы до появления электрокардиографического критерия ишемии миокарда равнялся $30,6 \pm 14,1$ кДж, при двухсосудистом поражении этот показатель снизился до $18,2 \pm 5,4$ кДж, а при стенозе трех КА составил $12,6 \pm 5,7$ кДж. Связь клинико-функционального состояния больных ИБС с выраженностью анатомических изменений коронарного русла сердца демонстрирует корреляция между числом стенозированных КА и толерантностью к физической нагрузке — ТФН ($r=-0,48$; $p=0,007$). Полученные данные не являются неожиданностью, логически вполне объяснимы и не требуют глубокого анализа.

В то же время у больных ИБС выявлено увеличение показателя ДДП/В, отражающего эффективность деятельности сердца, пропорционально числу стенозированных КА. Так, у больных с трехсосудистым поражением

Таблица 1. Показатели структурно-функционального состояния ЭМ в исследуемых группах (M±SD)

Группа обследуемых	Возраст, годы	ФЭА, ммоль/л	ФС, ммоль/л	ФХ, ммоль/л	СФМ, ммоль/л	ЛЛ, ммоль/л	ХСм, ммоль/л	ХС/ФЛ, ед.	К ⁺ Na ⁺ АТФаза, ммоль Рн/ч/мл		Mg ²⁺ АТФаза, ммоль Рн/ч/мл		Ca ²⁺ АТФаза, ммоль Рн/ч/мл		ДК, нмоль/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л
									Рн/ч/мл	Рн/ч/мл	Рн/ч/мл	Рн/ч/мл				
1-я (n=40)	47,3±13,7	0,344±0,09	0,416±0,09	0,196±0,002	0,33±0,12	0,144±0,06	0,58±0,31	0,41±0,12	5,51±1,86	5,72±2,97	17,0±2,97	2,03±1,7	0,2±0,06			
2-я (n=92)	50,3±15,3	0,214±0,09	0,29±0,09	0,244±0,094	0,266±0,09	0,276±0,09	0,66±0,38	0,54±0,28	4,43±2,75	4,85±6,17	11,21±7,22	2,44±1,6	0,25±0,19			
±Δ, %	—	-37,8	-30,3	+14,3	-19,4	+91,6	+13,8	+31,7	-19,6	-15,2	-34,0	+20,2	+25,0			
p	0,58	<0,001	<0,001	0,041	0,006	<0,001	0,03	0,005	0,007	0,054	<0,001	0,003	0,046			

Примечание. Здесь и в табл. 2: ±Δ — различие показателей между группами. Для установления распределения переменных применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Все показатели имели нормальное распределение. Для оценки различий между группами применяли критерий t Стьюдента с уровнем статистической значимости p<0,05.

Таблица 2. Липидная структура ЭМ у обследуемых лиц с различным уровнем ХС в крови (M±SD)

Группа обследуемых	ХС крови, ммоль/л	ФЭА, ммоль/л	ФХ, ммоль/л	ФС, ммоль/л	СФМ, ммоль/л	ЛЛ, ммоль/л	ХСм, ммоль/л	ХС/ФЛ, ед.	ДК, нмоль/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л
ХС < 5,0 ммоль/л (n=22)	4,31±0,68	0,364±0,021	0,429±0,09	0,174±0,04	0,352±0,14	0,14±0,04	0,59±0,44	0,39±0,13	1,56±1,55	0,19±0,04
ХС > 5,0 ммоль/л (n=18)	6,28±0,86	0,323±0,021	0,375±0,08	0,216±0,08	0,31±0,08	0,166±0,04	0,86±0,45	0,62±0,28	2,49±1,27	0,23±0,08
±Δ, %	+45,7	-11,3	-12,6	+24,1	-11,3	+18,6	+45,7	+59,0	+59,6	+21,0
p	<0,001	0,041	0,036	0,052	0,056	0,039	0,042	<0,001	0,044	0,046

