

УДК 616.132.2-008.6:616.155.2]-06:616.8-008.64

## ЭНЕРГОДЕФИЦИТ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Н. Ю. ШИМОХИНА<sup>1,3</sup>, А. А. САВЧЕНКО<sup>1,2</sup>, М. М. ПЕТРОВА<sup>1</sup>, М. С. ЧЕРНЯЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Красноярский государственный  
медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого». Красноярск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский  
центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение  
«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Красноярск, Россия

<sup>3</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная  
клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича». Красноярск, Россия

**Цель.** Изучение активности ферментов тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

**Материалы и методы.** Обследовано 315 пациентов обоего пола в первые 24 часа от развития острого коронарного синдрома. Были сформированы две группы: первая – больные с ОКС с ТДР (n=161) и вторая – больные с ОКС без ТДР (n=154). В первые 24 часа после госпитализации пациентов и в динамике заболевания на 10-е сутки с помощью методов биoluminesцентного анализа проведено исследование активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных.

**Результаты.** У больных с ОКС без ТДР выявлено снижение уровня активности аэробного дыхания на фоне нарушения взаимосвязи цикла Кребса с реакциями аминокислотного обмена, но при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного дыхания. У больных с ОКС с ТДР на всех этапах обследования выявлено снижение активности анаэробного и аэробного дыхания на фоне сниженного переноса продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса.

**Выводы.** Таким образом, у больных с ОКС с ТДР выявлено более выраженное изменение энергетического метаболизма, что может являться одной из патофизиологических причин нарушения функциональной активности тромбоцитов в процессах гемостаза.

**Ключевые слова:** метаболизм тромбоцитов, острый коронарный синдром, тревожно-депрессивные расстройства.

## ENERGY DEFICIENCY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS

N. YU. SHIMOKHINA<sup>1,3</sup>, A. A. SAVCHENKO<sup>1,2</sup>, M. M. PETROVA<sup>1</sup>, M. S. CHERNYAEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky. Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Problems of the North. Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Clinical Emergency Hospital name of N. S. Karpovich. Krasnoyarsk, Russia

**Purpose.** We study of enzyme activity of blood platelets in patients with acute coronary syndrome (ACS) in a combination with anxiety and depressive disorders (ADD).

**Materials and methods.** We examined 315 patients of both sexes in the first 24 hours of the ACS. There were 154 ACS patients without ADD and 161 patients with ADD. We researched the activity of the NAD and NADP-dependent dehydrogenases in platelets of the patients using bioluminescence assay methods in the first 24 hours after the patients' admission and in the disease progress on the 10th day.

**Results.** A distinctive feature of the platelet metabolism in patients with ACS without ADD is a decreased level of aerobic respiration activity accompanied with the violation of interrelation between the Krebs cycle and reactions of amino acid metabolism while anaerobic respiration intensity is at a normal level. Patients who had ACS with ADD at all the stages of the examination had decreased activity of both anaerobic and aerobic respiration beside the disrupted connection between the products of amino acid metabolism and the Krebs cycle reactions.

**Conclusion.** ACS patients with ADD had a more pronounced change in the platelet energy metabolism, which may be one of the pathophysiological causes of the violation of the functional platelet activity in the hemostasis.

**Key words:** metabolism of platelets, acute coronary syndrome, anxiety and depressive disorders.

### Введение

Несмотря на успехи современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности от заболеваний во всем мире [1]. Одной из форм дестабилизации ИБС является острый коронарный синдром (ОКС).

Депрессия считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у больных с ишемической болезнью сердца. Приблизительно 20–40 % людей, госпитализированных по поводу ОКС, испытывают симптомы депрессии и тревоги, в последующем в два раза чаще сталкиваясь с нежелательными коронарными событиями, чем лица без аффективных расстройств [2]. Несмотря на эти свидетельства, механизмы, лежащие в основе существующей связи между тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) и ИБС, остаются недостаточно изученными [3, 4].

Основной причиной возникновения ОКС являются процессы, приводящие к нарушению целостности атеросклеротической бляшки, активации и агрегации тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к развитию коронарного тромбоза и сердечно-сосудистым осложнениям [5]. Одним из возможных механизмов усиленной активации и агрегации тромбоцитов у больных с тревожно-депрессивными расстройствами может быть изменение концентрации внутритромбоцитарных моноаминов, катехоламинов и серотонина [3, 4, 6, 7].

