

с одним киндлингом и киндлингом в условиях 2-недельной КД: соответственно на 72,0% и 30,0% ($P<0,05$). При этом уровень SS-групп также оставался больше такового в контроле (на 15,6%) и при этом меньше показателей в других группах: на 45,5% и 32,2% соответственно ($P<0,05$). Коэффициент SH/SS в сыворотке крови при применении четырехнедельной КД также оставался меньше контрольного значения на 34,9% и выше показателей в других группах: в 3,17 и 1,92 раза соответственно ($P<0,05$) (табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что удержание киндлинговых животных на КД на протяжении четырех недель эффективно корректирует нарушенный в связи с развитием хронического эпилептического синдрома баланс в тиолдисульфидной системе. Причем положительные эффекты подобного лечения реализуются в основном за счет небелковых компонентов данной системы. В условиях удерживания животных на КД в течение двух недель также отмечались положительные тенденции изменений со стороны тиолдисульфидной системы, но эти изменения были существенно менее выраженными в сравнении с более продолжительным периодом удерживания крыс на КД.

Важно подчеркнуть, что в патогенезе эпилептического синдрома нарушения контроля ПОЛ, истощение резервов антиоксидантной системы играют важную роль [1, 2]. С другой стороны, КД может оказывать положительное действие за счет восстановления резервов антиоксидантной системы организма, которое осуществляется в том числе за счет снижения проэпилептогенных эффектов возбуждающих аминокислот и провоспалительных цитокинов [6].

Поскольку составляющими компонентами тиолдисульфидной системы являются низкомолекулярные диализируемые соединения – глутатион и эрготионин, основная масса которых сосредоточена в эритроци-

тах, нарастание суммарного содержания небелковых тиолдисульфидных фракций в цельной крови может быть обусловлено освобождением низкомолекулярных соединений из их связи с белками [3, 4]. Вместе с тем повышение суммарного содержания небелковых SH- и SS- групп, возможно, связано с усилением их синтеза. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований сыворотки крови, которые возможно объяснить окислительной модификацией тиоловых групп. По-видимому, эффекты в отношении тиолдисульфидной системы могут развиваться как за счет индукции внутриклеточных восстановительных процессов, так и за счет опосредованных механизмов, связанных с предупреждением развития проэпилептогенных патогенных влияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Коболев Е. В., Мустяца В. Ф., Дроздова Г. А. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома. – Одесса. – 2010. – 350 с.
2. Годлевский Л. С., Коболев Е. В., Мустяца В. Ф., Дроздова Г. А. Влияние электрической стимуляции червя мозжечка на тиолдисульфидную систему головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2 (125). – С. 28–31.
3. Мандриевская Н. М. Состояние тиолдисульфидной и аскорбатной систем в раннем периоде реабилитации при гнойно-септических воспалениях // Мед. реабил., курортот., физиотер. – 1997. – № 3. – С. 57–60.
4. Соколовский В. В. Тиосульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма. – СПб, 1996. – 33 с.
5. Freeman J., Veggiotti P., Lanzi G., Tagliabue A., Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects // Epilepsy res. – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.
6. Nylen K., Likhodii S., McIntyre W. The ketogenic diet: proposed mechanisms of action / Burnham neurotherapeutics // The j. of Amer. soc. exp. neurother. – 2009. – Vol. 6. – P. 402–405.

Поступила 11.05.2012

Д. Е. ПОРУШНИЧАК¹, Е. Б. ПОРУШНИЧАК¹, Б. И. КУЗНИК²

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В АРТЕРИАЛЬНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

¹Забайкальская краевая клиническая больница,
Россия, 672038, г. Чита, Улица Коханского дом № 7;
²ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия,
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а,
тел.: 8 (3022) 32-16-23, 35-31-33. E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Установлено, что у больных нестабильной стенокардией спонтанная и АДФ-, адреналин-, коллаген- и ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов, определяемая в артериальной крови, протекает более интенсивно, чем при стабильной стенокардии. Подобная закономерность не характерна для агрегации тромбоцитов, определяемой в венозной крови. В то же время при стабильной и нестабильной стенокардии не выявляется существенной разницы между спонтанной и индуцированной АДФ, адреналином и коллагеном, агрегацией кровяных пластинок, протекающей в артериальной и венозной крови. Что касается ристомидин-индуцированной агрегации, то как при стабильной, так и при нестабильной стенокардии она наиболее интенсивно протекает в венозной крови.