этот показатель на 37% выше, чем у пациентов 1-й группы (1,26±0,27 и 0,92±0,27 ед. соответственно; p=0,006). Это свидетельствует о росте энергозатрат сердца при физической нагрузке по мере прогрессирования поражения коронарного русла. Кроме того, причиной данного феномена может служить снижение коэффициента полезного действия энергопродуцирующих процессов в клетке в связи с увеличением «непродуктивного» расхода кислорода и энергетических субстратов. Последнее, вероятно, является результатом повреждения мембран митохондрий КМЦ свободными радикалами, продуктами нарушенного метаболизма и ПОЛ [1, 2, 12]. Установлено, что распространенное стенозирующее коронарное атеросклероза сопровождается активацией процессов СРО. Это следует из прогрессирующего увеличения уровня МДА в эритроцитах, который статистически значимо увеличился в 3-й группе на 34% по сравнению с 1-й группой больных (табл. 3). Интенсификация процессов ПОЛ сопровождается окислением ненасыщенных фракций ФЛ. Так, у больных с трехсосудистым поражением коронарного русла выявлено снижение содержания ФЭА в ЭМ на 23,5% (p=0,03) по сравнению с таковым у пациентов 2-й группы и на 26,1% (p=0,009) по сравнению с обследуемыми 1-й группы.

Согласно представленным в табл. 3 данным прогрессирующему поражению коронарного русла соответствовало увеличение отношения ХС/ФЛ, которое во 2-й группе выше на 34,7% (p=0,006), а в 3-й группе — на 90,4% (p<0,001), чем в 1-й группе. Обнаружено также статистически значимое различие данного показателя между группами больных с двух- и трехсосудистым поражением. Изменение структурно-функциональной организации мембраны в данном случае в значительной мере обусловлено увеличением содержания свободного ХС. Наблюдался статистически значимый рост его уровня с 1,1±0,3 ммоль/л в 1-й группе больных, до 1,51±0,2 ммоль/л во 2-й (на 33,3%; p<0,001) и до 1,71±0,2 ммоль/л в 3-й (на 55,4%; p<0,001). Как известно [2], накопление свободного ХС в клеточной мембране приводит к увеличению плотности упаковки фосфолипидных молекул в ее плоскости, росту микровязкости липидного бислоя, нарушению проницаемости мембраны, снижению активности вискозотропных ферментов.

Таким образом, по мере прогрессирующего атеросклеротического стенозирования коронарного русла наблюдается прогрессирующая деструкция липидного бислоя плазматической мембраны. Не останавливаясь на анализе первичности этих процессов, важно подчеркнуть, что характер выявленных структурных изменений мембраны негативно влияет на основные биологические процессы в клетке, функции органа и отражается на особенностях клинической картины заболевания.

Заключение

Независимо от первопричины активации ПОЛ роль этого процесса в атерогенезе не вызывает сомнения, что подтверждено многочисленными исследованиями [2, 5, 12–14]. Обнаруженные нами активация процессов ПОЛ и изменение структурной организации липидного бислоя ЭМ у здоровых мужчин с ГХС свидетельствуют о функциональной депрессии мембраноклеточного метаболизма. Образующиеся в процессе СРО промежуточные продукты

Таблица 3. Результаты ВЭМ-пробы, уровень МДА и некоторых показателей липидной структуры ЭМ у больных ИБС с различным числом стенозированных КА ($M \pm SD$)

Число стенозированных КА	МДА, нмоль/мл	ФЭА, ммоль/л	ХС/ФЛ, ед	ХСм, ммоль/л	ТФН, кДж	ДДП/W, ед.
Одна ($n=13$)	3,29±0,54	0,088±0,02	3,14±1,22	1,10±0,3	30,6±14,6	0,92±0,27
Две ($n=13$)	3,31±1,12	0,085±0,02	4,23±1,16	1,51±0,2	18,2±5,4	1,11±0,14
Три ($n=9$)	4,41±1,2	0,065±0,02	5,98±1,56	1,71±0,2	12,6±5,7	1,26±0,27
P_{1-2}	0,041	0,052	0,006	<0,001	0,01	0,04
P_{1-3}	<0,001	0,009	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
P_{2-3}	0,03	0,03	0,004	0,03	0,008	0,035

Примечание. С учетом проблемы множественных сравнений различия при сравнении 3 групп считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,01$. ДДП/W — отношение прироста двойного произведения к пороговой мощности физической нагрузки.