Традиционно центральную роль в процессах гемостаза и тромбоза отводят тромбоцитам [4, 5]. Несмотря на отсутствие в тромбоцитах клеточного ядра, эти клетки наделены способностью синтезировать белок и эффективно реагировать на внешние раздражители [6, 7]. Функциональная активность тромбоцитов во многом определяется состоянием их метаболической системы. Пластические звенья метаболизма определяют синтез поверхностных рецепторов и гуморальных факторов гемостаза, энергетический обмен поставляет энергию для данных процессов [7, 8]. В связи с этим интенсивность различных метаболических процессов тромбоцитов характеризует их функциональные свойства и во многом определяет активность системы гемостаза.

Таким образом, целью исследования является характеристика уровней активности ферментов тромбоцитов у больных с ОКС в сочетании с ТДР.

### Материалы и методы

Обследовано 315 пациентов в первые 24 часа от развития ОКС (средний возраст – 64,2±0,8 года,

165 мужчин и 150 женщин). Диагноз ОКС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК [9, 10]. Критерии исключения: сопутствующий сахарный диабет, возраст пациентов младше 35 лет и старше 75 лет, беременность, тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар, отсутствие информированного согласия. Группу контроля составили 54 относительно здоровых добровольца (средний возраст 59,6±1,4 года, 28 мужчин и 26 женщин).

Все больные в первые 72 часа после перевода из реанимационной палаты были протестированы с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника Бека, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований США и теста Спилбергера – Ханина для изучения уровня реактивной и личностной тревожности [11]. При обследовании пациентов тревожно-депрессивные расстройства были выявлены у 161 (51,1 %) пациента. У 154 (48,9 %) человек расстройств аффективного спектра не обнаружено. Были сформированы две группы: первая – больные с ОКС с ТДР и вторая – больные с ОКС без ТДР. Различий между группами по клинико-anamnestическим характеристикам не обнаружено.

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови больных с ОКС определяли с помощью билюминесцентного метода. Билюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР).

Исследование активности ферментов тромбоцитов проводилось в обеих группах больных в первые 24 часа после госпитализации пациентов в палату интенсивной терапии и в динами-

ке на 10-е сутки перед выпиской из стационара. В группе контроля проведено тестирование для выявления тревожно-депрессивных расстройств и однократное исследование активности ферментов тромбоцитов.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Достоверность различий между показателями зависимых выборок (сравнение в каждой группе больных между 1-ми и 10-ми сутками обследования) оценивали по непараметрическому T-критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 7.0 (StatSoftInc. 2004).

### Результаты

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС с сопутствующими ТДР обнаружено, что

в 1-е сутки госпитализации значительно снижается активность НАДФН-ГДГ (рис. 1а). При выписке из стационара, на 10-е сутки, активность НАДФН-ГДГ повышается в сравнении с 1-ми сутками, но все еще остается пониженной в сравнении с контролем.

В 1-е сутки госпитализации в стационар у больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР обнаружено снижение в сравнении с контролем уровня активности Г6ФДГ. Кроме того, низкая активность фермента в сравнении с контролем сохранялась и к выписке пациентов из стационара на 10-е сутки (рис. 1б). У больных с ОКС с сопутствующими ТДР в 1-е сутки заболевания уровни активности НАДФМДГ в тромбоцитах достоверно не отличаются от значений контроля, однако на 10-е сутки госпитализации наблюдается их значительное снижение в сравнении с контрольными показателями (рис. 1в).

У больных с ОКС с сопутствующими ТДР на 10-е сутки госпитализации в сравнении с пациентами без ТДР наблюдается достоверное повышение активности НАДФН-ГДГ ( $p=0,042$ ) (рис. 1а).

