



УДК 616.127-006

АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА Bcl-2, УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И ДЕФИЦИТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ ДЕЗАДАПТИВНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА

**А.Г. КУЗЬМИН
П.П. ТЕРЕШКОВ**

*Читинская государственная
медицинская академия*

e-mail: kualgen@mail.ru

Ремоделирование сердца является составной частью структурно-функциональной перестройки сердца после Q инфаркта миокарда, характеризуется повышенным риском фатальных аритмий и прогрессированием сердечной недостаточности. В исследовании включено 223 пациента, перенесших Q инфаркт миокарда левого желудочка различной локализации, давностью 3-5 лет с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности III функционального класса по NYHA. Сформированы две группы: первая с дезадаптивным ремоделированием, вторая с адаптивным ремоделированием левого желудочка. Определяли морфологические и функциональные параметры сердца, диссинхронизм, скорость движения левого и правого атриовентрикулярных фиброзных колец. Исследовали активность Bcl-2, цитокиновый статус, жирнокислотный состав мембран эритроцитов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса с дезадаптивным ремоделированием сердца апоптоз кардиомиоцитов активирован по мембранному и липидному пути, у пациентов с адаптивным ремоделированием сердца апоптоз активирован по митохондриальному и липидному пути. Уровень активности Bcl-2 наряду с морфологическими и функциональными показателями сердца, наличием внутри- и межжелудочкового диссинхронизма может служить дополнительным маркером дезадаптивного ремоделирования сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование, диссинхронизм, цитокины, апоптоз.

Структурная перестройка сердечной мышцы после перенесенного Q инфаркта миокарда (Q ИМ) приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одной из причин формирования синдрома ХСН является дезадаптивный вариант ремоделирования, который характеризуется прогрессирующей дилатацией, деконfigurацией левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией и ассоциируется с ухудшением качества жизни [1]. Поскольку ремоделирование ЛЖ – это мультифакториальный процесс, маркерами неблагоприятного исхода ХСН служат высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), снижение вариабельности ритма сердца, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, избыточная желудочковая эктопическая активность, уровень NTproBNP более 1000 пг/мл, ремоделирование левого желудочка.

Некроз кардиомиоцитов является преобладающим вариантом клеточной гибели на ранних стадиях постинфарктного ремоделирования. На более поздних стадиях постинфарктного ремоделирования миокарда доминирующей формой гибели кардиомиоцитов становится апоптоз [2]. Феномен апоптоза является результатом действия неспецифических и специфических агентов, внутриклеточных и внешних факторов, оказывающих свое действие через рецепторные системы: гормоны, цитокины, пептидные ростовые факторы, оксидативный стресс [3]. Известным индуктором апоптоза кардиомиоцитов и независимым предиктором неблагоприятного прогноза больных с ХСН является фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Однако сведений о степени вовлеченности кардиомиоцитов в апоптоз, о его роли в развитии дисфункции миокарда применительно к клиническим стадиям ХСН, а также взаимосвязи с другими маркерами неблагоприятного исхода ХСН недостаточно [4].

Цель исследования состояла в изучении активности ингибитора апоптоза Bcl-2, некоторых цитокинов, жирнокислотного состава мембран эритроцитов, натрийуретического предшественника В типа в формировании дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов с Q инфарктом миокарда.

Материалы и методы. В исследование включено 223 пациента, средний возраст $60 \pm 8,7$ лет, мужчин – 174, женщин – 49, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ) ЛЖ различной локализации, давностью 3-5 лет с клиническими проявлениями ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие. Имеется положительное решение локаль-



ного этического комитета Читинской государственной медицинской академии на проведение исследования.

