

ИММУНОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ИММУННЫЙ СТАТУС И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Гаврилюк Е.В., Михин В.П., Конопля А.И.,
Шарова В.Г., Замяткина О.В., Шатунов А.А.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Россия

Введение. В настоящее время все больше нозологий и не только инфекционной этиологии обусловлены изменением иммунного статуса, как на системном, так и на местном уровне, при этом прогноз и исход заболевания порой напрямую зависит от компенсаторных механизмов поддержания иммунного гомеостаза. Большое количество исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза артериальной гипертензии (АГ), не полностью отвечают на вопросы развития артериальной гипертензии.

Цель и задачи. Определение уровня цитокинов и компонентов системы комплемента у пациентов с артериальной гипертензией и установление взаимосвязи с эффективностью проводимой антигипертензивной терапией.

Материалы и методы. На базе ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» под постоянным наблюдением находилось 48 пациентов с верифицированным, согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013), диагнозом артериальная гипертензия (АГ). При этом пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 25 пациентов, у которых через 2 и 4 недели от начала исследования значения АД достигали целевых значений (1 группа) и 23 больных АГ, у которых на фоне проводимой антигипертензивной терапии АД не достигало целевых значений (2 группа). В качестве контроля использовали показатели 13 здоровых доноров (6 женщин и 7 мужчин), средний возраст которых составил $38,6 \pm 2,8$ лет. Определение уровня TNF, IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, РАИЛ, неоптерина, IL-2, C3, C3 α , C4, C5, C5 α , фактора Н, С1-ингибитора и иммуноглобулинов классов М, G, А проводилось с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуно-ферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ЭАГ на момент поступления в стационар в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных (TNF, IL-1 α , IL-6, IL-8) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, РАИЛ), неоптерина и IL-2. При поступлении в клинику у пациентов с ЭАГ в плазме крови выявлено повышение концентрации C3, C4, C5 α -компонентов системы комплемента, фактора Н и снижение концентрации иммуноглобулинов класса М. При этом достоверных различий в уровне изучаемых показателей иммунного статуса до лечения в 1 и 2 группах получено не было. Использование стандарт-

ного комплексного лечения у данной категории пациентов позволило нормализовать уровень TNF, снизить, но не до уровня нормы, уровень IL-1 α , IL-8, IL-10, РАИЛ и неоптерина у 1 группы пациентов. Аналогичная фармакотерапия у пациентов 2 группы оказалось менее эффективно, так как корригирует концентрацию в плазме крови IL-8, IL-10 и неоптерина. Применение комплексного стандартного лечения у пациентов 2 группы позволило к моменту выписки из стационара снизить до уровня нормы концентрацию фактора Н, не влияя на остальные показатели системы комплемента, тогда как у пациентов, у которых получилось достичь целевых значений артериального давления, проводимая терапия нормализует концентрацию C5 α -компонентов системы комплемента и корригирует уровень фактора Н.

Заключение. Высокие цифры артериального давления оказывают воздействие на эндотелий сосудов, являющиеся источником провоспалительных цитокинов, повышение уровня которых вызывает сосудистые и гемодинамические эффекты приводят к еще большей нейрорегуляторной активации, активации компонентов системы комплемента по классическому и альтернативному путям, развитию иммунного воспаления, нарушению фибринолиза и еще большему повреждению миоцитов и межклеточного вещества в миокарде. Итогом этих сложных изменений является ремоделирование левого желудочка с дальнейшим прогрессированием систолической и диастолической дисфункции. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли иммунного статуса в патогенезе артериальной гипертензии.

ОСОБЕННОСТИ АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ КАЛЬЦИНИРОВАННОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Гуляев Н.И., Мешкова М.Е., Иванов А.М.,
Полтарейко Д.С., Малахова Е.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Проблема патогенеза кальцинированного аортального стеноза (КАС), несмотря на более чем 300-летнее исследование, до настоящего времени не решена. Данный вопрос часто рассматривается через «призму» эндотелиальной дисфункции на фоне длительно существующего процесса воспаления. Показано, что при изменениях в строме аортального полулуния степень адгезии эндотелиоцитов возрастает более чем в 4 раза. Одну из ключевых ролей в процессе адгезии лимфоцитов и моноцитов на поверхности эндотелия играет E-селектин. На фоне его экспрессии происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови иммунокомпетентными клетками, что способствует повышению уровня пере-

кисного окисления липидов и белков аортальных полулуний за счет образования активных форм кислорода, супероксид-радикалов, усиливая воспалительный процесс, патологические регенерационные процессы, способствуя склерозу и кальцинозу клапана аорты.

Цель и задачи. Целью данного исследования являлась оценка особенностей адгезивных свойств эндотелия у больных различной степенью кальцинированного стеноза клапана аорты с помощью определения уровней sE-селектина.

Материалы и методы. У 90 пациентов, разделенных на три группы (больные с кальцинозом аортальных полулуний без стенозирования; умеренный стеноз клапана аорты; тяжелый/критический стеноз клапана аорты), сопоставимых по возрасту и полу, проведено определение уровней sE-селектина в образцах сыворотки крови. Концентрации данного анализатора исследовали методом иммуноферментного анализа (тест-система фирмы eBioscience, Bender MedSystems, Австрия). Средние значения исследуемого показателя представлены медианой (Ме, квартили $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$).

Результаты. Установлено, что в группе больных с умеренным стенозом клапана аорты содержание sE-селектина составило 61,1 (43,0-83,0) нг/мл ($n = 30$). Данный показатель был достоверно выше группы с кальцинозом аортальных полулуний без стеноза – 41,8 (24,1-66,0) нг/мл ($p = 0,027$, $n = 30$) и группы тяжелого/критического КАС – 35,5 (23,5-47,5) нг/мл ($p = 0,004$, $n = 30$), что отличается от общепринятой концепции о его непрерывном нарастании по мере увеличения степени стеноза.

Заключение. Отсутствие выраженных нарушений адгезивных свойств эндотелия обуславливает длительное протекание кальциноза полулуний без признаков прогрессирования стенозирования клапана аорты. Снижение уровня sE-селектина у больных с тяжелым и критическим аортальным стенозом может свидетельствовать о снижении пролиферативной способности эндотелия, перехода заболевания в конечную фазу. Таким образом, повышение уровня sE-селектина у больных с умеренным кальцинированным стенозом клапана аорты должно учитываться в лечебной тактике как один из факторов прогрессирования заболевания.

ЭФФЕКТЫ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, УРОВНИ BDNF, IGF-2 И NT-4 ПРИ СИНДРОМЕ МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

Малашенкова И.К.^{1,2}, Хайлов Н.А.¹,
Крынский С.А.^{1,2}, Огурцов Д.П.², Селезнева Н.Д.³,
Федорова Я.Б.³, Пономарева Е.В.³, Колыхалов И.В.³,
Гаврилова С.И.³, Дидковский Н.А.²

¹ Национальный исследовательский центр
«Курчатовский Институт», Москва, Россия

² Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия

Синдром мягкого когнитивного снижения (МСИ) амнестического типа является предстадией болезни Альцгеймера. Именно на этом этапе болезни терапия может быть эффективной в плане улучшения состояния и качества жизни пациентов, замедления прогрессирования нейродегенерации. Ранее нами показано наличие системного вос-

паления и преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными белками в системном кровотоке (Малашенкова и соавт., 2016), что совпадает с данными других авторов (Brosseron F. et al., 2014). Последние годы внимание исследователей привлечено также к уровню нейротрофических факторов (НФ) в крови, который коррелирует с когнитивным снижением при многих заболеваниях мозга. НФ синтезируются нейронами и клетками глии, участвуют в регенерации нейронов, способствуют обучению и консолидации памяти, стимулируя процессы синаптической пластичности. НФ могут вырабатываться мононуклеарными клетками периферической крови, что свидетельствует об участии этих белков в иммунном ответе. С учетом данных литературы можно предположить влияние периферических НФ на их синтез в мозге через эпителий гематоэнцефалического барьера. В терапии когнитивных расстройств используют препарат Церебролизин, содержащий активные фрагменты нейротрофических факторов, инсулиноподобных факторов роста, биологически активные пептиды (энкефалины, орексин, галанин).