Ключевые слова: стабильная и нестабильная стенокардия, артериальная и венозная кровь, агрегация тромбоцитов.

THE AGGREGATIVE ACTIVITY OF PLATELETS DURING CHRONIC AND ACUTE ISCHEMIC DISEASE
OF HEART IN ARTERIAL AND VENOUS BLOOD

¹The regional clinical hospital of Zabaykalye,
Russia, 672038, Chita, str. Kohanskogo, 7;

²the SBEI HPE Chita state medical academy,
Russia, Chita, Gorky street, 39a,

tel.: 8 (3022) 32-16-23, 35-31-33. E-mail: bi_kuznik@mail.ru

It is determined that the patients with instable angina pectoris have more intensive spontaneous aggregative activity and the aggregative activity induced by adenosine diphosphatic acid, adrenalin, collagen and ristomycin than the patients with stable ischemic disease have. This correlation is not character for the aggregation in venous blood. However there is not sufficient difference between spontaneous and induced aggregation of platelets occurring in arterial and venous blood. The ristomycin-induced aggregation in both cases is more in venous blood.

Key words: stable and instable angina pectoris, arterial and venous blood, platelet aggregation.

Количество работ, посвященных агрегационной активности тромбоцитов при стабильной и нестабильной стенокардии, необычайно велико. При этом большинство исследователей сходятся во мнении, что при ишемической болезни сердца агрегационная активность кровяных пластинок повышена [3–6, 8–12]. Следует, однако, отметить, что способность тромбоцитов образовывать агрегаты исследовалась лишь в венозной крови, тогда как во время приступов стенокардии агрегация кровяных пластинок с последующим образованием фибриновых тромбов (при инфаркте миокарда) происходит в коронарных артериях. Вот почему мы решили изучить, как изменяется агрегационная активность кровяных пластинок при стабильной и нестабильной стенокардии одновременно в артериальной и венозной крови.

Материалы и методы

Исследованию подвергали кровь 60 пациентов, из них 45 мужчин (75%) и 15 женщин (25%). Возраст пациентов варьировал от 37 до 69 лет, средний возраст составил 51 год. Все пациенты относились к одной нозологической группе – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и находились на обследовании и лечении в отделениях кардиологического профиля краевой клинической больницы с ведущим синдромом стенокардии. Все пациенты разделены на 2 равные группы: 30 пациентов – с клиникой стабильной, 30 – нестабильной стенокардии.

Забор крови проводился во время коронарографии в рентгенооперационной.

Для проведения плановой селективной коронарографии у пациентов с клиникой стабильной стенокардии явились следующие показания:

- стабильная стенокардия напряжения II–III ФК;
- перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, подтвержденный инструментальными методами исследования (рубцовые изменения различной локализации, выявленные на ЭКГ, ЭХО КГ);
- пациенты с ведущим симптомом одышки (как эквивалент стенокардии имеющие смещение сегмента ST относительно изолинии при проведении суточного мониторирования ЭКГ).

Основная масса пациентов с клиникой стабильной стенокардии на момент исследования принимали аспиринсодержащие препараты в среднетерапевти-

ческих дозах (кардиомагнил, 75 мг/сут., или тромбо АСС, 100 мг/сут.). Пациенты с клиникой нестабильной стенокардии во всех случаях доставлялись в стационар в экстренном порядке службой СМП и незамедлительно подвергались проведению коронарографии. Эта группа пациентов препараты из группы дезагрегантов систематически не принимала.