Наличие ХСН диагностировали на основании: жалоб, объективного обследования, данных о дисфункции сердца (ЭКГ, эхокардиографии – ЭхоКГ), лабораторного определения концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического предшественника В типа (NT-proBNP) в плазме крови. NT-proBNP определяли хемилюминесцентным методом, набором реактивов DPC (Siemens). Результаты выражали в пг/мл. Оценку качества жизни проводили с помощью Миннесотского вопросника (MLHFQ) [5]. Тяжесть клинических проявлений и ФК ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния – ШОКС, толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой [6]. Все больные с учетом функционального класса, сопутствующей патологии, возраста получали стандартную терапию ХСН в различных комбинациях: ингибиторы АПФ, АРА, β -адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты. У 13% при ЭхоКГ диагностирована хроническая аневризма левого желудочка, в 42% случаев течение ИБС сочеталось с гипертонической болезнью. Критериями включения служили: перенесенный Q ИМ ЛЖ давностью 3-5 лет. На ЭКГ синусовый ритм, признаки Q ИМ ЛЖ, при ЭхоКГ гиперэхогенность, истончение, гипокинезия, акинезия или дискинезия миокарда ЛЖ различной локализации. Критериями исключения служили: перенесенный не Q-ИМ ЛЖ, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет. На ЭКГ AV блокада II–III степени, полная блокада ножки или ножек пучка Гиса, фибрилляция–трепетание предсердий. Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений ИБС и ХСН.

ЭхоКГ выполнена на аппарате Vivid-7 («GeneralElectric» США) по стандартной методике секторным мультисекторным датчиком 3S (частотный диапазон – 1,5-3,6 МГц). Морфологию ЛЖ оценивали по величине массы миокарда ЛЖ (ММ_{ЛЖ}) метод площадь–длина, индекса ММ_{ЛЖ} (ИММ_{ЛЖ}), индекса конечного диастолического (ИКДО_{ЛЖ}) и систолического объемов ЛЖ (ИКСО_{ЛЖ}), индекса конечного диастолического (ИКДР_{ЛЖ}) и систолического размеров ЛЖ (ИКСР_{ЛЖ}) [7]. Морфологию ПЖ оценивали по величине конечного диастолического (ИКДО_{ПЖ}) и систолического объемов ПЖ (ИКСО_{ПЖ}), индекса конечного диастолического (ИКДР_{ПЖ}) и систолического размеров ПЖ (ИКСР_{ПЖ}). Глобальная систолическая функция ЛЖ и ПЖ оценивалась по величине фракции выброса (ФВ_{ЛЖ} и ФВ_{ПЖ}) (метод Simpson) [7], по максимальной систолической скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального (S_м) и трикуспидального (S_{тр}) клапанов.

В режиме импульсно-волновой доплерографии ЭхоКГ и импульсно-волнового режима тканевого доплера миокарда (ТДМ) рассчитывали конечное диастолическое давление в левом желудочке (КДД_{ЛЖ}), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [8].

Внутрижелудочковый систолический диссинхронизм (внутрижелудочковая механическая задержка – ВЖМЗ) оценивался с помощью: 1) импульсно-волнового режима тканевого доплера миокарда (ТДМ); 2) М-режима ЭхоКГ. В импульсно-волновом режиме ТДМ, синхронно с регистрацией ЭКГ, измеряли интервал от зубца Q ЭКГ до начала систолического артефакта S (Q-Ts) в 6 базальных и 6 медиальных сегментах ЛЖ с учетом его деления на 16 сегментов [7]. Значимой ВЖМЗ считали разницу между самыми поздними и самыми ранними участками сокращения ЛЖ более 30 мс [8]. В М-режиме ЭхоКГ, на уровне папиллярных мышц, измеряли время от максимального систолического движения межжелудочковой перегородки до аналогичного движения задней стенки. Значимой считали ВЖМЗ более 60 мс [9].

Межжелудочковый диссинхронизм (межжелудочковая механическая задержка – МЖМЗ) исследовали в режиме импульсно-волнового доплера ТДМ. Для этого из апикального доступа измеряли время от начала QRS ЭКГ до начала артефакта систолического движения базальных сегментов правого и левого желудочков, разницу более 40 мс считали значимой межжелудочковой механической задержкой (МЖМЗ_{ТДМ}) [10].