Целью работы было изучение влияния нейротрофической терапии на системное воспаление и уровни нейротрофических факторов (BDNF, IGF-2, NT4) при МСИ амнестического типа.

Обследовали 20 больных (16 жен., 4 муж., средний возраст $72,6 \pm 3,2$ лет), соответствующих критериям диагноза МСИ амнестического типа. Пациентам проводился курс терапии церебролизином (20 внутривенных инфузий по 30 мл в 100 мл физиологического раствора в течение 4 недель). Перед началом лечения, через 10 и через 26 недель оценивали нейропсихологический статус и определяли методом ИФА сывороточный уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), кортизол), иммуноглобулинов (IgM, IgG) и НФ, включая нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2), нейротрофин-4 (NT-4).

Результаты. Уровень СРБ в начале лечения у большинства больных был повышен, в среднем до $14,2$ мг/л. После курса лечения происходило снижение уровня СРБ ($14,2 \pm 5,5$; $11,8 \pm 5,2$; $5,35 \pm 3,6$ мг/л соответственно). Достоверного влияния на средний уровень кортизола терапия не оказывала, но при исходно сниженном уровне кортизола наблюдалось его повышение, а при повышенном – снижение до нормального уровня. Выявлено достоверное снижение (в пределах нормальных значений) содержания IgM и IgG после терапии.

Были обнаружены особенности динамики уровня НФ у пациентов в зависимости от эффекта терапии. Так, у всех 10 пациентов с хорошим эффектом BDNF в динамике снижался (достоверность различий между начальной точкой и точкой 10 нед. $p = 0,008$), а у 10 пациентов с незначительным эффектом и без эффекта уровень BDNF достоверно не изменялся. IGF-2, напротив, достоверно не изменялся у больных с хорошим эффектом лечения, а у больных с минимальным эффектом и без эффекта, как правило, повышался ($p = 0,044$). Также были отмечены различия по динамике уровня NT-4 в зависимости от эффекта лечения.

Таким образом, в данном проспективном исследовании показано противовоспалительное действие терапии церебролизином у больных МСИ. Этот эффект был длительным, достигая наибольшей выраженности через 26 недель после начала исследования. Характер изменений сывороточных уровней нейротрофинов после лечения был разнонаправленным. В частности, BDNF проявлял

тенденцию к снижению, причем наиболее заметным оно было у пациентов с хорошим клиническим эффектом терапии. Возможным объяснением этого является влияние на секрецию BDNF периферическими Т- и В-клетками, связанное с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием терапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ УРОВНЯ TNF α , IL-10 И ММП-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Маркелова Е.В., Шкорик Е.В., Силаев А.А.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

Фактор некроза опухоли- α (TNF α) влияет на функциональные свойства эндотелия, участвует в метаболизме липидов, в процессах свертывания крови (Корженевская К.В. и соавт., 2011). Интерлейкин-10 (IL-10), подавляя патологическую воспалительную реакцию, способствует регенерации поврежденного миокарда и замедляет свертывание крови. А матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) может играть ключевую роль в разрыве уязвимой атеросклеротической бляшки (Cavusoglu E. et al., 2015).

Цель. Определить диагностическую роль уровня TNF α , IL-10 и ММП-1 в риске возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материалы и методы. Исследовано 75 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после АКШ в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты после АКШ были разделены на две группы: I – 25 больных с ТЭО после АКШ (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочных ветвей); II – 50 больных с ИБС без осложнений после АКШ. Забор крови осуществлялся до АКШ, в 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после АКШ. Определение уровня TNF α , IL-10 и ММП-1 проводилось в сыворотке крови методом твердофазного ИФА, с использованием реактивов R&D Diagnostics Inc., USA. Результаты выражали в пг/мл и нг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q₂₅, Q₇₅). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, χ^2 критерия в рамках прикладной программы SPSS v.16. Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. TNF α у пациентов с ТЭО был повышен в 9-10 раз по сравнению с здоровыми людьми (2,8 (0,8; 10,9) пг/мл, $p < 0,01$) и его значение до операции было статистически выше ($p < 0,05$), чем во II группе (9,46 (4,86; 10,98) пг/мл). Во II группе концентрация TNF α была повышена в 2-4 раза, χ^2 между группами 4,28 при $p < 0,05$, то есть выявлена достоверная связь повышенного значения TNF α (выше 24 пг/мл) и риском возникновения ТЭО после АКШ. Определено значительное увеличение ММП-1 в I группе, ее уровень до АКШ (4,35 (3,5; 7,5) нг/мл) был выше вдвое ($p < 0,05$), чем во II группе (1,98 (1,34; 2,61) нг/мл). Выявлена сопряженность повышения ММП-1 выше 3,3 нг/мл ($\chi^2 = 6,66$, $p < 0,01$) и IL-10 выше 65 пг/мл до АКШ и выше 320 пг/мл в 1-е сутки после АКШ ($\chi^2 = 3,97$, $p < 0,05$) с риском возникновения ТЭО у пациентов с ИБС после АКШ.

Заключение. Для выявления риска возникновения тромбоэмболических осложнений после АКШ, опреде-

лен диагностически значимый уровень TNF α , ММП-1 и IL-10 в сыворотке крови пациентов до операции и в 1-е сутки после реваскуляризации миокарда.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК С ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Морозов С.А., Старостина Н.М., Шевела Е.Я., Штоббе А.А., Давыдова М.Н., Черных Е.Р.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Введение. Иммунная система играет ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта, поскольку участвует в опосредовании как воспалительного ответа, так и активации репаративных процессов. Целью настоящей работы явилось исследование количественного содержания различных субпопуляций регуляторных клеток и их взаимосвязи тяжестью инсульта и ранним исходом.

Материалы и методы. В исследование были рекрутированы 36 пациентов с ишемическим инсультом (19 мужчин и 17 женщин в возрасте от 40 до 79 лет) с тяжестью инсульта ≥ 4 баллов по шкале тяжести инсульта (NIHSS). Обследование проводилось в остром периоде – через 22-44 часа с момента развития инсульта. Ранний исход (через 30 дн) оценивался по модифицированной шкале Рэнкина (mRs). Контролем служили 20 доноров. Количество регуляторных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺, CD4⁺CD25^{hi}, CD4⁺CD25⁺CD127⁻), гранулоцитарных и моноцитарных миелоидных супрессорных клеток (Lin-HLA-DR⁻, CD33⁺ и CD14⁺HLA-DR⁻); а также классических (CD14⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺CD16⁺) и альтернативных моноцитов (CD14⁺CD16⁺⁺) исследовали методом проточной цитофлюориметрии с использованием соответствующих моноклональных антител.

