

ИММУНОЛОГИЯ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Базарный В.В., Шилко Ю.В., Тихонина Е.А.,
Бердогова О.В., Левчик Н.К.

Уральская государственная медицинская академия,
Свердловская областная клиническая больница
№ 1, Екатеринбург, Россия

В последние годы разными авторами получены данные об участии нейтрофильных гранулоцитов в патогенетических механизмах формирования сердечно-сосудистой патологии, в том числе – при инфаркте миокарда. Однако клинической оценки эта важная информация в полной мере не получила, что и определило актуальность данного исследования.

Цель работы – оценить функционально-метаболический статус нейтрофилов периферической крови при ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовано 70 практически здоровых доноров, 14 пациентов со стабильной стенокардией вне приступа и 13 больных с острым коронарным синдромом до начала медикаментозной терапии. Для верификации диагноза наряду с клинико-инструментальными данными использовали лабораторные маркеры повреждения миокарда – АСТ, ЛДГ, КФК, которые определяли оптимизированными кинетическими методами, а также тропонин (полуколичественный иммунохроматографический метод). Функционально-метаболическое состояние нейтрофилов оценивали по активности миелопероксидазы (МП) и уровня лизосомальных катионных неферментных белков (ЛКБ), которые определяли стандартными цитохимическими методами. Результат реакции выражали средним цитохимическим коэффициентом (СЦК). Данные обработаны с использованием пакета программ Statistica.

Результаты. При ИБС нами выявлено нарушение метаболической активности нейтрофилов, которые зависели от клинической формы заболевания. Так, при стабиль-

ной стенокардии значительно повышалась активность миелопероксидазы (на 64%), а при остром коронарном синдроме отмечались увеличение СЦК МП и тенденция к снижению уровня ЛКБ ($p < 0,05$). Предположение о связи показателей функционального состояния нейтрофилов с ИБС подтверждалось и проведенным корреляционным анализом между изучаемыми показателями нейтрофилов и традиционными маркерами повреждения миокарда. При стабильной стенокардии (при отсутствии объективных признаков повреждения миокарда) была установлена связь между МП и КФК ($r=0,73$), а также в паре признаков ЛКТ-АСТ ($r=0,82$). При ОКС характер корреляционных связей существенно менялся. По степени выраженности корреляции выделялась пара признаков МП-тропонин ($r=0,85$).

Таким образом, нами подтверждено наличие связи между функциональным состоянием системы нейтрофильных гранулоцитов и поражением сердечной мышцы при ИБС. Миелопероксидаза является относительно чувствительным маркером данной патологии вне зависимости от стадии (активности) процесса, в то время как значимые изменения лизосомально-катионного теста обнаруживаются только при остром коронарном синдроме.

РЕАКЦИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА НЕКОТОРЫЕ ВИДЫ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Нохрин С.П.,
Яковлев С.В., Крецер И.В., Кузнецова Л.А.,
Джурко Б.И., Сорока В.В., Кузнецов С.И.

ГУНИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия;

ФГУП НИИ промышленной и морской медицины,
Санкт-Петербург, Россия

Цитокиновая сеть – это уникальная система межклеточных коммуникаций, которая занимает весь многоуровневый пространственно-временной диапазон гуморально-клеточных взаимодействий в организме от аутокринного до эндокринного. Универсальность цитокиновой сети обеспечивает ряд характеристик ее компонентов, к которым можно отнести индуцибельность цитокинов, локальность их функционирования в условиях физиологической нормы, избыточность продукции, а также взаимосвязанность и взаимодействие цитокинов. Возникновение какой-либо патологии вносит определенный дисбаланс в функционирование цитокиновой сети, который должен быть ликвидирован при проведении лечебных мероприятий, чтобы обеспечить излечение болезни, поскольку цитокины являются не только маркерами, но и регуляторами развития и разрешения патологических процессов.