Диастолическая функция ЛЖ и ПЖ исследовалась в импульсно-волновом режиме ЭхоКГ и ТДМ. При ЭхоКГ измеряли максимальную скорость пиков раннего (E_м и E_{тр}) и позднего (A_м и A_{тр}) диастолического наполнения и их соотношение (E_м/A_м и E_{тр}/A_{тр}) [9]. При ТДМ измеряли максимальные скорости движения латеральной части митрального и трикуспидального фиброзных колец в раннюю (E_м' и E_{тр}'), позднюю (A_м' и A_{тр}') диастолу и их соотношение (E_м'/A_м' и E_{тр}'/A_{тр}'). Кроме того, анализировали соотношение скоростей раннего трансмитрального, транстрикуспидального потоков и скоростей движения левого и правого атриовентрикулярных фиброзных колец в раннюю диастолу E/E_м' и E/E_{тр}' [8].

Уровень провоспалительных (ФНО- α , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов исследовали иммуноферментным методом (ИФА) в плазме крови, которую хранили при температуре -70°C. Использовали тест-системы ООО «Вектор-Бест», г. Санкт-Петербург. Результаты представлены в пг/мл.



Жирнокислотный состав мембран кардиомиоцитов изучали на примере мембраны эритроцитов, структура которой рассматривается как наиболее удачная биологическая модель [11]. Экстракцию липидов из мембран эритроцитов осуществляли по методу К.М. Синяк и соавт. (1976) [12]. Определяли уровни следующих жирных кислот: пальмитиновой (C_{16:0}), пальмито-олеиновой (C_{16:1}), стеариновой (C_{18:0}), олеиновой (C_{18:1}), линолевой (C_{18:2ω6}), α-линоленовой (C_{18:3ω3}), γ-линоленовой (C_{18:3ω6}), арахидоновой (C_{20:4ω6}), эйкозапентаеновой (C_{20:5ω3}) и докозапентаеновой (C_{22:5ω3}).

Материалом для исследования уровня Bcl-2 служил венозная кровь, которая забиралась из кубитальной вены в vacutainer CRT™ (Becton Dickinson and Company USA) с натрий гепарином, гелем, фиколлом для получения и исследования моноядерных клеток. Пробы крови центрифугировались и сохранялись до проведения исследования при температуре -70°C. В лизате мононуклеаров определяли Bcl-2 методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы фирма Enzo life sciences в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты обрабатывали с помощью пакета статистического анализа данных Microsoft Office Excel 7.0 и пакета программ Biostat. Распределения вариационных рядов морфологических показателей подчинялись критериям нормального и представлены в виде M±σ, для сравнения средних величин использовали параметрические методы. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t), считали достоверными при p<0,05. Распределение вариационных рядов концентрации NT-proBNP, жирных кислот, цитокинов, активность Bcl-2 не подчинялось критериям нормальности, поэтому применены непараметрические методы. Результаты выражены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75-й перцентиль). Для оценки различий использовали критерий Краскела-Уоллиса, с последующим сопоставлением групп с помощью критерия Даннета. Результаты считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Все пациенты разделены на две группы: первая группа с дезадаптивным, вторая с адаптивным вариантами ремоделирования сердца на основании ключевых маркеров, характеризующих глобальную систолическую функцию желудочков, диастолическое наполнение желудочков. Первая группа включала пациентов с ФВ_{ЛЖ}<45%, соотношением E_м/E_{м'}>15, величиной S_м<4,8, соотношением E_{тр}/E_{тр'}>6 и величиной S_{тр}<11,5 [6, 8]. Вторая группа состояла из пациентов с ФВ_{ЛЖ}>45%, соотношениями E_м/E_{м'}<15, E/E_{тр}'<6 и скоростью S_м>4,8, S_{тр}>11,5 [6, 8]. При сравнении клинических показателей у пациентов первой группы в отличие от второй группы выявлено достоверное снижение качества жизни, наличие выраженных клинических проявлений ХСН в сочетании со значительно сниженной толерантностью к физической нагрузке.