Результаты. По сравнению с донорами пациенты в остром периоде ишемического инсульта характеризовались повышенным содержанием CD4⁺CD25⁺Т-клеток – (Me 5,2 vs 3,1%, $p_U = 0,026$); CD4⁺CD25^{hi}Т-клеток (Me 2,2 vs 1,0%, $p_U = 0,02$) и CD4⁺CD25⁺CD127⁻ (Me 6,1 vs 5,0%, $p_U = 0,001$). Кроме того, пациенты с инсультом отличались более высоким содержанием гранулоцитарных (Me 12,2 vs 6,3%, $p_U = 0,00001$) и моноцитарных (Me 3,1 vs 2,0%, $p_U = 0,005$) миелоидных супрессорных клеток. В периферической крови пациентов регистрировалось повышенное количество промежуточных (Me 7,5 vs 3,0; $p_U = 0,0004$) и альтернативных моноцитов (Me 7,5 vs 2,0%, $p_U = 0,005$) на фоне снижения доли классических моноцитов (Me 78 vs 88,0%, $p_U = 0,003$). В подгруппе пациентов с NIHSS < 18 , тяжесть инсульта (балл по NIHSS) коррелировал с уровнем лейкоцитов ($R_s = 0,48$; $p = 0,009$), нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($R_s = 0,61$; $p = 0,0007$) и концентрацией СРБ ($R_s = 0,52$; $p = 0,004$), что указывало на взаимосвязь тяжести инсульта с воспалительным процессом. В этой подгруппе нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (как показатель воспаления) значимо коррелировал с абсолютным количеством Lin-HLA-DR-CD33⁺ гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток ($R_s = 0,65$; $p = 0,0002$), и на уровне тренда – с долей CD14⁺HLA-DR⁻ моноцитарных миелоидных супрессорных клеток ($R_s = 0,38$; $p = 0,01$). При анализе ранних исходов выявлена обратная взаимосвязь

между относительным содержанием CD14⁺⁺CD16⁺ промежуточных моноцитов с баллом mRs (Rs = -0,55; p = 0,04), что свидетельствует о лучшем восстановлении у пациентов с более высоким количеством CD14⁺⁺CD16⁺ моноцитов.

Заключение. Полученные результаты демонстрирует, что у пациентов в остром периоде ишемического инсульта наблюдается возрастание различных субпопуляций регуляторных клеток, некоторые из которых коррелируют с выраженностью воспалительного процесса и эффективностью раннего восстановления. Дальнейшие исследования этих субпопуляций регуляторных клеток могут представлять интерес с точки зрения оценки их прогностической значимости при инсульте.

КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАЦИИ OFF-PUMP

Овчинников Д.А.^{1,3}, Воробьев Е.А.¹, Гарнюк В.В.², Баранцевич Е.Р.^{1,3}, Бельтюков П.П.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Оперативные вмешательства сопровождаются реакцией со стороны иммунной системы, что может проявляться изменениями цитокинового профиля. Матриксная металлопротеиназа типа 9 (ММР9) продуцируется преимущественно в костном мозге и в лимфоидной ткани. Около 70% ММР9 по данным ресурса Protein Atlas секретируется макрофагами и лимфоцитами. Поэтому изменения активности ММР9 могут рассматриваться как реакция иммунной системы. Изменения активности ММР в плазме крови наряду с окислительным стрессом могут нарушать функции эндотелия и гемато-энцефалического барьера.

Основной целью настоящего исследования стала оценка связи между активностью ММР (ММР2 и ММР9), а также изменениями цитокинового профиля с выраженностью когнитивной дисфункции в зависимости от способа выполнения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Для достижения поставленной цели, помимо определения уровней цитокинов и активности ММР, проведена оценка когнитивной дисфункции у пациентов до и после выполнения операции АКШ.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов, с ишемической болезнью сердца (ИБС), планируемых на операции АКШ. Диагноз ИБС установлен на догоспитальном этапе на основании типичной клинической картины и данных стресс-исследований. Стенокардия напряжения соответствовала III-IV классу. 42 пациентам АКШ проведена с использованием искусственного кровообращения (ИК), 28 пациентов прооперированы

без применения ИК (off-pump). Рандомизация не проводилась.

Помимо стандартных клинических обследований все пациенты проходили неврологический осмотр и ряд нейро-психологических тестов: 1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии – до операции. Положительный высокий результат теста рассматривали в качестве критерия исключения. Тесты на когнитивные нарушения за 2 суток до операции и на 7 суток после операции: MMSE, Монреальская шкала (MoCa), FAB, TMT тест, корректурная проба. Концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста, (IL-5, IL-8, IL-9, IL-13, IL-15, эотаксин, FGF-2, G-CSF, PDGF-bb, VEGF) оценивали в плазме крови за сутки до АКШ (T0) и через 2 часа после АКШ (T1), методом иммунофлюоресцентного анализа на приборе Luminex 200 Labmap system (Bio-Rad) с использованием набора Bio-Plex Suspension Array System (Bio-Rad). Для учета влияния разведения крови в результате инфузионной терапии концентрацию интерлейкинов рассчитывали с учетом изменения гематокрита. Активность ММР определяли методом желатиновой зимографии в 10% ПААГ с определением активности проММР9, ММР9 и ММР2. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы GraphPad Prism5 с использованием критериев, соответствующих характеру распределения и объему выборки.

Результаты. Из примененных нейропсихологических тестов для выявления тонких изменений когнитивных функций у больных после АКШ, достаточно чувствительным оказался только тест «Монреальская шкала». Значимое снижение этого показателя (более 3 баллов по шкале MoCa) произошло у 15 из 42 больных группы ИК и 3 больных оперированных при работающем сердце из 28. Наиболее существенными и статистически значимыми изменениями в точке T1, как в группе ИК, так и в группе off-pump оказались повышение уровней IL-8, VEGF, Eotaxin, ММР9. Содержание PDGF-bb, G-CSF и IL-13 статистически значимо повышалось только в группе ИК. Ни в одной из групп пациентов не наблюдали значимых изменения ММР2 на фоне АКШ, хотя активность ММР2, как до операции, так и после нее, была значимо выше (p < 0,05) у пациентов с выраженным снижением когнитивных функций по результатам MoCa.

При сравнении групп пациентов между собой показано, что для группы ИК характерно статистически значимое повышение уровней IL-8, ММР9, Eotaxin по сравнению с группой off-pump.

Установлено наличие связи между снижением когнитивных функций на седьмые сутки после операции и изменением уровней IL-5 (r = 0,348, p < 0,05), IL-8 (r = 0,278, p < 0,05) и активности ММР9 (r = 0,549, p < 0,01) в плазме крови через 2 часа после АКШ для всех пациентов. Для ММР2 выявлена положительная значимая корреляция между уровнем ММР2 как до операции, так и после нее (r = 0,598, < 0,01) с уровнем снижения когнитивных функций по результатам тестирования MoCa. Для группы ИК также выявлена зависимость между снижением когнитивной функции и уровнем VEGF (r = 0,398, p < 0,05) и G-CSF (r = 0,337, p < 0,05) в точке T1.

Выводы. Активность ММР2 в обследованных группах ассоциирована со снижением когнитивных функций как до, так и после операции АКШ. Когнитивный дефицит после АКШ значимо выше в группе ИК, а степень его выраженности ассоциирована с повышенными уровнями цитокинов и ММР9.