Цель данного исследования состояла в анализе некоторых компонентов цитокиновой сети у больных с крити-

Группы	МП	ЛКТ
Контроль	1,40±0,04	1,81±0,02
Стабильная стенокардия	2,30±0,17*	1,78±0,18
ОКС	1,87±0,21*	1,51±0,13*
Корреляция		
с маркерами повреждения миокарда		
Группы	МП	ЛКТ
Стабильная стенокардия		
АСТ	0,31	0,82
ЛДГ	0,46	0,72
КФК	0,73	0,44
ОКС		
АСТ	0,55	0,10
ЛДГ	0,29	0,21
КФК	0,42	0,03
Тропонин	0,85	

ческой ишемией нижних конечностей, которым на фоне стандартной вазотропной терапии применяли метод целевой малообъемной гемоперфузии (ЦМОГ), малообъемный лейкоферез (ЛФ) артериальной крови пораженной конечности (лейкофильтры фирмы Pall, Англия), а также использовали в/в введение суспензии перфторана. Данные лечебные мероприятия проводили курсами: 3-4 процедуры через 2-4 дня. Для регистрации состояния цитокиновой сети кровь из локтевой вены забирали до начала лечения и спустя 1-2 суток после завершения последней процедуры. С помощью ИФА оценивали ряд провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IFN γ) и провоспалительный цитокин IL-10. Концентрацию цитокинов определяли в сыворотке крови, а также в клеточной культуре крови в спонтанном и индуцированном режимах.

Критическая ишемия нижних конечностей отражается на состоянии цитокиновой сети больных. В сыворотке крови концентрации некоторых цитокинов находятся в пределах нормы (IL-1 β , IL-10), TNF α имеет небольшое превышение, а уровень IFN γ в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Спонтанная продукция цитокинов в клеточной культуре превышает нормальные значения в 2-12 раз для разных цитокинов, при этом индуцированный уровень цитокинов укладывается в нормальный диапазон, причем ближе к нижней его границе. На этом фоне состояния цитокиновой сети были проведены лечебные мероприятия по улучшению гемоциркуляции в конечности и снижению уровня ишемизации тканей. Введение перфторана повысило концентрацию IL-1 β в сыворотке в 1,5 раза, IFN γ - в 1,1 раза. Уровни сывороточного TNF α и IL-10 остались без изменений. Понижилась спонтанная продукция всех цитокинов в культуре за исключением IL-10 (его уровень возрос в 1,25 раза). Аналогичным образом вела себя индуцированная продукция цитокинов в культуре. Влияние эфферентных методов (ЦМОГ и ЛФ) на поведение цитокиновой сети практически однотипно с небольшими отклонениями. После курса лечения идет снижение в сыворотке уровня всех провоспалительных цитокинов, кроме TNF α , концентрация которого немного повысилась с $67,1 \pm 4,53$ до $72,5 \pm 3,57$ нг/мл. Сывороточный уровень противовоспалительного цитокина IL-10 повышается при обеих процедурах, причем если при ЛФ он повышается только в 1,24 раза, тот при ЦМОГ в 2,06 раза. Концентрации цитокинов в культуральной жидкости снижаются как в спонтанном, так и в индуцированном режимах для провоспалительных молекул (исключение – повышение индуцированного IFN γ в 1,04 раза) и повышение уровня IL-10 (исключение – понижение спонтанного IL-10 при ЦМОГ в 1,28 раза).

Таким образом, проведенные лечебные мероприятия влияют на состояние цитокиновой сети больных с критической ишемией, стремясь привести показатели ее компонентов к уровню физиологических значений. Можно расценить действие проведенной терапии как противовоспалительное. С одной стороны, прослеживается ярко выраженная тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов (как в сыворотке, так и на уровне реальных и потенциальных возможностей клеток крови), с другой – запускаются механизмы возрастания противовоспалительного компонента цитокиновой сети. В исследованных лечебных мероприятиях усиление описанных эффектов возрастает в следующем ряду: интерферон < ЛФ < ЦМОГ.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ ОБСТРУКЦИИ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ АУТОАНТИТЕЛ К ОКИСЛЕННЫМ ЛИПОПРОТЕИДАМ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Титков А.Ю., Васина Л.В., Нерус А.Ю.

Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, кафедра кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова;

Центральная медико-санитарная часть № 122 МЗСР РФ, Клиническая больница им. Л.Г.Соколова, Санкт-Петербург, Россия

Значительное место в патогенезе атеросклероза отводится в настоящее время изменениям иммунитета, связанным с выработкой аутоантител к окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). Стимуляция аутоиммунных реакций окисленными ЛПНП рассматривается в качестве важного фактора локального воспаления, инициирующего развитие патологического процесса и участвующего в дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Цель. Изучение взаимосвязи между уровнем антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (анти-окЛПНП) и степенью прогрессирования атеросклероза, а также влияния на эти показатели антиатерогенной терапии.

Материалы и методы. Обследованы 167 больных ИБС и 14 здоровых доноров в качестве группы сравнения. Уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови определяли при помощи реагентов фирмы BIOCON (Германия). Расчет содержания ХС-ЛПНП осуществляли по формуле М.Friedwald. Титр анти-окЛПНП в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "IMMCO Diagnostics" (США). Результаты выражали в условных ферментативных единицах Е/мл. В качестве интегрального показателя степени коронарной обструкции рассчитывался обструкционный индекс (ОИ). При медико-социальной экспертизе больных пожилого возраста с ИБС, перенесших операции по реваскуляризации миокарда учитывали: степень ограничения жизнедеятельности, группу инвалидности, трудоспособность до операции и через шесть месяцев после. В качестве антиатерогенного препарата использовали аторвастатин в дозе 10 мг в сутки. Показатели липидного спектра сыворотки крови оценивались до начала терапии и через месяц лечения.

Результаты. У всех пациентов наблюдалась дислипидемия различной степени – от умеренной до серьезной.

Уровень анти-окЛПНП у больных ИБС превышал таковой в группе сравнения более чем в 2 раза ($14,29 \pm 2,04$ Е/мл и $6,53 \pm 2,2$ Е/мл соответственно, $p < 0,05$). У больных ИБС старше 50 лет уровень анти-окЛПНП был достоверно выше, чем у более молодых пациентов.

При определении степени поражения коронарного русла для решения вопроса о необходимости и возможности оперативного лечения с помощью селективной коронарографии обнаружено, что у пациентов пожилого возраста преобладает многососудистое поражение с более высоким ОИ. Выявлена также высокодостоверная положительная корреляция между ОИ и уровнем анти-окЛПНП ($R = 0,6134$; $SD = 7,061$; $p = 0,007$).

Проводившаяся терапия аторвастатином оказалась эффективной у всех пациентов: отмечено достоверное сни-

жение уровня ХС ($7,95 \pm 0,33$ ммоль/л до $5,57 \pm 0,27$ ммоль/л, $p < 0,0001$) и ХС-ЛПНП ($5,59 \pm 0,32$ ммоль/л до $3,49 \pm 0,29$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень ТГ снизился с $2,85 \pm 0,29$ ммоль/л до $1,93 \pm 0,20$ ($p < 0,05$), на 11% повысилось содержание ХС липопротеидов высокой плотности. При оценке изменений титра АТ к окЛПНП с использованием критерия Уилкоксона продемонстрировало достоверное снижение титра анти окЛПНП ($W=91$, $p < 0,05$).

Выводы: уровень анти-окЛПНП достоверно выше у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. У больных ИБС старше 50 лет уровень анти-окЛПНП значительно превышает таковой у более молодых пациентов. Уровень анти-окЛПНП у больных ИБС связан со степенью коронарной обструкции прямой корреляционной зависимостью и является одним из показателей выраженности атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Гиполипидемический эффект аторвастатина сопровождается достоверным снижением уровня антител к модифицированным ЛПНП, что свидетельствует о плейотропности его антиатерогенного действия.