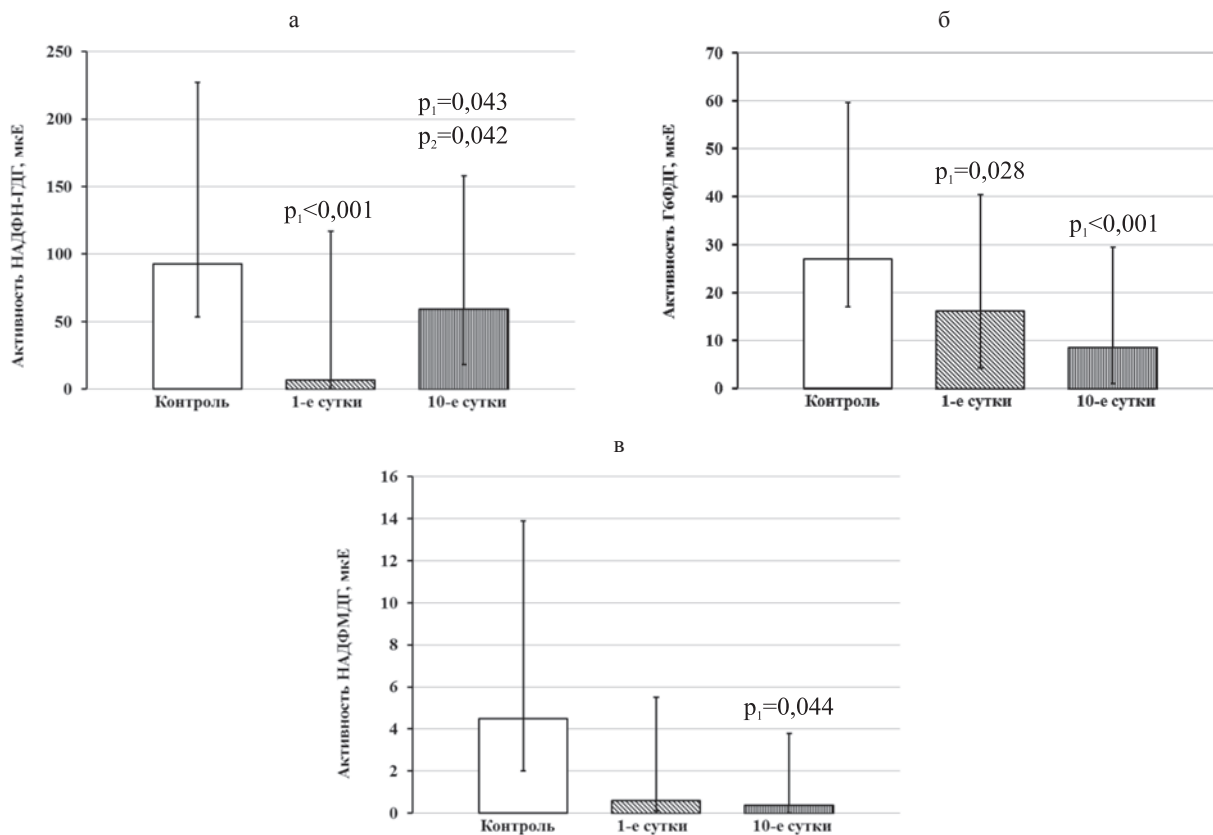


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС в сочетании с ТДР:  
 $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  
 $p_2$  – статистически значимые различия с показателями больных с ОКС на 1-е сутки обследования

У больных с ОКС в сочетании с ТДР при исследовании уровней активности НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов обнаружено, что в 1-е сутки поступления в стационар активность ЛДГ достоверно снижена в сравнении с данными группы контроля. Однако на 10-е сутки госпитализации происходит еще более значительное снижение уровня данного фермента в сравнении с показателями контроля (рис. 2а).

Кроме того, в сравнении с контролем как в 1-е сутки госпитализации, так и на 10-е сутки, к выписке пациентов из стационара, у больных с ОКС с сопутствующими ТДР отмечается снижение уровней активности в тромбоцитах крови ГЗФДГ, МДГ и НАДН-МДГ (рис. 2б-г).

В 1-е сутки обследования у больных с ОКС без ТДР в сравнении с контролем обнаружено более чем в два раза снижение уровня активности Г6ФДГ (рис. 3а). Более того, в динамике на 10-е сутки пребывания в стационаре активность фермента относительно значений контроля продолжает снижаться.

В 1-е сутки поступления в стационар у больных с ОКС без ТДР активность НАДФИЦДГ досто-

верно не отличается от показателей контроля, однако в динамике на 10-е сутки происходит значительное снижение ее уровня (рис. 3б). Кроме того, в 1-е сутки заболевания у больных с ОКС без ТДР снижена активность НАДФН-ГДГ в тромбоцитах, которая остается пониженной и на 10-е сутки обследования (рис. 3в).

При исследовании уровней активности НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС без ТДР обнаружено, что и в 1-е сутки заболевания, и в динамике, на 10-е сутки, в сравнении с контролем снижены уровни активности ГЗФДГ и НАДН-МДГ (рис. 4а, б). Кроме того, в 1-е сутки обследования у больных с ОКС без ТДР активность МДГ в тромбоцитах достоверно не отличается от значений контроля, тогда как на 10-е сутки ее уровень значительно снижается в сравнении с контрольным (рис. 4в). Похожим образом изменяется активность НАДН-ЛДГ у больных с ОКС без ТДР, в частности, в 1-е сутки заболевания ее уровень не отличается от значений контроля, тогда как на 10-е сутки наблюдения отмечается снижение активности фермента относительно значений при поступлении в стационар (рис. 4г).