Все пациенты из обеих групп имели ту или иную степень повышения артериального давления (от 2-й до 3-й стадии АГ) и получали антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты Са), на фоне терапии был достигнут целевой уровень артериального давления (не выше 140/90 мм рт. ст.).

При нестабильной стенокардии больные получали антикоагулянтную терапию только после взятия крови на исследование. Пациенты с клиникой стабильной стенокардии антикоагулянты не получали.

Всем пациентам в стационаре назначались препараты из группы статинов пожизненно.

Разумеется, применение лекарственных препаратов могло повлиять на агрегационную активность тромбоцитов, однако вряд ли отразилось на основной цели наших исследований – выявлении разницы в агрегации пластинок в артериальной и венозной крови.

Нами по стандартной методике пунктировались бедренная артерия и кубитальная вена, и в вакутейнеры («Vacuette», Австрия) с 3,8%-ным цитратом натрия забиралась кровь. Нами исследована спонтанная и АДФ-, коллаген-, ристомин- и адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов на отечественном агрегометре «Биолла» [2]. При этом были использованы следующие дозы агрегирующих агентов: АДФ – 10 мкг/мл, коллаген – 10 мкг/мл, адреналин – 10 мкг/мл, ристомин – 10 мкг/мл.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных между собой наблюдений с использованием программы «Microsoft Excel 2000».

Результаты и их обсуждение

Данные наших исследований представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, при нестабильной стенокардии сильнее, чем при стабильной, протекает спонтанная агрегация тромбоцитов в ар-

Сравнительная агрегационная активность тромбоцитов артериальной и венозной крови при стабильной и нестабильной стенокардии ($M \pm SD$)

Лиганды			Артерия		Вена	
			Стабильная	Нестабильная	Стабильная	Нестабильная
Спонтанная	Ср. радиус	Мах	1,87±0,69	2,6±0,8	1,91±0,75	1,73±0,34
			$p_1 < 0,05$		$p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	0,46±0,19	1,32±0,6	0,42±0,17	1,51±0,24
			$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,01$	
	Светопропуск.	Мах	3,29±0,92	3,95±0,55	3,24±1,0	2,5±0,93
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	4,32±0,81	6,35±1,05	3,08±0,73	2,3±0,45
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
АДФ	Ср. радиус	Мах	7,89±2,62	9,86±3,8	8,47±3,4	5,8±2,4
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	18,8±8,6	19,8±8,7	20,6±9,4	18,9±8,1
	Светопропуск.	Мах	43,6±18,3	37,9±12,1	42,9±18,1	42,5±19,6
		Мах накл.	49,3±15,9	53,8±18,8	60,7±29,2	67,9±26,2
Коллаген	Ср. радиус	Мах	7,2±2,45	7,1±3,1	8,3±3,2	6,99±2,9
			18,5±8,6	19,6±8,8	24,1±9,3	19,02±8,6
		Мах накл.			$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	
	Светопропуск.	Мах	127,5±39,5	154,0±40,5	111,6±30,7	102,7±29,3
			$p_1 < 0,05$		$p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	157,8±40,8	166,5±49,5	142,0±43,1	115,8±40,1
					$p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
Адреналин	Ср. радиус	Мах	6,8±2,8	10,5±4,3	6,41±2,2	7,26±2,4
			$p_1 < 0,05$		$p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	9,3±3,8	12,2±4,4	8,29±3,5	6,72±2,7
			$p_1 < 0,05$		$p_3 < 0,05$	
	Светопропуск.	Мах	39,0±7,0	48,5±9,5	28,9±12,7	27,6±10,2
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	21,3±3,5	56,2±18,2	23,5±9,4	26,5±10,4
			$p_1 < 0,05$		$p_3 < 0,05$	

Лиганды			Артерия		Вена	
			Стабильная	Нестабильная	Стабильная	Нестабильная
Ристомидин	Ср. радиус	Мах	8,53±3,03	6,73±2,77	11,14±4,7	6,8±2,7
			$p_1 < 0,2$		$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	
		Мах накл.	15,05±5,7	14,77±2,1	23,35±5,8	11,9±4,7
					$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	
	Светопротуск.	Мах	65,7±20,2	85,3±24,0	111,6±21,6	125,5±32,5
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	
		Мах накл.	59,5±29,5	44,5±19,5	106,1±34,8	125,5±35,5
					$p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,005$	

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий агрегационной активности тромбоцитов между артериальной или венозной кровью при стабильной или нестабильной стенокардии;
 p_2 – статистическая значимость различий агрегационной активности тромбоцитов между артериальной и венозной кровью пациентов со стабильной стенокардией;
 p_3 – статистическая значимость агрегационной активности тромбоцитов между артериальной и венозной кровью у пациентов с нестабильной стенокардией.

териальной крови. Подобная закономерность отсутствует для венозной крови. Более того, в венозной крови при нестабильной стенокардии по сравнению со стабильной агрегация кровяных пластинок может быть даже понижена (исследования при светопротускании). Наконец, при стабильной стенокардии спонтанная агрегация в артериальной и венозной крови осуществляется практически с одинаковой интенсивностью, тогда как при нестабильной в венозной крови она в отдельных сериях (опыты со светопротусканием) протекает слабее. Полученные данные могут быть объяснены тем, что при прохождении артериальной крови через капилляры при нестабильной стенокардии в них застревает значительное число агрегатов, имеющих большие размеры.

Под воздействием АДФ отмечается лишь тенденция к увеличению агрегации тромбоцитов в венозной крови. В то же время существенной разницы в агрегации тромбоцитов в артериальной и венозной крови как при стабильной, так и при нестабильной стенокардии нами не обнаружено.

При использовании в качестве индуктора коллагена более интенсивно агрегация тромбоцитов протекает при стабильной стенокардии.

Если в качестве лиганда применялся адреналин, то в артериальной крови агрегация интенсивнее протекала при нестабильной стенокардии, тогда как в венозной крови существенной разницы при той и другой формах стенокардии не выявлено. Вместе с тем при нестабильной стенокардии агрегация тромбоцитов на адреналин интенсивнее осуществлялась в артериальной крови.

Наконец, при внесении адреналина наблюдалась тенденция к усилению агрегации тромбоцитов при стабильной стенокардии в артериальной крови (ре-

зультаты при светопротускании). При этом независимо от вида стенокардии агрегация кровяных пластинок более интенсивно протекала в венозной крови.

Следует отметить, что существенной разницы в агрегации тромбоцитов в крови, взятой из артерии и вены, у мужчин и женщин мы не нашли.

Усиление агрегации тромбоцитов в венозной крови отчасти можно объяснить сдвигом pH в кислую сторону [1]. Однако вряд ли изменение pH является единственным фактором, приводящим к усилению агрегации кровяных пластинок в венозной крови. Не исключено, что эндотелий вен в меньшей концентрации продуцирует простагландин I₂ и оксид азота, обладающие мощным антиагрегационным действием [7].