УРОВНИ IL-8 В ДИНАМИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Прилуцкая И.А.

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

Введение. Ишемические инсульты (ИИ) занимают третье место в структуре летальности и рассматриваются как ведущая причина утраты трудоспособности и инвалидизации населения. В настоящее время общепринято, что наиболее распространенная причина ИИ — это тромбоз. Главными участниками запуска артериального тромбоза и поддержки атерогенеза являются тромбоциты. С другой стороны лейкоциты способствуют дальнейшему повреждению и воспалению при ИИ. Во время ишемии головного мозга характерно увеличение транс-эндотелиальной миграции лейкоцитов. После ишемии, циркулирующие лейкоциты высвобождают провоспалительные цитокины и хемокины. Наиболее изученными при ИИ являются СРБ, IL-1 и IL-6. Исследования IL-8 у больных ИИ единичны и противоречивы. Хемокин — интерлейкин-8 продуцируется стимулированными моноцитами, эндотелием и рядом других клеток. Он является мощным хемоаттрактантом для полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), а также стимулирует дегрануляцию и респираторный взрыв этих клеток. Таким образом, IL-8 может способствовать накоплению полиморфноядерных лейкоцитов, увеличивает высвобождение радикалов кислорода, протеиназ и провоспалительных цитокинов при ишемическом повреждении головного мозга, усугубляя повреждение тканей. В соответствии с отдельными исследованиями было обнаружено значительное повышение IL-8 в плазме у больных ИИ, в то время как Pedersen et al (2004) не показывают изменение уровней IL-8 при ИИ по сравнению со здоровой контрольной группой. Есть предположение, что IL-8 может быть ещё более диагностически значимым цитокином при ишемическом инсульте у пожилых пациентов. Исходя из этого, определение уровней IL-8 в различные сроки после начала ИИ требует дальнейшего изучения.

Цель и задачи. Оценить уровни IL-8 в плазме у пациентов с ИИ в динамике.

Материалы и методы. Обследованы 13 пациентов с диагнозом ишемический инсульт. Определение уровня интерлейкина-8 в сыворотке крови проводилось в 1, 3 и 14 день заболевания. В качестве контрольной группы обследованы 50 здоровых доноров. Определение содержания IL-8 проводилось с помощью иммуноферментной тест-системы с высокой чувствительностью (2,0 пг/мл), достаточной стабильностью (годна в течение 12 месяцев), низким коэффициентом вариации (не более 5%). Статистическая обработка проведена при помощи программы «MedStat».

Результаты. Уровни IL-8 в 1-й, 3-й ИИ были значимо повышены по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В 14 день после ишемического инсульта концентрация IL-8 снизилась и составила $8,7 \pm 1,4$ пг/мл (95%ДИ 5,6-13,5) и имела статистически достоверную разницу с показателями данного цитокина в 1-й и 3-й дни ИИ ($p < 0,001$). Тем не менее уровни IL-8 на 14-й день ИИ были статистически достоверно выше по сравнению с показателями данного цитокина в контрольной группе $4,5 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,001$).

Заключение. Выявлено значительное повышение уровней интерлейкина-8 в плазме крови пациентов с

ишемическим инсультом в первый, третий день после начала его. Уровни данного цитокина у обследованных больных снижались к 14 дню наблюдения но оставались существенно выше концентрации интерлейкина-8 в группе здоровых лиц.

СИСТЕМА IL-1 (IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra), ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ С ВАЗОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proBNP, NT-proCNP)

Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, Саранск, Россия

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Значимым компонентами регуляции сосудистого тонуса являются NO, АТII, ET-1, синтез которых, через ряд ферментативных систем (NO-синтазы, ADMA-SDMA и др.) зависим и от цитокиновых механизмов регуляции (Saniffi С., 2016). На сегодняшний день нет единого представления о взаимодействии в системе цитокины-NO-синтазы-А/SDMA-NO-АТII-ET-1-цитокины. Цель — в период 8-летнего проспективного наблюдения проанализировать взаимосвязь сыровоточных концентраций IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra с уровнем вазоактивных веществ (ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proBNP, NT-proCNP) у пациентов с ЭАГ II стадии с учетом длительности заболевания и приема гипотензивных препаратов.

Материалы и методы. В течение 8 лет проводилось комплексное обследование 200 женщин и 100 мужчин с ЭАГ II стадии (возраст — $51,5 \pm 2,8$ лет). В сыворотке больных иммуноферментным методом определяли количество IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, а также ADMA, SDMA, eNOS, iNOS, NT-proBNP, NT-proCNP. Дополнительно обследовались пациенты с ЭАГ II стадии, поставившие по возрасту и полу с анамнезом патологии 10-14 лет без приема гипотензивных препаратов (100 человек). Данные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения. Проведение определения нормальности обосновало использование t-критерия Стьюдента и корреляционный анализ Пирсона.

Результаты. У больных с ЭАГ II стадии при длительности патологии 5-9 лет выявлено повышение ($p < 0,001$) провоспалительных компонентов системы IL-1(IL-1 β -14,9 (4,8) пг/мл, IL-1 α — 10,7 (3,52) пг/мл) при сравнении со здоровыми (2,6 (1,82) пг/мл и 1,87 (0,52) пг/мл, соответственно) без компенсаторного роста IL-1ra ($p > 0,05$). Данная тенденция нарастала при увеличении длительности патологии (10-15 лет) — ($p < 0,01$), более выражено при отсутствии гипотензивной терапии ($p < 0,001$). В начале заболевания уровень IL-1 β , IL-1 α положительно коррелировал ($r = 0,79-0,92$, $p < 0,001$) с гемодинамическими показателями, характеризующими сопротивление сосудистого русла (общее периферическое сопротивление, СПВ), при длительности ЭАГ II стадии более 10 лет — дополнительно с факторами, отражающими работу миокарда (ударный объем, ударный индекс, минутный объем кровотока, систолический индекс, ЧСС) — $r = 0,76-0,85$, $p < 0,001$. У пациентов с анамнезом гипертензии 5-9 лет и без гипотензивной терапии определены стимулирующие связи IL-1 β и IL-1 α с вазоконстрикторными веществами: АТII ($r = 0,82$, $p < 0,01$) и ET-1 ($r = 0,79$, $p < 0,01$), но с