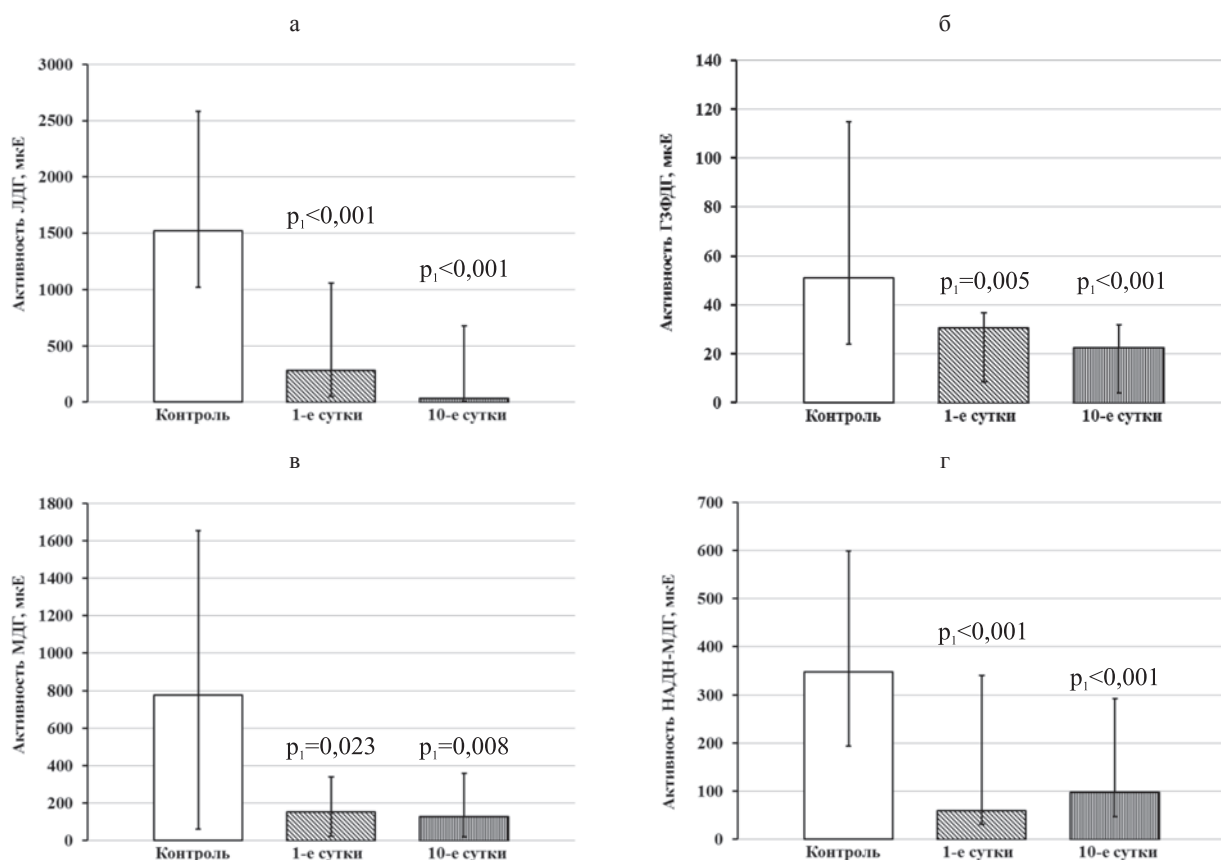


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах больных с ОКС в сочетании с ТДР:  $p1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы

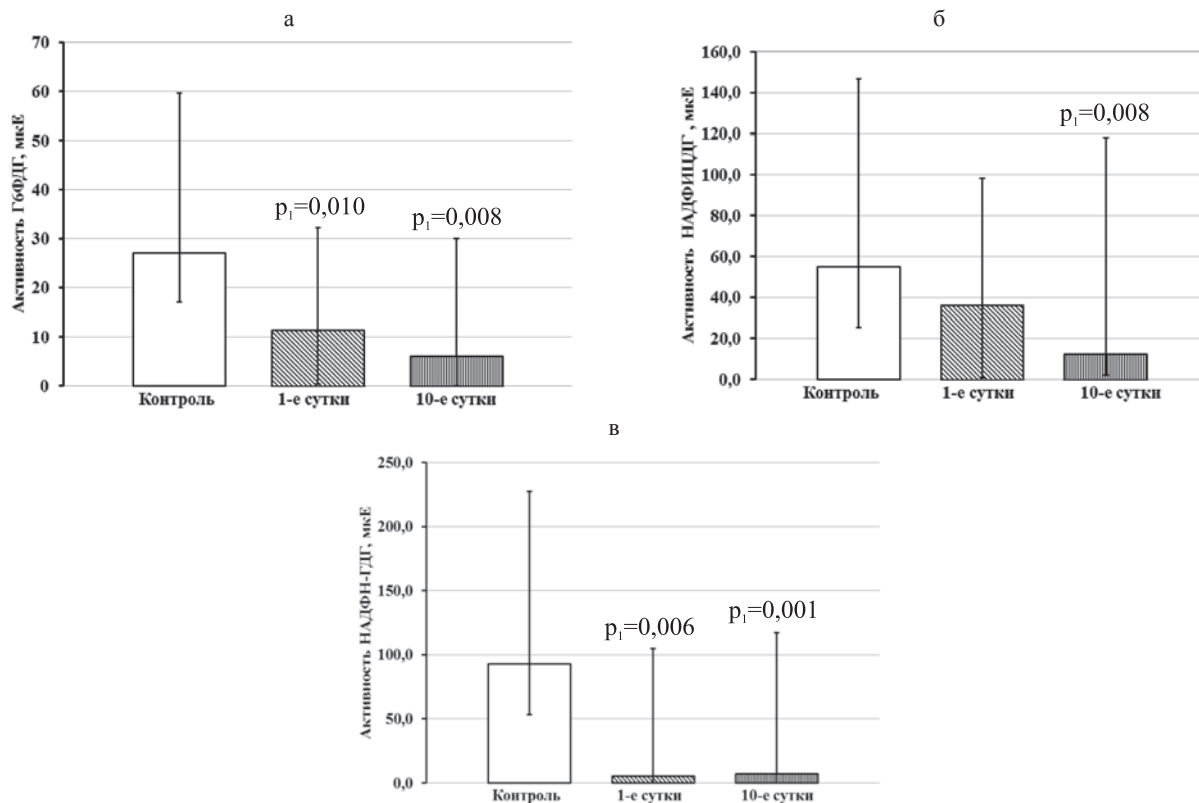


Рис. 3. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР:  
 $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы

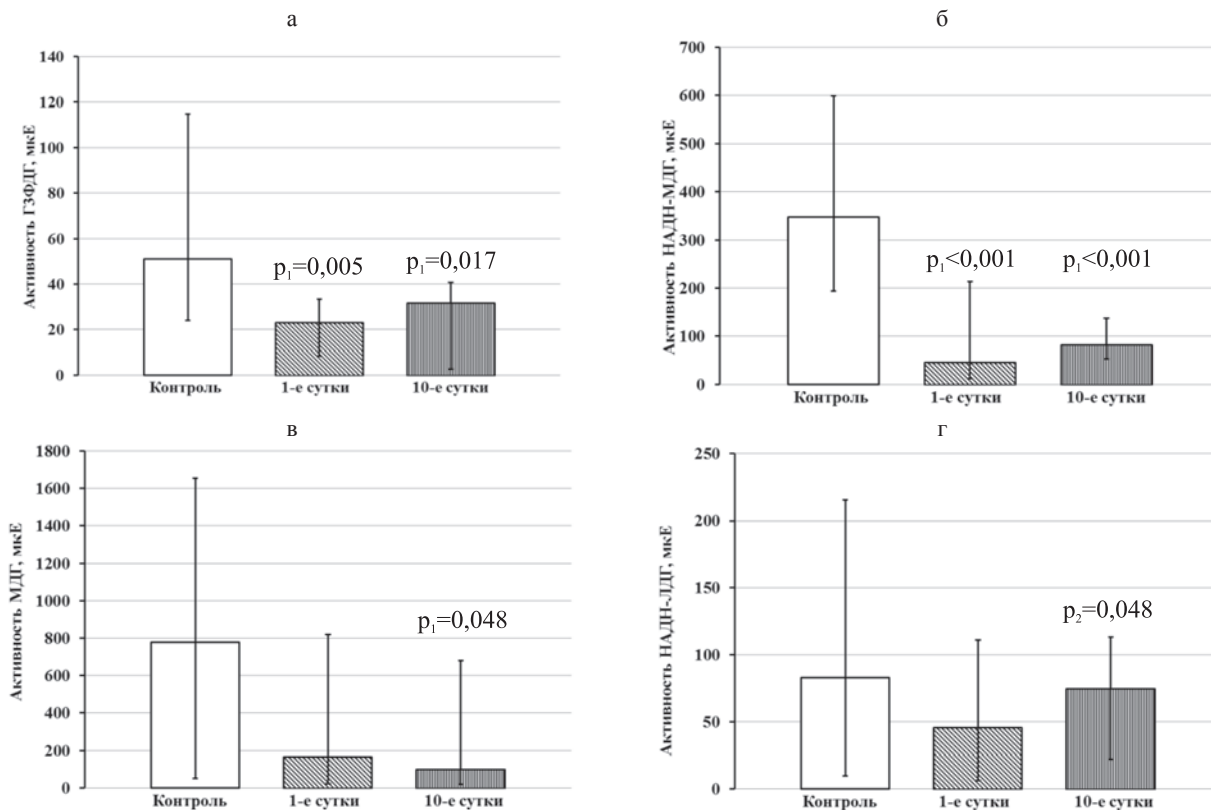


Рис. 4. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР:  
 $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  
 $p_2$  – статистически значимые различия с показателями больных с ОКС на 1-е сутки обследования

### Обсуждение

Известно, что любая функциональная активность клетки обеспечивается процессами энергообеспечения, либо последовательной активацией различных этапов дыхательной цепи (при наличии необходимого количества субстратов, кофакторов и кислорода), либо активацией анаэробного гликолиза. Путь компенсации энергообеспечения, как правило, зависит от длительности и интенсивности функционального напряжения клетки.

Ферменты, изученные в данной работе, относятся к дегидрогеназам – представителям класса оксидоредуктаз, катализирующих реакции дегидрирования органических веществ и выполняющих роль промежуточных переносчиков водорода в процессе дыхания. Кроме того, дегидрогеназы участвуют в процессе катаболизма всех типов питательных веществ, реакции с их участием лежат в основе биологического окисления, тесно связанного с обеспечением клеток энергией. Отношение концентраций восстановленных к окисленным формам макроэргических коферментов, например НАДН/НАД<sup>+</sup>, является основным механизмом, определяющим энергетический потенциал клеток. В настоящее время очень мало известно об особенностях биоэнергетических процессов, катаболических и анаболических путях, связанных с нормальным функционированием и поддержанием гомеостаза тромбоцитарных клеток. По данным А. Р. Sommer и М. А. Trelles, гликолиз и окислительное фосфорилирование играют важную роль для энергетического метаболизма тромбоцитов [6]. Поскольку многие функции тромбоцитов энергозависимы, например секреция и адгезия, АДФ-индуцированная агрегация, исследование активности дегидрогеназ позволит определить интенсивность биоэнергетического метаболизма клеток.

Г6ФДГ является ключевым ферментом окисления глюкозы в пентозофосфатном цикле (ПФЦ), от активности которого зависит ряд анаболических процессов [12]. Поскольку функционирование ПФЦ контролируется Г6ФДГ, то можно считать, что значение каталитической активности этого фермента распространяется на весь цикл. У всех больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР активность этого фермента снижается уже в 1-е сутки заболевания и сохраняется на пониженном уровне весь период исследования. Следовательно, в тромбоцитах больных с ОКС снижается интенсивность ПФЦ, но при этом снижается и отток субстратов на биоэнергетические процессы, что свидетельствует об ингибировании реакций макромолекулярного синтеза.

Вторым исследуемым ферментом, влияющим на интенсивность субстратного потока по гликолизу, является ГЗФДГ. Данный фермент осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на реакции анаэробного окисления глюкозы [8, 13]. Как и в предыдущем случае, у всех больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия аффективных расстройств активность ГЗФДГ в тромбоцитах снижена уже в 1-е сутки исследования и остается на пониженном уровне к выписке пациентов из стационара на 10-е сутки.

Снижение оттока субстратов (за счет низкой активности Г6ФДГ) с гликолиза и понижение притока продуктов метаболизма липидов и жирных кислот на гликолиз (низкая активность ГЗФДГ) позволяют предположить отсутствие изменений интенсивности субстратного потока на уровне анаэробного гликолиза. Действительно, обнаружено, что активность анаэробной реакции ЛДГ (НАДН-ЛДГ), характеризующей состояние терминальных реакций анаэробного гликолиза [14], в тромбоцитах больных с ОКС изменяется незначительно. Только у больных с ОКС без ТДР к выписке из стационара на 10-е сутки повышается активность данного фермента в сравнении с 1-м днем исследования. У всех больных с ОКС независимо от сопутствующих аффективных расстройств отмечается снижение уровня НАДН-МДГ в тромбоцитах. Данный фермент осуществляет метаболическую поддержку дыхательной цепи в митохондриях, обеспечивая функционирование малат-аспартатного шунта [8, 15]. В связи с этим можно заключить, что в тромбоцитах больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР снижается интенсивность пластических процессов, при ингибировании реакций липидного катаболизма и анаэробного гликолиза.