Функциональные характеристики у пациентов первой группы в отличие от второй характеризовались сниженной глобальной сократительной способностью ЛЖ и ПЖ, значимым внутри- и межжелудочковым диссинхронизмом, диастолической дисфункцией ЛЖ по II и III типу, ПЖ по I и II типу, повышенной преднагрузкой на ЛЖ (КДД_{ЛЖ}, ДЗЛА) и высоким уровнем NTProBNP(табл. 1).

Таблица 1

Клинические, инструментальные и биохимические показатели

Показатель	I группа (n =161) ФВ _{ЛЖ} <45% E/E _{м'} >15, S _м <4,8 и E/E _{тр} '>6, S _{тр} <11,5	II группа (n =62) ФВ _{ЛЖ} >45% E/E _{м'} <15, S _м >4,8 и E/E _{тр} '<6, S _{тр} >11,5	P
	ШОКС	7,3±1,1	
MLHFQ	68±6,2	30,6±4,9	0,05
6MWD (м)	231±40	240±34	0,001
ИКДР ПЖ (см/м²)	1,82±0,08	1,6±0,14	0,05
ИКСР ПЖ (см/м²)	1,3±0,13	1,2±0,11	0,05
ИКДО ПЖ (мл/м²)	20,3±2,2	17,9±3,4	0,05
ИКСО ПЖ (мл/м²)	11,3±2,3	10 ±2,2	0,001
ИКДР ЛЖ (см/м²)	3,3±0,29	2,7±0,15	0,001
ИКСР ЛЖ (см/м²)	2,4±0,31	2,0±0,15	0,001
ИКДО ЛЖ (мл/м²)	108±10	75,8±5,8	0,001
ИКСО ЛЖ (мл/м²)	59±8,9	37,7±4,8	0,001
ВЖМЗ (мс)	0,132±0,005	0,113±0,009	0,05
Q-Ts (мс)	74±6,4	61,7±4,3	0,001
МЖМЗ _{ТМД} (мс)	49±3,3	40±3,3	0,001
ДЗЛА (мм.рт.ст.)	16,3±1,7	14,8±1,3	0,001
КДДЛЖ (мм.рт.ст.)	19,7±1,4	17,8±1,08	0,001
NT pro BNP (пг/мл)	2832[2345;3254]	2452[2016;2689]	0,001



Известно, что первопричиной электрической нестабильности (ЭНС) кардиомиоцитов является нарушение жирнокислотного статуса клеточной мембраны, характеризующееся увеличением пула насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных. В этой связи мы исследовали жирнокислотный состав мембран кардиомиоцитов у пациентов с верифицированным дезадаптивным ремоделированием сердца на примере мембраны эритроцитов. В ходе анализа нами выявлены однотипные признаки дисбаланса жирнокислотного статуса в исследуемых группах. Однако у пациентов с дезадаптивным ремоделированием в отличие от адаптивного ремоделирования присутствует более глубокий дисбаланс жирных кислот, который характеризуется увеличением на 21-23% суммарной концентрации насыщенных жирных кислот (НЖК), преимущественно за счет пальмитиновой и стеариновой ЖК и снижением на 27-29% ненасыщенных кислот (ННЖК).

Кроме того, у пациентов первой группы присутствует дисбаланс $\omega 3$ и $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), обусловленный снижением суммарной концентрации $\omega 3$ на 30-35%, повышением $\omega 6$ на 12-14% и понижением коэффициента $\omega 3/\omega 6$ на 25-31% в сравнении со второй группой (табл. 2). Заметное снижение $\omega 3$ ПНЖК обусловлено пулами а-линоленовой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, арахидоновой кислот.