могут приводить к увеличению отношения тромбоксан/простоглицин, подавлять активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, изменять активность мембраносвязанных ферментов, ингибировать зависящую от эндотелия релаксацию сосудов и вызывать вазоконстрикторные реакции [1, 14]. Следовательно, уже на доклиническом этапе атерогенеза наблюдаются структурные преобразования биомембраны, ассоциирующиеся с ограничением функционального потенциала клетки и организма в целом. Это дает основание полагать, что еще до возникновения критического уровня атеросклеротического стеноза КА и появления стенокардии мембраноклеточные изменения могут проявляться клинически в виде нарушения ритма сердца, проводимости, появления признаков сердечной недостаточности.

С появлением стенокардии, т.е. на стадии стенозирующего поражения коронарного русла, в результате усиления под влиянием переходящей ишемии миокарда генерации активных форм кислорода [1, 14, 15] негативные сдвиги структуры клеточной мембраны усиливаются. Эти изменения, которые можно назвать типовыми при патологии различной природы [3, 4], заключаются в уменьшении на фоне активации ПОЛ количества ФЛ, богатых ненасыщенными жирнокислотными остатками, и увеличе-

нии содержания свободного ХС. Физико-химические свойства мембраны при этом характеризуются снижением ее текучести, депрессией ферментативной активности, нарушением электролитного баланса клетки, ограничением ее энергопродуцирующей функции, что негативно влияет на метаболизм КМЦ и способствует развитию ремоделирования сердца [5].

К перечисленному следует добавить, что описанные изменения в построении ЭМ при ИБС сопровождаются заметным ограничением функции транспорта кислорода вследствие изменения сродства гемоглобина к кислороду и снижения деформируемости эритроцитов [8, 16]. Это служит дополнительным фактором развития тканевой гипоксии.

Таким образом, активация ПОЛ и структурно-функциональные преобразования клеточной мембраны, составляя неотъемлемую часть атерогенеза, оказывают существенное влияние на течение коронарной недостаточности. Положительный клинический эффект активной мембраностабилизирующей терапии [17] в определенной мере подтверждают данный тезис и обосновывают целесообразность включения ее в комплексное лечение ИБС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембраны в развитии патологических процессов. *Пат. физиол. и эксперим. мед.* 1989;4:7-91.
2. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. и др. *Холестериноз (холестерин биомембран, теоретические и клинические аспекты)*. М.: Медицина; 1983.
3. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010;3(73):334-354.
4. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Т.С. и др. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006;2:62-69.
5. Васильев А.П. *Клинико-профилактические аспекты применения лазерного излучения у больных стенокардией*. Тюмень: Издательство «Медведь»; 2003.
6. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012;4(1):236-240.
7. Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. и др. Характер нарушений состояния мембраны эритроцитов в зависимости от различных эндогенных факторов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 1(57):23-30.
8. Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Устойчивость мембраны эритроцитов к тканевой ишемии у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и ее связь с факторами эндогенной природы. *Российский кардиологический журнал*. 2014;11(115):13-18. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-13-18
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина; 1977:66-68.
10. Казнов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na-K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. *Биохимия*. 1984;7:1089-1094.

11. Fernandez C, Hitty C, Wider G, Wuthrich K. Lipid-protein interactions in DHPC micelles containing the integral membrane protein OmpX investigated by NMR spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(21):13533-13537. doi:10.1073/pnas.212515099
12. Рябинович А.Л., Корнилов В.В., Балабаев Н.К. и др. Свойства бислоев ненасыщенных фосфолипидов: влияние холестерина. *Биологические мембраны.* 2007;26(2):490-505.
13. Белая О.Л., Антамошина Н.Е., Калмакова В.И. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина.* 2009;5:21-24.
14. Менищикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланктн В.З. и др. *Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания.* Новосибирск: Изд-во Арта; 2008.
15. Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, Harrison DG. Extracellular Superoxide Dismutase and Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Res.* 2002;55:239-249. doi:10.1016/S0008-6363(02)00328-0
16. Панин Л.Е., Мокрушников П.В., Князев Р.А. и др. Гормоны стресса и коронарный синдром X (экспериментальные исследования). *Атеросклероз.* 2012;2:5-13.
17. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Клеточные мембраны в реализации клинического эффекта лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца. *Лазерная медицина.* 2011;15(4):4-9.

Поступила 18.03.2016