Несмотря на отсутствие клеточного ядра, срок циркуляции тромбоцитов в крови составляет 5–7 дней, в связи с чем поддержание их функционального гомеостаза в течение этого периода требует наличия стабильного и доступного источника метаболической энергии. Таким источником являются митохондрии [5, 7]. В состоянии покоя источником энергообеспечения тромбоцитов служат процессы окислительного фосфорилирования и гликолиза. Процесс утилизации глюкозы в тромбоцитах протекает как в анаэробных, так и в аэробных условиях, причем анаэробный гликолиз значительно интенсивнее аэробного. Повышение функциональной активности тромбоцитов сопровождается активацией гликолиза. Продукты гликолиза в дальнейшем окисляются в митохондриях с образованием АТФ.

Особенностью метаболизма тромбоцитов у больных с ОКС без ТДР являются изменения в активности ферментов митохондриального компартмента в процессе лечения. Только у больных с ОКС без ТДР обнаружено снижение на 10-е сутки стационарного лечения уровней НАДФИЦДГ и МДГ. Реакция, катализируемая МДГ, является одной из лимитирующих ЦТК, следовательно, по изменению активности данного фермента можно судить об интенсивности процессов аэробного окисления глюкозы [8, 12, 16]. Кроме того, весь период наблюдения у больных с ОКС без ТДР снижена активность НАДФН-ГДГ, обеспечивающей поступление в ЦТК субстратов аминокислотного обмена [8, 17]. НАДФИЦДГ и НАДФГДГ являются вспомогательными дегидрогеназными реакциями митохондриального компартмента, функция которых направлена на повышение интенсивности субстратного потока по циклу Кребса [8]. Следовательно, у больных с ОКС без ТДР на 10-й день, к выписке из стационара, имеется недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента, заключающаяся в ингибировании реакций, обеспечивающих аэробную энергетику.

У больных с ОКС с сопутствующими ТДР изменения метаболизма тромбоцитов выявляются как со стороны цитоплазматического компартмента, так и митохондриального. Во-первых, у больных данной группы в течение всего наблюдаемого периода в тромбоцитах снижена активность аэробной реакции ЛДГ, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество лактата, что, соответственно, приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот [8]. Во-вторых, только в тромбоцитах больных с ОКС с ТДР на 10-е сутки исследования снижается активность НАДФМДГ. Данный фермент осуществляет шунтирование медленных реакций лимонного цикла и входит в систему катаболизма ксенобиотиков [8, 12]. Соответственно, ингибирование активности НАДФМДГ характеризует снижение интенсивности компенсаторных процессов в системе внутриклеточного метаболизма, направленных на стимуляцию аэробных энергетических процессов и подавление активности реакций катаболизма ксенобиотиков, что реализуется на фоне лекарственной терапии. Кроме того, в 1-е сутки заболевания у больных с ОКС с сопутствующими ТДР отмечается низкий уровень НАДФН-ГДГ, фермента, определяющего НАДФН-зависимый отток субстратов с ЦТК. На 10-е сутки, к выписке данной группы больных из стационара, активность

НАДФН-ГДГ повышается, но остается ниже значений группы контроля. Снижение НАДФН-ГДГ можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на повышение интенсивности аэробного дыхания. Подобные изменения активности ферментов митохондриального компартмента в тромбоцитах позволяют отметить, что даже на фоне субстратного стимулирования лимонного цикла наблюдается недостаточность субстратного потока по нему, характеризующая ингибирование аэробного дыхания.