ИССЛЕДОВАНИЕ ХЕМОКИНОВ И РЕЦЕПТОРОВ К НИМ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Долгих С.В., Сысоев К.А., Жирехина О.В., Давыденко В.В., Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.И.П.Павлова;

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Целью настоящей работы явилось изучение мРНК хемокиновых рецепторов и хемокинов как звена иммунной системы при инфекционном эндокардите с деструкцией клапанов сердца.

Хемокины (хемотоксические цитокины СС, СХС (IL-8), СХЗС, С) – это отдельная группа цитокинов, обеспечивающая активацию процессов миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток. Воспаление, как типовой патологический процесс, в створке сердечного клапана развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1 β , TNF- α , IL-6, хемокины и некоторые другие цитокины. Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они повышают экспрессию адгезивных молекул. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для восстановления целостности ткани. Таким образом, на местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежден-

ной структуры тканей. Если продукция цитокинов значительно увеличивается, и они попадают в кровоток, то развивается системная реакция организма.

Материалы и методы. Исследовались клапаны сердца методом ПЦР для оценки наличия мРНК хемокинов и рецепторов к ним с использованием праймеров хемокинов (MIP-1 β , IL-8, RANTES, эотаксин, эотаксин 2, MCP-1) и рецепторов хемокинов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR1). Объектом исследования был материал 34 послеоперационных аутопсий, полученных от мужчин (20 клапанов) и женщины (14 клапанов), больных инфекционным эндокардитом. Выделение материала для обследования проводилось ультразвуком использованием стандартного набора для выделения ДНК, с последующей постановкой ПЦР.

В результате проведенного исследования установлено, что при инфекционном эндокардите в клапане увеличивается экспрессия мРНК MIP-1 β , IL-8, RANTES, эотаксина, эотаксина 2, а также экспрессия мРНК рецепторов к ним, что, вероятно, свидетельствует о дифференцировке Th0 больше в сторону Th2, чем Th1, которые, вне всякого сомнения, также присутствуют при воспалительном процессе в эндокарде. Учитывая повышение Th2, можно говорить о внеклеточном возбудителе инфекционного эндокардита. Возникает вопрос о вкладе самих цитокинов в процесс разрушения клапанов. Известно, что многие цитокины воздействуют на соединительную ткань в эндокарде, приводя к изменению ее свойств. Будет ли способствовать снижению уровня цитокинов и клеток иммунной системы, привлекаемых в очаг воспаления хемокинами, уменьшению деструкции клапанов сердца покажут дальнейшие исследования, которые продолжаются в этом направлении. Перспективен в постановке вопрос о необходимости добавления в терапию препаратов, влияющих на звенья иммунной системы.

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Долгушина А.И.

Государственная медицинская академия, Челябинск, Россия

В настоящее время активно изучаются вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения атеросклеротического поражения сосудов, питающих органы пищеварения. Особенности патогенеза, тактика консервативного лечения хронической абдоминальной ишемической болезни (ХАИБ) изучены недостаточно. Согласно современным представлениям об атеросклерозе как о хронически протекающем в стенках сосудов воспалении, особый интерес представляет изучение взаимосвязи состояния липидтранспортной системы, иммунной системы и вариантов клинического течения ХАИБ.

Материалы и методы. Проведено обследование 25 больных, страдающих ХАИБ. Средний возраст пациентов составил $72,5 \pm 5,01$ лет. Обследовано 13 мужчин и 12 женщин. 20 больных страдали ИБС, у 5 мужчин выявлено атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, у 16 – церебральный атеросклероз. Все пациенты страдали гипертонической болезнью. Проведено клиническое, лабораторное, инструментальное исследование. Биохимическое исследование включало анализ липидного спектра крови. У пациентов изучено содержание CD3,

CD4, CD8, CD10, CD11b, CD16, CD20, CD25, CD34, CD56, CD95, HLA-DR лимфоцитов, количество и функциональная активность нейтрофилов и моноцитов, Ig A, M, E, G, циркулирующие иммунные комплексы, компоненты комплемента. При ультразвуковом исследовании брюшной аорты выявлены признаки ее атеросклеротических изменений. Допплерографическая оценка показателей гемодинамики артериального русла включала измерение максимальной линейной скорости кровотока, минимальной линейной скорости кровотока, средней скорости кровотока в брюшной аорте, чревном стволе, верхней брыжеечной артерии.

Результаты. Изучение клинических проявлений у больных ХАИБ показало, что наиболее часто встречается абдоминальный болевой синдром – у 100 % обследованных. Второе место по частоте занимает дисфункция кишечника – у 24 пациентов. Прогрессирующее похудание отметили 10 пациентов. Анализ течения ХАИБ показал, что у 8 пациентов были эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, у 7 – признаки ишемической панкреатопатии, и 10 пациентов – ишемическое поражение кишечника.

У всех пациентов выявлены нарушения липидного спектра крови. У большинства пациентов повышено содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности. Не обнаружено четкой корреляционной зависимости между выраженностью атерогенного сдвига и особенностями течения ХАИБ. При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови установлено снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD4, CD95 и HLA-DR клеток у пациентов с различным течением ХАИБ. Достоверных изменений показателей гуморального звена иммунной системы у пациентов с ХАИБ не установлено. Количество нейтрофилов и моноцитов достоверно не изменялось, однако наблюдалось снижение активности фагоцитоза нейтрофилов, повышение спонтанной и снижение индуцированной НСТ-реакции нейтрофилов. Наиболее заметны эти изменения у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и ишемическими энтероколитами.

Выводы: 1. Наиболее частыми проявлениями ХАИБ являются поражение кишечника, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны и панкреатопатии.

2. Нарушения липидного спектра крови и показателей иммунной системы присутствуют у пациентов с различным течением ХАИБ.

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Елисеева И.П., Долгих Т.И., Фирстова Л.П., Колбина М.В., Долгих С.В., Елисеева Л.Н.

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

Введение. В последние годы в литературе появились данные о лептине, так называемом «гормоне аппетита». Лептин синтезируется клетками жировой ткани и по механизму отрицательной обратной связи ингибирует синтез гипоталамического нейропептида-Y, стимулирующего аппетит. Рецепторы к лептину выявлены в периферических тканях и органах. Уровень лептина в крови отражает не только количество накопленного жира, но также

нарушения энергетического обмена: при голодании он снижается, при переедании – повышается. На количество вырабатываемого лептина влияет множество факторов. На сегодняшний день установлено, что некоторые цитокины – фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), также синтезируемые адипоцитами, снижают уровень лептина.

Цель и задачи: изучить содержание лептина и IL-6 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Материалы и методы: В исследование включены 50 пациентов мужского пола в возрасте от 41 до 65 лет (средний возраст $52,86 \pm 6,3$ лет). Все пациенты были разделены на II группы. В I группу вошли 22 пациента с ИБС (стабильная стенокардия напряжения), (диагноз подтверждался типичной клинической картиной заболевания, результатами суточного мониторирования ЭКГ и пробой с дозированной физической нагрузкой). II группу составили 28 пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа (диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливался на основе клинических проявлений болезни и данных лабораторных исследований – уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина). Кроме того, в крови пациентов определялись концентрация лактата и пирувата. У всех пациентов выявлены различные комбинации общепринятых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У большинства больных имели место артериальная гипертензия и дислипидемия. Более половины больных курили на протяжении многих лет. У 65% пациентов была отягощена наследственность по ИБС, у 26% – по СД 2. С целью количественной оценки выраженности ожирения был использован индекс массы тела (ИМТ).

Контрольную группу составили 28 здоровых лиц. **Материалом исследования** служила сыворотка крови. Содержание хемокина IL-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), а лептина на тест-системах «Diagnostics System Laboratories» (США). Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты. Исследование показало, что и в I и во II группах уровень хемокина IL-6 был одинаково повышен в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В I группе его уровень составил $62,65 \pm 5,2$ пг/мл, во II группе – $61,62 \pm 4,27$ пг/мл, в контрольной – $48,33 \pm 1,78$ пг/мл. Параллельно с повышением уровня IL-6 зарегистрировано и повышение уровня лептина в обеих группах. Его содержание в I группе составило $7,8 \pm 0,9$ нг/мл (в 2,5 раза выше, чем в контроле; $p < 0,001$). Во II группе уровень лептина составлял $10,13 \pm 1,1$ нг/мл, что в 3,4 раза выше по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Отмечалась положительная корреляция лептина и IL-6 в I группе ($r = 0,36$) и отрицательная во II группе ($r = -0,14$). У всех обследованных пациентов отмечалось повышение массы тела. В I группе ИМТ составил $35,4 \pm 5,6$ кг/м², во II группе – $32,0 \pm 5,41$ кг/м². Наблюдалась положительная корреляция между показателями ИМТ и IL-6 во II группе ($r = 0,3$) и отрицательная в I группе ($r = -0,16$).

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии лептинорезистентности у пациентов с повышенной массой тела, что обуславливает продолжение научных исследований данной патологии.

Н-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ НАТРИЙ УРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН (NT-proBNP) В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ

Казаков С.П., Кушлинский Н.Е

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко МО РФ, Москва, Россия; Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия

Введение. Одной из множества причин нарушения мозгового кровообращения (ишемического инсульта) у пациентов пожилого возраста является нарушение ритма сердца, как правило, мерцательная аритмия. Использование возможности лабораторной диагностики уровня NT-proBNP у таких пациентов в целях оценки степени сердечной недостаточности и его мониторинга в процессе терапии является нерешенной задачей, которая может быть выполнена при возможности диагностики NT-proBNP в лабораторных подразделениях.

Цель. Оценка уровней NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с нарушением ритма сердца, осложнившихся ишемическим инсультом, в первые часы после нарушения мозгового кровообращения и в динамике, а также у лиц, перенесших повторный ишемический инсульт.

Материалы и методы. Проводили исследования уровня NT-proBNP у больных с мерцательной аритмией, у которых в дальнейшем развивался инсульт, а также у больных после первичного перенесенного инсульта, всего 53 пациента. Уровень NT-proBNP определяли на аппарате Elecsys-2010 (Хитачи, Япония) с использованием наборов по количественному определению концентрации NT-proBNP в сыворотке (плазме) крови фирмы (Рош, Швейцария).

Результаты. Результаты исследования показали, что в случаях, если уровень NT-proBNP был в пределах 275-500 нг/мл риск развития инсульта был минимален и обязательно требовал проведения коррекции сердечной недостаточности. А в то же время в случаях, если уровень NT-proBNP был выше 500 нг/мл и продолжал нарастать то риск развития инсульта (как первичного, так и повторного) был очень высоким и комплексная терапия сердечной недостаточности была необходима. Высокая концентрация NT-proBNP в сыворотке (плазме) крови таких пациентов свидетельствовало о неэффективной терапии патологии сердца и требовало активного привлечения специалистов кардиологического профиля. Снижение уровня NT-proBNP у пациентов до 50-150 нг/мл свидетельствовало о эффективности проводимой терапии и минимизировало риск развития повторного инсульта.

Заключение. Таким образом, определение концентрации NT-proBNP в сыворотке (плазме) крови у пациентов с мерцательной аритмией может снизить риск развития первичного ишемического инсульта и осуществлять эффективный мониторинг терапии сердечной недостаточности для предотвращения развития повторного инсульта у пациентов, уже перенесших данную патологию.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО РЯДА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Казанцева М.О., Логачева И.В.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Цель: Изучение изменения показателей цитокинового ряда на фоне терапии аторвастатином у больных прогрессирующей стенокардией.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 34 больных нестабильной стенокардией - НС (56,3±4,2 лет), которые в течение 3 месяцев получали аторвастатин в дозе 10 мг (Аторис, «KRKA») на фоне стандартной терапии ИБС. Группой сравнения служили 10 здоровых лиц (45,3±8,2 лет).

Всем обследованным определялось содержание TNFα, IFNγ, IL-1 PA (рецепторный антагонист) и IL-4 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica v.6.0.

Результаты. У здоровых показатели цитокинового профиля составили: TNFα - 0 пг/мл, IFNγ - 5,4±1,6 пг/мл, IL-1 PA - 95,2±12,3 пг/мл и IL-4 - 1,4±0,7 пг/мл.

На фоне лечения аторвастатином у больных прогрессирующей стенокардией отмечено достоверное снижение провоспалительных цитокинов: уровень IFNγ до лечения составил 64,5±8,2 пг/мл, после лечения 10,1±3,1 пг/мл (p<0,05), TNFα до и после лечения составлял соответственно 4,5±1,3 пг/мл и 1,63±0,8 пг/мл (p<0,05); уровень IL-1 PA уменьшился недостоверно с 674,4±143,1 пг/мл до 461,8±130,3 пг/мл. Средний уровень противовоспалительного цитокина IL-4 практически не изменился.

Заключение: Проведенное исследование подтвердило изменение цитокинового профиля у больных прогрессирующей стенокардией в сторону повышения уровня TNFα, IFNγ, IL-1 PA. Установлено выраженное влияние аторвастатина в плане снижения провоспалительных цитокинов, что указывает на способность аторвастатина снижать активность иммунного воспаления.

ФЕНОМЕН АНТИТЕЛОПОСРЕДОВАННОГО ПРОТЕОЛИЗА ПРИ АУТОИММУННОМ МИОКАРДИТЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГИДРОЛИЗА КАРДИОМИОЗИНА

Калинина Е.В.^{2,5}, Воробьев И.И.⁴, Шогенов З.С.^{2,5}, Пономаренко Н.А.⁴, Мальцев К.А.^{2,5}, Земцова М.А.¹, Дурова О.М.³, Палеев Ф.Н.³, Кекенадзе Н.Н.^{2,5}, Габибов А.Г.⁴, Сучков С.В.^{1,3}

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия;

⁴Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

⁵Городская клиническая больница №81, Москва, Россия

Актуальность. У больных с аутоиммунным миокардитом (АМ) способность аутоантител (аутоАТ) осуществлять каталитическую деградацию патогенетически

значимых аутоантигенов (аутоАГ) практически не изучена.

Цель работы - изучение у больных с АМ и мышей аутоиммунных линий каталитических аутоАТ (абзимов), осуществляющих специфическую деградацию кардиомиозина (КМ), и оценка значимости выявленных феноменов для патогенеза АМ в клинике и эксперименте.

Материалы и методы. Сыворотки крови 98 больных с различными вариантами течения АМ и 40 клинически здоровых доноров (ЗД) получены из МОНИКИ и ГКБ №81 г. Москвы. Первую группу (со злокачественным течением/ЗАМ) составили 40 больных; вторую - 23 больных с доброкачественным течением (ДАМ); третью - 36 больных с миокардиодистрофией (МКС). В качестве модельных животных использовали мышей со спонтанными (линии NZB/NZW F₁ и MRL) и индуцированными (линия SJL) формами аутоиммунной патологии, а также мышей контрольной линии BALB/c. Определение сывороточных титров анти-КМ аутоАТ осуществляли методом ИФА; получение КМ-связывающих аутоАТ - методом аффинной хроматографии. Определение неспецифической протеолитической активности в препаратах АТ проводили с помощью флуоресцентного метода с ФИТЦ-БСА в качестве субстрата для протеолиза; для определения КМ-специфической протеолитической активности фракции анти-КМ АТ после инкубации с КМ подвергали электрофорезу в ПААГ.