Таблица 2

**Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов
(Медиана 25-й и 75-й перцентили)**

ВЖК	Контроль (n =26)	I группа (n =161)	II группа (n =62)	P
		ФВлж<45% E/E _m '>15, Sm<4,8 и E/E _{тp} '>6, Str<11,5	ФВ лж>45% E/E _m '<15, Sm>4,8 и E/E _{тp} '<6, Str>11,5	
C _{16:0} (%)	21,8[19,6;23,6]	35,78[32,46; 35,14]	24,7[21,97;27,81]	0,001
C _{18:0} (%)	15,2[13,9;16,1]	23,95[15,66; 29,31]	16,31[13,64;19,36]	Нд
C _{16:1} (%)	2,99[2,89;3,1]	3,52[2,9; 4,0]	4,31[3,45;4,65]	0,001
C _{18:1} (%)	16,87[16,27;18]	17,53[15,3; 19,25]	17,26[15,33;18,94]	Нд
C _{18:2ω6} (%)	10,27[8,45;12]	11,8[10,6; 13,4]	11,91[10,27;13,45]	Нд
C _{18:3ω3} (%)	4,07[3,32;4,66]	1,22[1,15; 1,3]	1,37[1,11;1,42]	Нд
C _{18:3ω6} (%)	1,05[0,89;1,23]	1,86[1,54; 2,2]	1,81[1,68;1,92]	0,001
C _{20:4ω6} (%)	11,6[9,69;13,8]	14,53[13,3; 15,7]	13,9[13,3;15,5]	Нд
C _{20:5ω3} (%)	5,23[4,5;6,4]	1,57[1,1; 2,0]	2,05[1,78;2,23]	0,001
C _{22:6ω3} (%)	6,42[5,34;7,6]	1,89[1,56; 1,9]	2,13[1,7;2,67]	0,01
Σ насыщ к-т	38,86[36;41,3]	75,16[64,13;76,0]	60,64[58,41;67,52]	0,01
Σ ненасыщ к-т	61,14[59,8;62,4]	25,04[22,52;34,54]	39,71[33,98;40,37]	Нд
$\Sigma \omega 3$ к-т	15,72[13,85;17,7]	4,78[3,9;5,57]	5,65[4,7;6,27]	0,01
$\Sigma \omega 6$ к-т	23,74[22,4;26,6]	28,23[25,79;29,6]	27,6[25,5;29,9]	Нд
$\Sigma \omega 3/\Sigma \omega 6$, (ед.)	0,66[0,59;0,76]	0,17[0,13;0,20]	0,21[0,17;0,23]	0,001

В патофизиологии ХСН важную роль играет иммунорегуляторная активация, опосредованная провоспалительными цитокинами [13], некоторые из них в свою очередь являются индукторами апоптоза кардиомиоцитов и независимыми предикторами неблагоприятного прогноза больных с ХСН. Как представлено в таблице 3 достоверных различий уровней цитокинов в исследуемых группах не выявлено, однако при сравнении с контролем обе группы характеризуются достоверным повышением уровня ИЛ-6, ФНО- α и снижением уровня ИЛ-4 и ИЛ-10. На фоне данных отклонений уровней цитокинов активность Vcl-2 достоверно выше у пациентов 2 группы, в сравнении с пациентами дезадаптивного типа ремоделирования сердца и контролем (табл. 3).

Таблица 3

Уровень некоторых цитокинов и Vcl-2

ВЖК	Контроль (n =26)	I группа	II группа	P1-2	P1-3	P2-3
		ФВлж<45% E/E _m '>15, Sm<4,8 и E/E _{тp} '>6, Str<11,5	ФВ лж>45% E/E _m '<15, Sm>4,8 и E/E _{тp} '<6, Str>11,5			
ИЛ -6 (пг/мл)	2,78 [2,48; 3,02]	7,0[5,1;7,03]	6,79[3,84; 7,4]	0,05	0,05	Нд
ФНО- α (пг/мл)	6,73 [5,61; 7,79]	8,8[4,8; 14,5]	7,94[4,27; 9,65]	0,05	0,05	Нд
ИЛ -4 (пг/мл)	0,57 [0,30; 0,88]	0,48[0,24; 0,64]	0,43[0,25; 0,53]	0,05	0,05	Нд
ИЛ -10 (пг/мл)	0,86 [0,64;0,97]	0,62[0,26; 0,91]	0,52[0,26; 0,56]	0,05	0,05	Нд
Vcl-2	71 [68; 75]	211[132; 239]	567[407; 723]	0,001	0,001	0,05



Кроме сравнительного анализа изучаемых показателей, нами проведено исследование корреляционных связей Bcl-2 с другими маркерами дезадаптивного ремоделирования у пациентов с Q-ИМ ЛЖ. В результате выявлены положительные связи средней силы между величиной ИКДР_{ЛЖ}, ИКДО_{ЛЖ}, ИКДР_{ЛЖ}, ИКСО_{ЛЖ}, МЖМЗ_{ТМД}, уровнем IL-6, длительностью интервала Q-Ts и отрицательные связи средней силы с величиной Sm и E_{тр}' (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные связи у пациентов II группы

	Sm	E _{тр} '	ИКДО _{ПЖ}	ИКДР _{ЛЖ}	ИКСР _{ЛЖ}	ИКДО _{ЛЖ}	ИКСО _{ЛЖ}	МЖМЗ _{ТМД}	Q-Ts	IL-6	NT pro BNP
Bcl-2	-0,33	-0,37	0,47	0,62	0,57	0,55	0,52	0,48	0,51	0,31	0,58

Таким образом, нами расширены рамки понятия дезадаптивного ремоделирования, которые дополнены морфофункциональными маркерами правых камер сердца, величинами внутри и межжелудочкового диссинхронизма, сниженной активностью апоптоза, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и дефицитом ω3 ПНЖК.

Обсуждение. В своей работе мы рассмотрели клинические проявления, качество жизни пациентов с ХСН III ФК в сочетании с морфофункциональными изменениями сердца, цитокиновым статусом, жирнокислотным составом мембран эритроцитов и активностью ингибитора апоптоза Bcl-2 у пациентов с дезадаптивной моделью сердца, сформированной после Q-ИМ ЛЖ. Известно, что ремоделирование протекает длительное время, имеет определенную стадийность, клинически манифестирует повышенным риском фатальных аритмий и прогрессированием сердечной недостаточности. Однако причины, по которым процесс ремоделирования сердца приобретает дезадаптивный характер, не до конца изучены.

В своей работе мы установили, что в поздний постинфарктный период клинические проявления ХСН, соответствующие III ФК, формируются вследствие бивентрикулярного дезадаптивного ремоделирования сердца, для которого характерны процессы дилатации желудочков и утолщения миокарда, систолодиастолической дисфункции, внутри- и межжелудочкового диссинхронизма. По нашему мнению, морфологическими характеристиками дезадаптивной модели следует считать увеличение индекса КДР_Л > 3,3 см/м², индекса КДР_{ПЖ} > 1,82 см/м², индекса КДО_{ЛЖ} > 105 мл/м², индекса КДО_{ПЖ} > 20,4 мл/м². Функциональными маркерами дезадаптивной модели следует считать: величину соотношения E_м/E_м' > 15, E_{тр}/E_{тр}' > 6 и значения S_м < 4,8, S_{тр} < 11,5. Маркерами диссинхронизма служат: ВЖМЗ ≥ 0,134 мс, Q-Ts ≥ 75 мс, МЖМЗ(Q_{АО}-Q_{ЛА}) ≥ 21 мс, МЖМЗ_{ТМД} ≥ 48,5 мс. Нами доказано, что морфофункциональные параметры сочетаются с высоким уровнем NTProBNP, снижением качества жизни, толерантности к физической нагрузке, усилением клинических проявлений ХСН, дисбалансом жирных кислот, высокой активностью апоптоза.

Выявленные положительные корреляционные связи средней силы Bcl-2 с линейными и объемными характеристиками желудочков, внутри и межжелудочковым диссинхронизмом, уровнем NTProBNP, IL-6 и отрицательные связи с величинами систолической и диастолической функции желудочков указывают на полиморфность патогенеза ХСН и важную роль в нем процессов апоптоза. Последние имеют необратимый характер, поскольку белки семейства Bcl-2 контролируют этап деградации ДНК, который универсален и является переходом к необратимой – терминальной стадии апоптоза [14]. Bcl-2 белок действует как антиоксидант, ингибируя развитие апоптоза, вызванного перекисью водорода. Полученные нами данные указывают на сниженную антиапоптотическую активность в клетках различных органов и тканей, в том числе и кардиомиоцитах у пациентов с дезадаптивным типом ремоделирования сердца, что обусловлено ингибированием его специфическими проапоптотическими системами. Кроме того, мы можем предположить, что процессы апоптоза кардиомиоцитов у пациентов с ХСН III ФК протекают по мембранному и липидному пути. Мембранный путь реализуется через так называемый Fas-индуцированный апоптоз, который не регулируется белками Bcl-2, является Ca²⁺ независимым и может трансформироваться в митохондриальный путь [15]. Липидный или церамид опосредованный путь апоптоза реализуется через инактивацию K⁺ каналов, прерывание внутриклеточной передачи сигнала и деполяризации клеточной мембраны, что так необходимо для клетки, вовлеченной в апоптоз. Кроме того, выраженное снижение плотности K⁺-каналов, а также увеличение медленного компонента натриевого тока в миокардиоцитах [16] служит патогенным фактором постинфарктной дилатации сердца. Подобные каналы имеются и на митохондриальной мембране, которая также разряжается в ходе апоптоза.

Необходимо заметить, что именно путь синтеза церамида из пальмитиновой кислоты активирует оксидативный апоптоз, уровень последней в нашем исследовании повышен наряду



со стеариновой ЖК и сопровождается увеличением на 21-23% суммарной концентрации насыщенных ЖК. Согласно литературным данным накопление пальмитиновой ЖК в мембране кардиомиоцита обусловлено пассивным транспортом вследствие блокады апоЕ/В-100 рецептора и является одним факторов инициирующих апоптоз [17]. Кроме того, аккумуляция пальмитиновой кислоты в мембране кардиомиоцитов и митохондрий приводит к снижению синтеза кардиолипина и выходу цитохрома С, последнее опосредует апоптоз по митохондриальному пути [18]. Согласно литературным данным митохондриальный путь апоптоза кардиомиоцитов реализуется на этапе адаптивного ремоделирования, что подтверждается результатами нашего исследования и характеризуется повышенной антиапоптотической активностью [19].

Известно, что первопричиной электрической нестабильности кардиомиоцитов является нарушение жирнокислотного статуса клеточной мембраны, характеризующееся увеличением пула насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных, что сопровождается изменением функции автоматизма, возбудимости и сократимости кардиомиоцитов [20]. Положительные связи Bcl-2 и величиной МЖМЗ_{ГМД}, длительностью интервала Q-Ts указывают на то, что неповрежденные, находящиеся в апоптозе кардиомиоциты формируют глобальную внутри- и межжелудочковую диссинхронию у пациентов с ХСН III ФК.

Таким образом, дезадаптивное ремоделирование сердца характеризуется активацией процессов апоптоза кардиомиоцитов преимущественно по мембранному и липидному пути. В то время как для адаптивного ремоделирования сердца активация программы апоптоза происходит преимущественно по митохондриальному и липидному пути. Уровень активности Bcl-2 наряду с морфофункциональными показателями сердца, внутри- и межжелудочковым диссинхронизмом может служить дополнительным маркером дезадаптивного ремоделирования сердца при хронической постинфарктной сердечной недостаточности.

Литература

1. Yu, C.M. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction / C.M. Yu, H. Lin, H. Yang et al. // *Circulation*. – 2002. – V.105. – P. 1195-1201.
2. Angelini, A. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium / A. Angelini, G. Maiolino, C. La Canna et al. // *Eur J Heart fail*. – 2007. – V.9, № 4. – P. 377-383.
3. Москалева, Е.Ю. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждению, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией / Е.Ю. Москалева, С.Е. Севрин // *Патол. физиол. и эксп. Терапия*. – 2006. – №2. – С. 2–15.
4. Szegezdi, E. [Macdonald D.C., Ni Chonghaile T., Gupta S., Samali A.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2009. – V.296, №5. – P.941-953.
5. Rector, T.S. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire / T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn // *Heart failure*. – 1987. – V.3. – P. 198-209.
6. Национальные Рекомендации ВНОКИОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // *Сердечная недостаточность*. – 2010. – Т.11, №1(57). – С. 69-160.
7. Нелсон, Б. Шиллер. Клиническая эхокардиография / Б. Шиллер Нелсон, М.А. Осипов. – 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
8. Алехин, М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М.Н. Алехин. – М.: Инсва-звиздат, 2006. – 104 с.
9. Popovic, Z.B. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function / Z.B. Popovic, R.A. Grimm, G. Perlic et al. // *Cardiovasc Electrophysiol*. – 2002. – V. 13, №12. – P. 1203-1208.
10. St. John Sutton, M.A. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? / M. St. John Sutton, C.N. Scott // *Europ. Heart J*. – 2002. – V.23. – P. 509-511.
11. Эндакова, Э.А. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / Э.А. Эндакова, Т.П. Новгородцева, В.И. Светашев. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 296 с.
12. Сияняк, К.М. Метод приготовления липидов крови для хроматографического исследования / К.М. Сияняк // *Лабораторное дело*. – 1976. – №31. – С. 37-41.
13. Von Haehling, S. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart pathophysiology and therapeutic implications / S. Von Haehling, E.A. Jankowska, S.D. Anker // *Basic Res. Cardiology*. – 2004. – V. 99, №1. – P. 18-28.
14. Cory, S. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch / S. Cory, J.M. Adams // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – V. 2, №9. – P. 647-656.
15. Walczak, H. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) Apoptosis Systems / H. Walczak, P.H. Krammer // *Exp. Cell Res.* – 2000. – V. 256. – P. 58-66.



16. Huang, B. Alterations of sodium channel kinetics and gene expression in the postinfarction remodeled myocardium / B. Huang, T. ElSherif, M. GidhJain et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – V. 12. – P. 218 - 225.
17. Yli-Jama, P. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction / P. Yli-Jama, H. E. Meyer, E. M. Hjerkin et al. // *Atherosclerosis.* – 2002. – V. 164, №2. – P. 275-281.
18. Ostrander, D. B. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis / D. B. Ostrander, G. C. Speragne, A. C. Amoscato et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 38061-38067.
19. Хлапов, А. П. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда / А. П. Хлапов, Ю. Ю. Вечерский, Н. В. Рязанцева и др. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2008. – Т. 7, №3. – С. 33-37.
20. Пчелинцев, М. В. Клинико-фармакологические эффекты эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (омега -3) кислот при лечении ишемической болезни сердца и профилактике внезапной сердечной смерти с позиции доказательной медицины / М. В. Пчелинцев // *Кардиология.* – 2010. – Т. 50. – №3. – С. 74-82.

THE ACTIVITY OF THE INHIBITOR OF APOPTOSIS BCL-2, THE LEVELS OF CERTAIN CYTOKINES AND THE LACK OF FATTY ACIDS IN DESADAPTIVE REMODELING OF THE HEART

A.G. KUZMIN
P.P. TERESHKOV

Chita State Medical Academy

e-mail: kualgen@mail.ru

Cardiac remodeling is an integral part of the structural and functional reorganization of the heart after myocardial infarction Q, is characterized by an increased risk of fatal arrhythmias and progression of heart failure. The study included 223 patients undergoing Q left ventricular myocardial infarction of different localization, prescription of 3-5 years with clinical manifestations of chronic heart failure III functional class NYHA. Divided into two groups: the first with desadaptive remodeling, the second with the adaptive remodeling of the left ventricle. Determined the morphological and functional parameters of heart, dissynchronism, rate of movement left and right atrioventricular fibrotic rings. Investigated the activity of Bcl-2, cytokine status, fatty acid composition of erythrocyte membranes. In patients with chronic heart failure functional class III with maladaptive remodeling of the heart apoptosis of cardiomyocytes is activated on lipid, membrane way, in patients with adaptive remodeling heart apoptosis is activated on mitochondrial and lipid path. The level of activity of Bcl-2, together with the morphological and functional parameters of the heart, in the presence intra and in-terventricular dissynchronism may be an additional marker of maladaptive cardiac remodeling.

Keywords: Heart failure, remodeling, dissynchronism, cytokines, apoptosis.