компенсаторным синтезом eNOS (фактора, определяющего образование NO, способствующего релаксации сосудистой стенки), $r = 0,82$ ($p < 0,001$). При длительности патологии более 10 лет вне зависимости от гипотензивной терапии связь с eNOS меняется на отрицательную ($r = -0,71$, $p < 0,01$) с подавлением образования NT-proCNP ($r = -0,68$, $p < 0,01$) на фоне положительных корреляций между IL-1 β и ADMA ($r = 0,77$, $p < 0,01$), SDMA ($r = 0,82$, $p < 0,001$), NT-proBNP ($r = 0,72$, $p < 0,01$), что, учитывая эффекты действия данных веществ, может способствовать прогрессивному течению гипертензии. ADMA и SDMA – ферменты, блокирующие синтез NO в первую очередь через eNOS, а также совместно с IL-1 β , IL-1 α участвующие в регулировании метаболизма субстрата для образования NO – L-аргина (Hsu C.P., 2016), а NT-proBNP – фактор с отрицательными инотропными эффектами на миокард и повышением риска развития ХСН. Результаты интерквартильного сопоставления уровней IL-1 β , IL-1 α и вазоактивных веществ указывают на неблагоприятные тенденции при росте IL-1 β выше 15,1 пг/мл, IL-1 α выше 10 пг/мл – в виде снижения синтеза eNOS, NT-proCNP и повышения ADMA, NT-proBNP ($p < 0,01-0,001$) вне зависимости от длительности заболевания и терапии. Изучение уровня IL-1 α определило у больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 5-9 лет отрицательные корреляции с ET-1 ($r = -0,73$, $p < 0,01$) и ADMA ($r = -0,75$, $p < 0,01$), а также положительную связь с eNOS ($p < 0,01$), что указывает на его протективные линии воздействия. Данная тенденция сохраняется у лиц с длительностью ЭАГ 10-14 лет при условии приема гипотензивных препаратов, но с меньшей степенью достоверности ($p < 0,05$). В случае отсутствия гипотензивной терапии сохраняется отрицательная корреляция только с уровнем ET-1 ($r = -0,62$, $p < 0,05$).

Заключение. Пациенты с разной длительностью ЭАГ II стадии имеют сопоставимые принципы цитокинзависимого прогрессирования заболевания, при этом длительность патологии приводит к усилению связей между IL-1 β , IL-1 α с вазоконстрикторами и ослаблению с протективными компонентами, что наиболее выражено у лиц без терапии, но определяется и в группах больных с устойчивыми индивидуально высокими показателями IL-1 β , IL-1 α в (III-IV квартили повышения) даже на фоне клинически эффективного лечения, что подтверждает актуальность выявления новых цитокинзависимых патогенетических типов развития ЭАГ с целью выделения дополнительных групп прогрессирования заболевания.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НЕПАРНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Савочкина А.Ю., Кузнецова А.С., Сумеркина В.А., Долгушина А.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия

Согласно современным представлениям развитие атеросклероза ассоциируется с хроническим воспалением, активацией и дифференцировкой моноцитов в атеросклеротической бляшке, с последующей её дестабилизацией. Вклад нейтрофилов в атерогенез остается малоизученным, однако предполагается, что иммобилизация

нейтрофилов в периферический кровоток ассоциирована с продукцией провоспалительных медиаторов и индукцией воспаления (Yvonne Döring, 2015). Также ряд исследований показал, что увеличение количества нейтрофилов в периферической крови является независимыми факторами риска прогрессирования ишемической болезни сердца и может использоваться в качестве прогностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний (Zegnecke A. et al., 2008).

Цель. Оценить функциональную активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 107 пациентов терапевтических отделений Челябинской областной клинической больницы. Медиана возраста больных составила 66 лет ($Q_{0,25}-57$; $Q_{0,75}-81$). Среди них было 63 (59%) мужчины и 44 (41%) женщины. Все больные разделены на две группы, в первую группу вошло 53 (49%) пациента с установленным атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты, во вторую группу 54 (51%) пациента без атеросклероза спланхического бассейна. Всем больным была выполнена ультразвуковая доплерография непарных ветвей брюшной аорты на ультразвуковом сканере Voluson E6 (General Electric). В качестве биомеханического показателя мезентериального кровотока рассчитывалась скорость сдвига (Shear Rate), по формуле: $SR = 4 \times V_{peak}/Vd$. Функциональную активность фагоцитов периферической крови исследовали по показателям поглотительной способности частиц монодисперсного полистирольного латекса (активность, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число), показателям кислородзависимого метаболизма в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ): активности и интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Лизосомальную активность определяли по интенсивности люминисценции лизосом, обработанных акридиновым оранжевым (Фрейдлин И.С., 1984). Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v.22. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$). Для сравнения показателей использовался критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. При сравнительной характеристике иммунологических показателей в группе пациентов с атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты установлены достоверно меньшие значения интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови – 0,8 ($P_{0,25}-0,60$; $P_{0,75}-1,42$), $p = 0,07$ и достоверно большие значения лизосомальной активности нейтрофилов – 362 у.е. ($P_{0,25}-37,28$; $P_{0,75}-362,00$), $p = 0,031$; в сравнении со второй группой пациентов: 1,48 ($P_{0,25}-0,92$; $P_{0,75}-2,05$) и 267 у.е. ($P_{0,25}-205,50$; $P_{0,75}-313,50$) соответственно. Корреляционный анализ установил наличие положительной взаимосвязи между значением скорости сдвига в чревном стволе и общей печеночной артерии и показателями активности ($r = 0,352$, $p = 0,037$) и интенсивности ($r = 0,451$, $p = 0,003$) фагоцитоза нейтрофилов периферической крови.

Выводы. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи параметров гемодинамики и функциональной активности нейтрофилов на различных этапах атерогенеза в бассейне брюшной аорты.

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ЧРЕЗКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Сенькина Е.И.¹, Богомолов А.Н.¹, Мешкова М.Е.², Тишко В.В.², Малахова Е.А.²

¹ СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Широкое внедрение в клиническую практику стентирования коронарных артерий достоверно улучшает прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), однако до 30% успешно выполненных процедур осложняется развитием рестеноза внутри стента (РВС). Значительную роль в этом процессе играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A). При возникновении острой ишемии миокарда, в частности – острого коронарного синдрома (ОКС) с последующим выполнением стентирования зачастую наблюдается интенсивная экспрессия VEGF-A и патологический ангиогенез, приводящий к быстрой васкуляризации и росту формирующейся над стентом неоинтимы. Стабильно высокий уровень VEGF-A отмечается в первые 7-10 дней после имплантации стента, после чего наблюдается постепенное его снижение до исходного в течение 2-3 недель. Согласно литературным данным, после планового стентирования больных стабильной ИБС резкое нарастание VEGF-A ассоциируется с высоким риском развития РВС. В настоящее время исследователями предпринимается попытка оценить прогностическую значимость VEGF-A в развитии рестеноза у больных ОКС.

Цель. Изучить динамику VEGF-A в плазме крови у больных ОКС до и после выполнения коронарного стентирования.

Материалы и методы. Исследованы образцы плазмы крови 51 пациента с ОКС в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст – $60,5 \pm 8,5$ лет), непосредственно до и после выполнения коронарного стентирования. Все пациенты были разделены на 2 группы по принципу назначения гепарина на догоспитальном этапе: первая группа включила 31 пациента, которым за 30-45 мин до проведения стентирования вводился гепарин в дозе 5000 Ед, вторую группу составили 20 человек, которые по различным причинам перед стентированием гепарин не получили (самообращение, сомнения врачей СМП в диагнозе). Для определения концентрации VEGF-A в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа (тест-система фирмы eBioscience, Bender MedSystems, Австрия). Средние значения исследуемых показателей представлены медианой и ошибкой среднего. Сравнение статистической значимости различий производилась при помощи приложения XLSTAT критерием Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Уровень VEGF-A в плазме крови пациентов из первой группы перед выполнением коронарного стентирования был низким и составил $22,6 \pm 16,2$ пг/мл, что обусловлено эффектами гепарина на VEGF-A (его блокада). На следующие сутки после стентирования было отмечено резкое нарастание уровня VEGF-A в этой группе до 545 ± 247 пг/мл, ввиду отмены гепарина и перевода пациентов на двойную антиагрегантную терапию. Во второй группе достоверного

различия уровней VEGF-A до и после стентирования не получено из-за отсутствия догоспитальной гепаринизации (356 ± 179 пг/мл и $659 \pm 264,2$ пг/мл соответственно; $p = 0,9$). Различия уровней VEGF-A в двух группах до выполнения стентирования было достоверным ($p < 0,001$).

Заключение. На основании полученных результатов и литературных данных следует отметить, что у больных с ОКС до проведения чрескожных коронарных вмешательств исследование уровня VEGF-A для оценки риска развития рестеноза нецелесообразно, так как блокирующий эффект гепарина не позволяет получить достоверные результаты данного показателя в отличие от больных стабильной формой ИБС, не получающих гепарин перед реваскуляризацией. В то же время следует рассмотреть возможность кратковременного применения низкомолекулярных гепаринов после проведения коронарного стентирования у пациентов с высоким риском развития рестеноза в стенке или после баллонной ангиопластики.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ

Суняйкина О.А., Шульгинова А.А., Гаврилюк В.П., Быстрова Н.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Введение. Ранее проведенные нами исследования выявили иммунные нарушения и изменения содержания и соотношения белков и липидов мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга (ХИМ), однако в литературе не освещены вопросы патогенетической роли эритроцитов в возникновении и развитии ХИМ во взаимосвязи с иммунными нарушениями.

Цель и задачи. Установление взаимосвязи между иммунными нарушениями и изменениями белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга I стадии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 23 пациента в неврологическом отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» с I стадией ХИМ на фоне гипертонической болезни II стадии в возрасте $50,2 \pm 5,1$ лет. Иммунные нарушения оценивали по показателям в циркулирующей крови функционально-метаболической активности нейтрофилов, уровню в плазме крови цитокинов, компонентов комплемента. Мембраны эритроцитов выделяли из 10 мл гепаринизированной крови методом Г.Т. Dodge, липиды мембран определяли с помощью тонкослойной хроматографии, а белки методом электрофореза по методу U.K. Laemmli.

Результаты. В плазме крови больных ХИМ до начала лечения установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 и противовоспалительных: IL-4, IL-10 и IL-1ra. У больных с ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C3 и C5-компонентов комплемента, C1-ингибитора, повышение компонентов C3a и C5a, уровень C4 и ингибитора фактора H остался в пределах нормы. У больных ХИМ определяется отсутствие изменений по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцитоза, увеличение НСТ-спонтанного. При ХИМ до лечения

установлено снижение в эритроцитарной мембране уровня α - и β -спектрина соответственно на 10,7 и 9,0%, анкирина на 25,2%, паллидина на 22,7%, белка полосы 4,5 на 36,4%, дематина на 26,7%, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД) на 9,6% при повышении содержания анионтранспортного белка (АТБ) на 9,9%, актина на 17,0%, тропомиозина на 37,7% при нормальном уровне белка полосы 4.1 и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T). При поступлении в клинику у больных ХИМ выявлено снижение в эритроцитарной мембране содержания фосфатидилхолина (ФХ) на 27,1%, фосфатидилэтанолamina (ФЭ) на 18,8%, фосфатидилинозитола (ФИ) на 23,5%, глицерофосфолипидов на 9,4%, сфингомиелина (СМ) на 34,6%, фосфолипидов на 12,5%, эфирив холестерина (ЭХ) на 16,3%, холестериннов на 7%, повышение уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 39,0%, триацилглицеролов (ТАГ) на 34,7%, незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) на 24,4%, при нормальном содержании фосфатидилсерина (ФС), холестерина (Х) и моно- и диацилглицеролов (МАГ, ДАГ). Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между изучаемыми показателями иммунного статуса и белково-липидного спектра мембран эритроцитов установлены положительные и отрицательные достоверных связи, наиболее выраженные из которых между концентрацией IL-6 и представительности анкирина ($p = 0,91$) и глутатион-S-трансферазы ($p = 0,91$), сфингомиелина ($p = 0,93$); уровнем С3а и представительностью дематина ($p = 0,92$) и фосфатидилинозитола ($p = 0,88$); уровнем фактора Н и представительностью анионтранспортного белка ($p = 0,93$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ХИМ I стадии наблюдаются выраженные изменения иммунного статуса и белково-липидного спектра мембран эритроцитов. Нарушения иммунного статуса и белково-липидного спектра мембран эритроцитов тесно связаны между собой, что обуславливает взаимообусловленность данных звеньев гомеостаза в патогенезе ХИМ, что необходимо учитывать при разработке эффективных методов лечения у данной категории пациентов.

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ И СУРФАКТАНТ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Трушников Р.В., Лукина С.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия

Введение. Развитие дисрегуляционной нейросоматической патологии значительно усугубляет тяжесть состояния пациентов с ишемическим поражением мозга. Летальность в ранние сроки (первые 30 дней) ишемического инсульта достигает 34,6% (Скворцова В.И. и соавт., 2006). Частой причиной смерти больных является дыхательная недостаточность на фоне развития застойных пневмоний, респираторного дистресс-синдрома (Сон А.С. и соавт., 2010). Важнейшим адаптационным механизмом респираторного отдела легких является сурфактант, который наряду с антиаггеггационной функцией обеспечивает локальные иммунорегуляторные эффекты (Phelps D.S., 2001). Известно об активирующем влиянии белка SP-A сурфактанта на альвеолярные макрофаги, процессы фагоцитоза и киллинга (Kishore U. et al., 2006). Основные

липиды сурфактанта, напротив, обеспечивают супрессорные эффекты (Yoshida M. et al., 2004).

Цель. Изучение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и состояния сурфактантной системы легких в динамике ишемического поражения мозга.

Материалы и методы. Опыты выполнены на половозрелых крысах-самцах в соответствии с этическим кодексом по проведению медико-биологических исследований. Неполную глобальную ишемию головного мозга моделировали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий (Шербак Н.С., 2011). Исследования проводили через сутки ($n = 12$), 10 дней ($n = 16$) и 3 недели ($n = 10$) от начала эксперимента. В качестве контроля выступали ложнопериорированные животные ($n = 11$). Получали бронхо-альвеолярные смывы. Определяли содержание фосфолипидов, холестерина, активность фосфолипазы₂ в исследуемом материале. Изучали поверхностно-активные свойства сурфактанта, определяя поверхностное натяжение (ПН) смывов в цикле сжатие-растяжение мономолекулярной пленки, рассчитывая индекс стабильности (ИС) альвеол. Оценивали эндотелиальную цитограмму, определяли фагоцитарную активность макрофагов по поглощению монодисперсных частиц латекса. Об интенсивности свободно-радикальных реакций судили по концентрации малонового диальдегида и активности каталазы в гомогенате легочной ткани. Статистический анализ выполнен на основе программного обеспечения «SPSS 17 for Windows». Сравнение параметров в группах с учетом характера распределения выборки проводили непараметрическим U-критерием Манна-Уитни.