### Заключение

Таким образом, у больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия ТДР в течение всего периода наблюдения в тромбоцитах крови происходит снижение интенсивности аэробной энергетики, а также ингибирование процессов общего обмена энергией и биосинтеза триглицеридов, жиров и фосфолипидов. Подобное состояние внутриклеточного метаболизма характеризует нарушения в системах энергетического обмена и макромолекулярного синтеза, что, безусловно, повлияет на функциональную активность тромбоцитов. Особенностью состояния обменных процессов в тромбоцитах больных с ОКС без ТДР является снижение уровня активности аэробного дыхания на фоне нарушения взаимосвязи цикла Кребса с реакциями аминокислотного обмена, но при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного дыхания. У больных с ОКС с ТДР на всех этапах обследования снижена активность анаэробного и аэробного дыхания на фоне сниженного переноса продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса. Поскольку основные функции тромбоцитов энергозависимы, более выраженное изменение энергометаболизма может являться одной из патофизиологических причин нарушения функциональной активности тромбоцитов в процессах гемостаза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самородская И. В., Кондрикова Н. В., Казачек Я. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 67–72.
2. Samorodskaja I. V., Kondrikova N. V., Kazachek Ja. V., Barbarash O. L., Bojcov S. A. The nosological structure of mortality from circulatory system diseases in 2006 and 2013. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2015; 4: 67–72. [In Russ.].
3. Bradley S. M., Rumsfeld J. S. Depression and cardiovascular disease. Trends Cardiovasc. Med. 2015; 25 (7): 614–622. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.02.002.

3. Mazereeuw G., Herrmann N., Xu H., Blanchard A. P., Figeys D., Oh P. I., et al. Platelet activating factors are associated with depressive symptoms in coronary artery disease patients: a hypothesis-generating study. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2015; 11: 2309–2314. DOI: 10.2147/NDT.S87111.

4. Sanner J. E., Frazier L. The role of platelet serotonin and depression in the acute coronary syndrome population. *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (1): 5–13.

5. McFadyen J. D., Kaplan Z. S. Platelets are not just for clots. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29 (2): 110–119. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.006.

6. Sommer A. P., Trelles M. A. Light pumping energy into blood mitochondria: a new trend against depression? *Photomed Laser Surg.* 2014; 32 (2): 59–60. DOI: 10.1089/pho.2014.9866.

7. Hroudová J., Fišar Z., Kitzlerová E., Zvěřová M., Raboch J. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. *Mitochondrion.* 2013; 13 (6): 795–800. DOI: 10.1016/j.mito.2013.05.005.

8. Биохимия; под ред. Е. С. Северина. М.; 2003.

Биохимия; pod red. E. S. Severina. Moscow; 2003.

9. Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.; 2011.

Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. 4-e izd. Moscow; 2011.

10. Кауталан В. В., Барбараш О. Л. Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.). *Русский медицинский журнал.* 2015; 23 (26): 1524–1527.

Kashtalap V. V., Barbarash O. L. Spornye voprosy vedenija pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST (obzor rekomendacij Evropejskogo kardiologiče-

skogo obshhestva 2015 g.). *Russkij medicinskij zhurnal.* 2015; 23 (26): 1524–1527.

11. Smarr K. L., Keefer A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (11): 454–466. DOI: 10.1002/acr.20556.

12. Савченко А. А., Борисов А. Г. Основы клинической иммунометабономики. Новосибирск; 2012.

Savchenko A. A., Borisov A. G. Osnovy klinicheskoy immunometabolomiki. Novosibirsk; 2012.

13. 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): 109–119. DOI: 10.1007/s10930-011-9376-3.

14. Masterson J. E., Schwartz S. D. The enzymatic reaction catalyzed by lactate dehydrogenase exhibits one dominant reaction path. *Chem. Phys.* 2014; 442 (17): 132–136.

15. Poggi C. G., Slade K. M. Macromolecular crowding and the steady-state kinetics of malate dehydrogenase. *Biochemistry.* 2015; 54 (2): 260–267. DOI: 10.1021/bi5011255.

16. Bartholomae M., Meyer F. M., Commichau F. M., Burkovski A., Hillen W., Seidel G. Complex formation between malate dehydrogenase and isocitrate dehydrogenase from *Bacillus subtilis* is regulated by tricarboxylic acid cycle metabolites. *FEBS J.* 2014; 281 (4): 1132–1143. DOI: 10.1111/febs.12679.

17. Sharkey M. A., Oliveira T. F., Engel P. C., Khan A. R. Structure of NADP(+)-dependent glutamate dehydrogenase from *Escherichia coli*—reflections on the basis of coenzyme specificity in the family of glutamate dehydrogenases. *FEBS J.* 2013; 280 (18): 4681–4692. DOI: 10.1111/febs.12439.

Статья поступила 06.06.2016

Для корреспонденции:

**Шимохина Наталья Юрьевна**

Адрес: 660022, Красноярск,

ул. Партизана Железняка, 1

Тел.: +7-923-456-93-92

E-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

For correspondence:

**Shimokhina Natalya**

Address: 1, Partizana Zheleznyaka st.,

Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Tel.: +7-923-456-93-92

E-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru