

низкий уровень содержания CD38-позитивных тромбоцитов (3,1%). В то время как, в группе НЦД содержание CD38-позитивных тромбоцитов (16,5%) преобладало по сравнению с другими группами. Для рефрактерной гипертонии это свидетельствует о том, что длительное и хроническое устойчивое высокое артериальное давление формирует патологический клеточно-гуморальный баланс. Вместе с тем, уровень CD38-позитивных тромбоцитов явно свидетельствует об эндотелиальном дис-

балансе при НЦД (рис. 2).

Таким образом, в исследуемых группах заболеваний существенно различаются механизмы межклеточной коммуникации в патогенезе дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать в назначении сердечно-сосудистой терапии. Корреляционный анализ и принципиальная таблица параметров патогенеза дисфункции эндотелия приведены в Сообщении 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2000. – №1 – С.22.
2. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М., Ларионов А.А. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. №6. – С.648-652.
3. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. и др. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – Т. 123. №1. – С.6-10.
4. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. – 2004. – №1. – С.315-316.
5. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. Гуморальные

маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии // Кардиология. – 2003. – №7. – С.61-64.

6. Cines D.B., Pollak E.S. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. – 1998. – Vol. 91. №10. – P.3527-3561.

7. Corp van M.A.R., Broers J.L.V., Reutelingsperger Ch.P.M. Peroxide-induced membrane blebbing in endothelial cells associated with glutathione oxidation but not apoptosis // AJR. – Cell. Physiology. – 1999. – Vol. 277, №1. – P.20-28.

8. Deaglio S., Morra M., Mallone R. Human CD38 (ADP-ribosyl cyclase) is a counter-receptor of CD31, an Ig superfamily member // The J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P.395-402.

9. VanWijk M.J., VanBavel E., Sturk A. Microparticles in cardiovascular diseases // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59. – P.277-287.

10. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist // Circulation. – 2002. – №105. – P.46-49.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта КрасГМУ (2008г) и гранта ККФПН и НТД (2009г), Красноярск

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1, кафедра биохимии, alyonainzhutova@gmail.com, Инжутова Алёна Ивановна – научный сотрудник, старший преподаватель, к.м.н.; Ларионов Алексей Анатольевич – студент 6 курса лечебного факультета; Салмина Алла Борисовна – проректор по международной деятельности, зав. кафедрой, руководитель НИИ, д.м.н., профессор; Петрова Марина Михайловна – проректор по научной работе, зав. кафедрой, д.м.н., проф.

© ТРАЩЕНКО А.С., АХМЕДОВ В.А. – 2010

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1В, ИЛ-6) У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Тращенко, В.А. Ахмедов

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

Резюме. Обследовано 64 больных первичным инфарктом миокарда с зубцом Q, с целью изучения динамики концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в разные временные интервалы в зависимости от начала проводимой тромболитической терапии. Установлено, что у больных, которым тромболитизис проводился до 90 минут от начала болевого приступа на 7-е сутки заболевания наблюдалось значительное снижение медианы ИЛ-1β (p=0,041) в 1,9 раза в сравнении с исходным уровнем, которое продолжилось и на 14-е сутки до 2 раз (p=0,001), в то время как у больных, которым тромболитизис проводился до 3-х часов от начала болевого приступа отмечена противоположная тенденция. Снижение концентрации интерлейкина-1β и интерлейкина-6 может свидетельствовать об эффективном проведении тромболитической терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, провоспалительные цитокины.

DYNAMICS OF CYTOKINES (IL-1B, IL-6) CONCENTRATION IN THE PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION ON THE BACKGROUND OF THROMBOLYTIC THERAPY

A.S. Traschenko, V.A. Akhmedov

(Omsk State Medical Academy)

Summary. 64 patients with transmural myocardial infarction were investigated in different periods after thrombolytic therapy. The aim of the study was to estimate the serum levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6). There was established that on the 7 day after infarction in group of patients with early thrombolytic therapy (till 90 minutes after pain onset) 1,9 decrease of IL-1β mediane, (p=0,041) compared with the first day, took place. In the group with later thrombolytic therapy (till 3 hours) the contrary tendency was noticed. In the patients with myocardial infarction the increase in concentration of cytokines was noticed. The decrease of IL-1β, IL-6 activity allows to conclude about successful thrombolytic therapy of patients with transmural myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, thrombolytic therapy, pro-inflammatory cytokines.

Одно из ведущих мест в патогенезе иммуновоспалительных изменений различных органов и систем отводится цитокиновым механизмам [7,9]. Установлено, что ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в острейший период инфаркта миокарда (ИМ) активно продуцируются кардиомиоцитами и даже клетками эндотелия сосудистой стенки коронарных артерий, достигая наибольшего пика через 24 час от появления симптомов, при этом установлена зависимость между сывороточной концентрацией данных провоспалительных цитокинов и стабильностью атеросклеротической бляшки [6,8].

Основными факторами, определяющими конечный размер инфаркта миокарда, являются время до реперфузии миокарда и разлитость коллатерального кровотока. Это определяет лечебную тактику, цель которой – достижение ранней и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда, результатом чего будут сохранение миокарда, уменьшение распространения инфаркта и снижение электрической нестабильности миокарда [2,3].

Тромболитическая терапия остается ведущим методом лечения при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Однако реперфузия миокарда достигается не более чем у 60-70% больных, даже при использовании современных фибрин-специфичных тромболитиков [10]. В отличие от внутрикоронарного, системный тромболитизис не требует каких-либо сложных манипуляций и специального оборудования. Показаниями к проведению тромболитизиса служат наличие болевого синдрома более 30 минут, стойкий подъема сегмента ST более чем на 1 mV по крайней мере в двух стандартных отведениях ЭКГ и более чем на 2 mV в двух смежных грудных отведениях или остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса при сроке, прошедшем с начала заболевания, более 30 мин, но не превышающем 12 ч [4]. С учетом имеющихся сведений об участии иммунологических механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца представляет интерес изучение влияния тромболитической терапии на характер изменений показателей провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда с зубцом Q.

Цель работы: изучение динамики концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в разные временные интервалы в зависимости от начала проводимой тромболитической терапии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 64 больных с документированным первичным инфарктом миокарда с зубцом Q, поступивших по неотложной медицинской помощи в 1-ое кардиологическое отделение МУЗ ГКБ № 4 г. Омска. Возраст больных находился в пределах от 49 до 70 лет – средний возраст составил 57,4 \pm 8,2 лет. Среди обследованных больных преобладали лица мужского пола 75% (48 больных), а на долю женского пола приходилось 25% (16 больных). Наличие ИМ устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов (2003) на основании клинических, электрокардиологических и энзимологических данных [10].

Дополнительные лабораторные исследования, направленные на определение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β и 6), проводились стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской академии (заведующая – д.м.н., профессор Т.И. Долгих). Биологическим материалом для лабораторного исследования слу-

жила сыворотка крови. Исследования проведены на тест-системах производства «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Постановка реакции проводилась согласно прилагаемой к каждому набору инструкции с построением калибровочного графика и обязательным контролем стандартных позитивных и негативных сывороток, входящих в состав тест-системы. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 1, 7, 14 сутки инфаркта миокарда.

Всем больным назначалась стандартная терапия, включающая в себя системный тромболитизис, прямые антикоагулянты, антиагреганты, инфузию нитратов, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, статины.

В качестве тромболитического агента у всех больных использовалась стрептокиназа – «Стрептаза» (ОАО Белмедпрепараты). Препарат вводили внутривенно капельно 1,5 млн. МЕ (международных единиц) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в течение часа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде Me (25-75%) (медиана, 25-75 перцентиль). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни [5]. Различия считали значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Тромболитическая терапия всем больным проводилась на стационарном этапе, у 23 больных была начата в первые 90 мин от начала болевого приступа, у 41 больного до 3-х часов от болевого приступа.

Косвенно об эффективности тромболитического лечения судили по быстрой положительной динамике ЭКГ – в виде возвращения элевации сегмента ST к изолинии, формирования комплекса QS или QrS, а также значительном повышении активности ферментов в крови и появлению реперфузионных аритмий [4]. В нашем наблюдении тромболитизис был эффективен у 43 (67%) больных. Реперфузионные аритмии отмечались у 40 (62%) больных в виде: суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (60%), фибрилляции предсердий (11%), АВ блокады I-III степени (9%), пароксизмальной желудочковой тахикардии (7%) и фибрилляции желудочков (4%). Сочетанные нарушения ритма развились у 19 (25%) больных. Лечение аритмий осуществлялось по тем же принципам, как и аналогичные нарушения ритма и проводимости, не связанные с реперфузией.

Для оценки характера иммунологических нарушений у обследованных больных они были разделены на 2 группы в зависимости от времени до начала тромболитизиса. Первую группу составили 23 больных, у которых тромболитическая терапия была начата в первые 90 мин от начала болевого приступа. Вторую группу составили 41 больной, у которых она проводилась до 3-х часов от начала болевого приступа.

Как показали результаты исследования, у обеих групп больных с ОИМ с зубцом Q в первые сутки за-

Таблица 1
Выраженность изменений показателей ИЛ-1 β в зависимости от времени начала тромболитической терапии

Время от начала тромболитической терапии	Уровень ИЛ-1 β (медиана и интерквартильный размах), пкг/мл			P ₁₋₂	P ₁₋₃
	1 Исходно	2 Через 7 суток	3 Через 14 суток		
До 90 минут	165 (95-198)	86 (50-118)	81 (43-106)	0,041	0,001
До 3-х часов	217 (102-298)	270 (196-298)	246 (201-194)	НД	НД

болевания отмечалось значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 (табл. 1). На 7-е сутки заболевания у больных 1-й группы отмечено значительное снижение медианы ИЛ-1 β ($p=0,041$) в 1,9 раза в сравнении с исходным уровнем, которое продолжилось и на 14-е сутки до 2 раз ($p=0,001$).

В литературе имеются данные о том, что высокий уровень цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови является значимым и независимым предиктором развития инфаркта миокарда, а максимальное увеличение их концентраций связывают с летальным исходом [9]. Выявленное в нашем исследовании положительное влияние раннего применения тромболитической терапии на снижение показателей ИЛ-1 β и ИЛ-6 позволяет сделать заключение о том, что тромболитическая терапия оказывает также и противовоспалительный эффект у больных с острым инфарктом миокарда и имеет четкий времязависимый эффект.

Выраженность изменений показателей ИЛ-6 в зависимости от времени начала тромболитической терапии

Время от начала тромболитической терапии	Уровень ИЛ-6 (медиана и интерквартильный размах), пкг/мл			P ₁₋₂	P ₁₋₃
	1 Исходно	2 Через 7 суток	3 Через 14 суток		
До 90 минут	23 (12-39)	29 (18-38)	16 (9-29)	НД	0,001
До 3-х часов	28 (16-37)	35 (19-36)	42 (28-49)	НД	НД

Что касается второй группы больных, то у них отмечалась противоположная тенденция к дальнейшему повышению медианы ИЛ-1 β на 7-е сутки до 1,2 раз, и лишь к 14-м суткам отмечалось некоторое снижение его медианы до уровня в 1,1 раз выше исходных. Анализируя изменения динамики ИЛ-6 (табл. 2) было отмечено, что у обеих групп также на 1-е сутки отмечалось увеличение его показателей, а на 7-е сутки был выявлен рост медианы данного цитокина в 1,2 раза выше исходных у больных обеих групп. На 14-е сутки было отмечено значимое снижение медианы ИЛ-6 у больных первой группы в 1,4 раза ($p < 0,001$), в то время как у больных второй группы продолжился рост медианы данного цитокина в 1,5 раза выше исходного уровня.

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q отмечается повышение активности системного воспаления, что отражается в увеличении концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6. Снижение содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6 свидетельствует об эффективности тромболитической терапии, что проявляется в подавлении системного воспаления. Динамическое определение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 на 1-е, 7-е и 14-е сутки у больных инфарктом миокарда с зубцом Q может быть применено в клинической практике в качестве дополнительного диагностического критерия, свидетельствующего об эффективности тромболитической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий В.В. Инфаркт миокарда // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. №9. – С.5-9.
2. Крыжановский В.А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда // Кардиология. – 2001. – Т. 41. № 6. – С.67-79.
3. Пархоменко А.Н., Соколов Ю.Н., Иркин О.И. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: новые возможности восстановления коронарной и тканевой перфузии // Сб. Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины. – Киев, 2003. – С.15-19.
4. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда // Сердце. – 2002. – №1. – С.9-12.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
6. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B., et al. Risk factor

analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. №6. – P.906-913.

7. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity // Nutr. Rev. – 2007. – Vol. 65. – P.253-259.

8. Srinivas G., Anversa P., Frishman W.H. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction // Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 17. №1. – P.1-9.

9. Turner N.A., Mughal P., Warburton R.S., et al. Mechanism of TNF α -induced IL-1 α , IL-1 β and IL-6 expression in human cardiac fibroblasts: Effects of statins and thiazolidinediones // Cardiovascular Research. – 2007. – №76. – P.81-90.

10. Van de Werff, Ardissino D., Betrin A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P.28-66.

Информация об авторах: 644010, г. Омск, ул. Масленникова, д. 21, кв. 11; e-mail: traschenko@bk.ru; Тращенко Андрей Сергеевич – ассистент, Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор кафедры.

© ШАРОЙКО В.В., ЧУРКИН В.А., КЕРШЕНГОЛЬЦ Б.М. – 2010

ГЛЮКОЗОСТИМУЛИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА В В-КЛЕТКАХ ПРИ УСИЛЕНИИ ГЛИКОЛИЗА И ПОДАВЛЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА

В.В. Шаройко, В.А. Чуркин, Б.М. Кершенгольц
(Институт биологических проблем криолитозоны ЯНЦ СО РАН, Якутск,
директор – к.б.н., доц. П.А. Ремигайло)

Резюме. Молекулярные механизмы, лежащие в основе глюкозостимулированной секреции в панкреатических β -клетках, до конца не выяснены. С целью обнаружения метаболических нарушений, ослабляющих глюкозостимулированную секрецию инсулина, мы провели сравнительный анализ клональных β -клеток линии INS-1 – глюкозочувствительных (832/13) и глюкозонечувствительных (832/2). Были измерены следующие параметры: глюкозостимулированная секреция инсулина, скорость утилизации глюкозы (т.е. гликолиз), скорость клеточного дыхания, отражающая активность электронно-транспортной цепи, скорость митохондриальной продукции АТФ, активность комплексов I, III и IV электронно-транспортной цепи. Было установлено, что сопряженная метаболическая регуляция, усиливающая митохондриальный метаболизм и ограничивающая гликолиз в β -клетках 832/13, требуется для стабильной глюкозозависимой секреции инсулина β -клетки. β -клеточные линии 832/13 и 832/2 могут быть также информативной моделью для изучения метаболических нарушений, развивающихся при СД2.