Результаты. Было установлено, что через сутки от начала эксперимента (летальность 37%) в составе бронхо-альвеолярных смывов возросло содержание макрофагов ($p < 0,01$), с увеличением доли фагоцитирующих клеток ($p < 0,001$), повышением активности свободно-радикальных реакций в легочной ткани ($p < 0,01$). Изменения метаболизма сурфактанта характеризовались увеличением оборота фосфолипидов с повышением их продукции ($p < 0,01$) и катаболизма ($p < 0,001$). ПН бронхо-альвеолярных смывов возросло, ИС альвеол уменьшился ($p < 0,001$). Выявленные нарушения поверхностной активности сурфактанта могли быть обусловлены детергентным влиянием лизосоединений на выстилающий комплекс альвеол при высокой интенсивности реакций фосфолипазного гидролиза ($p < 0,001$). На десятый день эксперимента (летальность 57%) содержание макрофагов в бронхо-альвеолярных смывах уменьшилось, снизился фагоцитарный индекс и фагоцитарное число ($p < 0,001$). Через 3 недели (летальность – 83%) отмечали прогрессирующее уменьшение фагоцитирующих клеток в составе бронхо-альвеолярных смывов и их активности ($p, p_1, p_2 < 0,001$). При этом продукция фосфолипидов сурфактанта к 3 неделе уменьшилась ($p, p_1 < 0,01$), ИС альвеол понизился в 1,9 раз ($p, p_1, p_2 < 0,01$). Активность ПОЛ и фосфолипазы₂ прогрессирующе нарастали и к 3 неделе достигли максимальных значений ($p, p_1, p_2 < 0,001$). Выявленные изменения фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и метаболизма липидов сурфактанта могут быть результатом гормональных сдвигов в условиях стресс-индуцированной реакции организма, а также следствием дисрегуляторных расстройств в условиях ишемического поражения мозга.

Заключение. Уменьшение фагоцитарной активности макрофагов легких наряду с ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол от-

ражают угнетение активности адаптационных процессов в легочной ткани и снижение эффективности механизмов органной резистентности в динамике ишемического поражения мозга.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ТИПА

Филатова М.С., Давыдова Е.В., Альтман Д.Ш.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Актуальность изучения цереброваскулярной патологии определяется ее широким распространением в современном мире, с неуклонной тенденцией роста, являясь ведущей причиной инвалидизации трудоспособного населения в экономически развитых странах, что определяет ее как одну из важнейших медицинских и социальных проблем.

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) широко используется в лечении легких степеней ишемического инсульта, благодаря функции кислородообеспечения тканей. Важно назначать терапию в самые ранние сроки, при наличии высокого реабилитационного потенциала.

Цель. Изучить влияние гипербарической оксигенации на клинико-неврологические проявления ишемического инсульта и показатели апоптоза лимфоцитов в остром периоде заболевания.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе неврологического отделения ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы. Обследовано 15 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического типа, средний возраст $52 \pm 2,1$ года. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз установлен на основании анамнестических данных, данных неврологического осмотра, инструментальных данных (компьютерная томография головного мозга, транскраниальная доплерография), лабораторных данных (оценка системы гемостаза). На протяжении 10 дней пациентам, включенным в исследование, проводился курс ГБО в режиме изопрекции 1,2-1,3 АТА, при экспозиции 40 минут. Курс состоял из 10 сеансов, при параллельной стандартной терапии. Группа сравнения состояла из 15 человек: 7 мужчин и 8 женщин работоспособного возраста с ишемическим инсультом, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия. Забор венозной крови для исследования проводили до лечения и на 10 сутки. Оценку апоптоза проводили, изучая экспрессию на лимфоцитах CD95⁺ рецептор с помощью проточной цитометрии и уровень FasL, пг/мл, методом ИФА (Тест-система ЗАО «БиоХимМак»). Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica vers. 6.0

Результаты и обсуждение. До начала терапии ГБО у всех исследуемых в клинической картине преобладали двигательные нарушения различной степени выраженности в виде спастических гемипарезов, нарушения поверхностных видов чувствительности по гемипиту, когнитивные нарушения легкой и умеренной степени выраженности, астенические расстройства. Клинико-неврологическое обследование пациентов после 3-4 сеансов гипербарической оксигенации показало улучшение общего самочувствия, редукцию головной боли ($p < 0,01$), отмечено

гипнотическое воздействие процедуры ГБО, в виде нормализации качества сна, отмечена стабилизация фона настроения, в сравнении с группой контроля, у которой данные показатели не изменились. По окончании курса терапии на 10 день проведения гипербарической оксигенации значительно уменьшился двигательный дефицит, в виде увеличения силы в паретичных конечностях, субъективно уменьшились явления гипалгезии, показана тенденция к восстановлению когнитивных функций, связанных с процессами высшей нервной деятельности мозга, что непосредственно связано с улучшением кислородонасыщаемости тканей и снижением уровня гипоксии нейронов коры. Иммунологическое исследование процессов апоптоза лимфоцитов показало выраженную тенденцию к снижению числа лимфоцитов с рецепторами CD95⁺, отражающими готовность к Fas-зависимому апоптозу на 10 сутки после терапии ГБО, в сравнении с показателем до лечения, на фоне стойко повышенного уровня FasL, что имеет прогностическое значение в отношении некоторых популяций иммуноцитов. Отсутствие изменений в сыворотке количества лиганда к Fas-рецептору на лимфоцитах к окончанию курса лечения, может свидетельствовать о наличии саногенетических механизмов в отношении поврежденных иммуноцитов в условиях ишемии мозга. В группе сравнения изучаемые показатели не претерпели значимых изменений после стандартного лечения. Таким образом, включение в комплексную терапию сеансов гипербарической оксигенации показало значительный регресс неврологической симптоматики, ограничительное влияние на процессы апоптоза лимфоцитов, что позволяет рекомендовать данный метод в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ TGF-β1 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Фомина О.И.¹, Фисенко В.Г.², Силаев А.А.², Турмова Е.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Владивосток, Россия

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Медицинский центр, Владивосток, Россия

Введение. Операции на сердце и искусственное кровообращение, не смотря на совершенствование технологий, являются мощными факторами агрессии и индуцируют в организме пациента каскад защитных реакций, которые повышают риск развития осложнений. Несмотря на развитие хирургической техники, методов анестезиологического пособия и защиты органов в условиях искусственного кровообращения (ИК), нерешенной остается проблема послеоперационных осложнений, большая часть которых связана с активацией каскада защитных реакций в ответ на агрессивное воздействие ИК. (Табакьян Е.А., Партигулов С.А., 2013; Колесников С.В., Борисов А.С., 2013). Острое повреждение почек (ОПП) является одним из них. Внимание многих авторов привлекают данные о корреляции изменения уровня цитокинов с дисфункцией почек и их прогностическая значимость.

Цель. Оценка диагностического и прогностического значения TGF-β1 у пациентов с острым повреждением почек до и после АКШ.

Материалы и методы. Определение уровня TGF- β 1 проведено в сыворотке крови и моче методом ИФА (R&D Systems, USA) у 30 пациентов с ИБС обоего пола от 45 до 74 лет до и после АКШ. Пациенты были разделены на группы: с острым повреждением почек (I гр.), с острым повреждением почек и сопутствующей патологией в виде сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) (II гр.), без острого повреждения почек (группа контроля). Биологический материал забирался за сутки до операции, на 1-е, 2-е и 7-е сутки после операции. Статистическая обработка полученных данных проведена непараметрическими методами. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали в пг/мл.

Результаты. Уровень TGF- β 1 в сыворотке крови и моче у пациентов до операции с ОПП и ОПП с СД 2 типа превышал в 2 и 1,5 раза показатели группы контроля без ОПП ($p < 0,05$), что может быть ассоциировано с риском развития осложнении. Показатели, полученные на 2-е, 7-е сутки после АКШ, были повышены во всех исследуемых группах, но статически не значимы.

Заключение. TGF- β 1 является фиброгенным фактором роста, ключевым медиатором в развитии гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Известно, что TGF- β 1 достоверно снижает цитокин-продуцирующую активность ряда клеток, участвующих в ряде воспаления. Рецепторы к этому цитокину экспрессируются на многих клетках, в том числе моноцитах, макрофагах, клетках эндотелия, тучных клетках (Сергеенко И.В., Семенова А.Е., 2007; Hansson G.K., Libby P., 2006). Следовательно, избыточная концентрация данного цитокина в сыворотке крови и моче может привести к инициации фиброобразования в почках. Определение содержания данных цитокинов является полезным для прогнозирования развития острого повреждения почек, что, возможно, позволит провести коррекцию пери- и послеоперационной терапии.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Ксанаев И.И.,
Хамизова М.М.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, КБР, Россия

Введение. На сегодняшний день доказанным является факт вовлечения хронического воспаления в основные механизмы развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН), в том числе в процессы ремоделирования постинфарктного миокарда, его перегрузку объемом и/или давлением, формирования кардиосклероза. Во многих крупномасштабных исследованиях продемонстрированы тесные корреляции между увеличенными показателями провоспалительных цитокинов и развитием и прогрессированием СН и ее исходами. Однако не до конца изученными представляются вопросы о роли про/противовоспалительных цитокинов в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), структурных изменений миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС)

Цель и задачи. Исследование сывороточных уровней провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 β , и противовоспалительного цитокина – интерлейкин-10 у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов с ИБС и АГ (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 57 ± 8 лет). Контрольную группу составили 30 соматически здоровых лиц (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст 55 ± 10 лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10%, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 сут) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

В комплекс инструментальных методов входили: рентгенография органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в легких, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиография. Показатели интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина-10 (IL-10) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Реакции учитывали на иммуноферментном фотометре-анализаторе «Пикон». Статистический анализ проводился с использованием программы статистической обработки данных STATISTICA 9 (StatSoft Inc, США).

Результаты. При исследовании и оценке цитокинов у обследованных пациентов было выявлено значительное статистически значимое повышение показателей IL-1 β и IL-10 в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,001$).

Так, при оценке значений IL-1 β было выявлено, что у больных с ИБС и АГ показатель IL-1 β составил: $71,7 \pm 3,2$ пг/мл, тогда как в группе контроля: $15,3 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,001$). При оценке значений IL-10 было выявлено, что у больных с ИБС и АГ показатель IL-10 составил: $49,7 \pm 2,8$ пг/мл, тогда как в группе контроля: $10,2 \pm 3,0$ пг/мл ($p < 0,001$).

Повышенные концентрации IL-1 β свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции в организме пациентов, в то время как увеличение уровня IL-10 может являться показателем хронического вялопротекающего системного воспалительного процесса, в котором, по всей видимости, задействован эндотелий сосудов. Воспалительный характер поражения эндотелия может быть вовлечен в атеросклеротическое поражение сосудов. В тоже время, длительно сохраняющиеся высокие показатели IL-1 β приводят к повышенной активности клеток видового иммунитета, продукты активации которых, вовлечены в активацию надпочечников. Таким образом, создается патофизиологическая цепь неблагоприятного течения АГ, которую необходимо учитывать в комплексной терапии, а показатели цитокинов использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров.

Заключение. Уровни провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β , так и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца были значительно повышены по сравнению с данными показателями у здоровых лиц.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шульгинова А.А., Караулов А.В., Быстрова Н.А.,
Юнопля А.И.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Россия

Введение. Количество больных с явлениями хронической ишемии мозга (ХИМ) неуклонно растет, составляя не менее 700 случаев на 100 тыс. населения. Основными факторами риска развития ХИМ являются артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных сосудов, метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. В патогенезе каждого из этих факторов большую роль играют иммунные нарушения, в связи с чем проведены исследования по включению иммуномодуляторов в фармакологическую терапию ХИМ.

Цель и задачи. Установить эффективность Полиоксидония и Глутоксима в коррекции иммунных нарушений при ХИМ I и II стадии

Материалы и методы. Под наблюдением находились 59 пациентов в неврологическом отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» с ХИМ на фоне гипертонической болезни II стадии, из них: 29 пациента с I стадией ХИМ и 30 со II стадией в возрасте 50 ± 5 лет, разделенных на 6 групп по 9-10 больных. Все получали базовую фармакологическую терапию (БФТ) (энналаприл, винпоцетин, цераксон и мексикор). Пациенты 2-й и 5-й групп дополнительно получали Глутоксим, а 3-й и 6-й – Полиоксидоний. Иммунные нарушения оценивали по показателям в циркулирующей крови функционально-метаболической активности нейтрофилов, уровню в плазме крови цитокинов, компонентов комплемента и ингибиторов.

Результаты. В плазме крови больных ХИМ с I стадией до начала лечения установлено повышение концентрации провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1ra) цитокинов. После проведенной БФТ концентрации IL-1 β и IL-1ra нормализовались, IL-10 повышался в еще большей степени, содержание остальных исследованных цитокинов сдвигалось в сторону значений здоровых доноров. У пациентов, получавших дополнительно Глутоксим, по сравнению с предыдущей группой больных, нормализовалась концентрация IL-17, в еще большей степе-

ни корригировался, но не до параметров нормы, уровень TNF α , IL-6, IL-8 и IL-18 и повышалось содержание IL-4. У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику в плазме крови также выявлено повышение уровня всех исследованных цитокинов. Проведенное базовое лечение нормализовало концентрацию IL-1 β , корригировало в сторону значений здоровых доноров содержание остальных провоспалительных цитокинов и, в еще большей степени, повышало уровень IL-4 и IL-1ra. У больных, получавших Глутоксим, дополнительно нормализовалась концентрация IL-17, сдвигалось в сторону значений здоровых доноров содержание TNF α , IL-6, IL-8 и IL-18, еще в большей степени, повышался уровень IL-10. У больных с I и II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C3 и C5-компонентов комплемента, C1-ингибитора, повышение компонентов C3a и C5a, уровень C4 и ингибитора фактора H остался в пределах нормы. Несколько различными при поступлении в клинику у больных ХИМ с I и II стадией оказались результаты исследования функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови: отсутствие изменений по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН у пациентов с I стадией ХИМ и повышение при II стадии всех исследованных параметров активности кислород-зависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН, ИСН). После БФТ у пациентов с обоими стадиями заболевания показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изменились. Включение в схему фармакотерапии Глутоксима нормализует НСТ-сп. и ИСН у пациентов с I стадией ХИМ, нормализует НСТ-сп. и изменяет в сторону показателей здоровых доноров НСТ-ст., ФРН при II стадии. Применение Полиоксидония оказалось более эффективным по сравнению с Глутоксимом, как при I, так и при II стадии ХИМ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о серьезных иммунных нарушениях, одинаковых со стороны лабораторных маркеров при обеих стадиях заболевания, которые можно рассматривать как наличие иммунного воспаления. Включение в БФТ иммуномодуляторов Глутоксима, в большей степени Полиоксидония, эффективно корригирует нарушенные параметры иммунного статуса, особенно при оказалось I стадии заболевания.