Полученные нами данные позволяют прийти к выводу, что исследование венозной крови объективно отражает интенсивность АДФ-, адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. В то же время ристомидин-индуцированная агрегация кровяных пластинок как при стабильной, так и при нестабильной стенокардии протекает более интенсивно в венозной крови. Известно, что интенсивность ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов зависит от степени экспрессии фактора фон Виллебранда, активность которого при стенокардии резко повышена [2, 7, 11, 12]. При этом должны образовываться довольно крупные агрегаты, о чем свидетельствует увеличение их радиуса. Можно предполагать, что уменьшение агрегации тромбоцитов в артериальной крови при стабильной и нестабильной стенокардии в значительной степени обусловлено застреванием кровяных пластинок в капиллярной сети лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альфонсов В. В., Бочкарникова Н. В., Альфонсова Е. В. Ацидоз, гемостаз и морфология органов пищеварительной системы. – Чита, 2005. – 100 с.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 290 с.
3. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Говорин А. В. и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокинов у больных с различными формами ИБС // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2009. – № 1. – С. 49–63.
4. Гальченко О. Е., Бабаева А. Р. Диагностическое и прогностическое значение комплексной оценки нарушений тромбоцитарного гемостаза, микроциркуляции и липидпероксидации при ишемической болезни сердца // Вестн. Волгогр. мед. ун-та. – 2007. – № 4. – С. 53–56.
5. Горницкая О. В. Особенности агрегации тромбоцитов при инфаркте миокарда // Экспериментальная клиническая физиология, биохимия. – 2007. – № 4. – С. 54–60.
6. Константинова Е. Э. Основные закономерности изменения реологических свойств крови и состояния микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца в условиях дислипидемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 2. – С. 62–68.
7. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 828 с.
8. Широкова Т. Е., Бурячковская Л. И., Сумароков А. Б. и др. Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. № 5. – С. 18–24.
9. Brambilla M., Camera M., Colnago D. et al. Tissue factor in patients with acute coronary syndrome. Expression in platelets, leukocytes and aggregates platelet-leukocytes // Arteriosclerosis, thrombosis and vasc. biol. – 2008. – V. 28. № 5. – P. 947–953.
10. Fuchs I., Frossard M., Spiel A. et al. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS // Thromb. and haemost. – 2006. – V. 4. № 12. – P. 2547–2552.
11. Linden M. D., Furman M. I., Frelinger A. L. et al. Indices of platelet activation and the stability of coronary artery disease // Thromb. and haemost. – 2007. – V. 5. № 3. – P. 507–511.
12. Modica A., Karlsson F., Moos T. J. Platelets aggregation and their insensitivity to aspirin increased in patients with acute coronary syndrome, complicated by infection // Thromb. and haemost. – 2007. – V. 5. № 3. – P. 507–511.

Поступила 07.06.2012

Т. В. САЙНОГА, А. А. СЛАВИНСКИЙ

ЭКСПРЕССИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЁГКИХ

*Кафедра патологической анатомии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: slavinsky@hotmail.ru*

Охарактеризованы экспрессия иммуногистохимических маркеров нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток (нейрон-специфическая эналаза, CD56, CD57, хромогранин А, синаптофизин), их специфичность и чувствительность при разных уровнях злокачественности опухолей. Определена роль этих маркеров в иммуноморфологической диагностике нейроэндокринных карцином лёгких.

Ключевые слова: злокачественные опухоли лёгких, нейроэндокринная дифференцировка, иммуногистохимические маркеры.

Т. В. SAYNOGA, A. A. SLAVINSKY

IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION EXPRESSION IN THE MALIGNANT LUNG TUMORS

*Department of pathologic anatomy of the Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail: slavinsky@hotmail.ru*

The characteristic of neuroendocrine immunohistochemical marker's expression (neuron-specific enolase, CD56, CD57, chromogranin A, synaptophysin) was presented. Their specificity and sensitivity at different grade of malignancy, the role of these markers in immunomorphologic diagnostic of lungs neuroendocrine tumors have been defined.

Key words: malignant lung tumors, neuroendocrine differentiation, immunohistochemical markers.

Для иммуногистохимического определения нейроэндокринной дифференцировки опухолей применяются специфические протеины нейроэндокринных клеток [3]. Нейрон-специфическая эналаза (NSE), присутствует в нейронах, нейроэндокринных и паранейрональных клетках.

Иммуногистохимические маркеры CD56 (NCAM, Leu19) и CD57 (Leu7, бета-1,3-глюкозилтрансфераза, HNK-1) – мембранные гликопротеины с функцией клеточной адгезии [6]. Эти антитела экспрессируются на лимфоцитах периферической крови и NK-клетках, а также используются для выявления нейроэндокринных