Результаты. У мышей аутоиммунных линий SJL и NZB/NZW повышенные титры сывороточных аутоАТ коррелировали с высокой неспецифической (анти-БСА) и специфической (анти-КМ) протеолитической активностью. АутоАТ из сывороток 64 из 98 больных (65,3%) обладали как неспецифической, так и специфической протеолитической активностью.

Специфическая активность варьировала в зависимости от формы заболевания. При ЗАМ отмечен наибольший рост как неспецифической, так и специфической протеолитической активности, что в 94% случаев коррелировало с высоким содержанием анти-КМ аутоАТ.

При ДАМ, однако, высокое содержание анти-КМ аутоАТ лишь в 36% случаев сочеталось с повышением их протеолитической активности. Таким образом, для больных с АМ, в первую очередь, с ЗАМ, имеющих высокие цифры анти-КМ аутоАТ, характерным является максимальная АТ-опосредованная протеолитическая активность, проявляющая ассоциативность с соответствующими аутоАТ.

При МКС в 82% случаев АТ-опосредованная протеолитическая активность отсутствовала. В 18% случаев, несмотря на средненормальный уровень анти-КМ аутоАТ, отмечена повышенная протеолитическая активность АТ. Появление при МКС анти-КМ протабзимов может указывать на обострение заболевания, о чем косвенно свидетельствует рост сывороточных аутоАТ IgM-изотипа. Не исключен факт активации аутоиммунного процесса, в том числе, с участием механизмов АТ-опосредованной цитотоксичности, которые занимают весомое место в общей схеме патогенеза АМ и МКС. Феномен катализа с участием антимиокардиальных аутоАТ является важным критериальным признаком активации процессов деградации миокарда при хронически-рецидивирующем АМ с переходом последнего в МКС.

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СПЕКТР ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ МИОКАРДИТОМ

Кекенадзе Н.Н.^{1,6,7}, Шогенов З.С.^{1,6,7}, Калинина Е.В.^{1,6}, Пронина О.А.², Пинегин Б.В.⁴, Земцова М.А.³, Джанашия П.Х.^{1,6,7}, Elbeik T.⁵, Палеев Ф.Н.², Мальцев К.А.^{1,6}, Гнучев Н.В.⁸, Сучков С.В.^{2,3}

¹РГМУ, Москва, Россия;

²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

³ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

⁴ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия;

⁵Laboratory of Clinical Microbiology, University of San-Francisco Medical School, S.-F., CA, USA;

⁶Городская клиническая больница №81, Москва, Россия;

⁷Национальный медико-хирургический центр МЗ РФ, Москва, Россия;

⁸Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

Миокардит часто выступает в роли предвестника сердечной недостаточности (СН) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с формированием в итоге локализованного аутоиммунного синдрома.

Целью работы являлось сравнительное исследование наиболее значимых параметров субпопуляционной клеточной архитектуры периферической крови у больных с различными вариантами течения АМ и МКС и оценка их патогенетической и клинической значимости в практике.

Материалы и методы. Нами было обследовано 99 больных с различными вариантами течения АМ и МКС и 40 клинически здоровых доноров (ЗД). При диагностике миокардитов использовали классификацию Н.Р. Палеева с соавт. (2002) и рекомендации NYHA.

Результаты. У большинства пациентов (40,4%) выявлено злокачественное течение заболевания (ЗАМ) с выраженной декомпенсацией сердечной деятельности. При доброкачественном течении АМ (ДАМ 23,3%) СН была менее выражена. При ЗАМ отмечалось увеличение индексов активации Т/В-лимфоцитов, рост экспрессии активационных маркеров на клетках обеих линий дифференцировки, формирование диспропорций в составе иммунорегуляторных субпопуляций с одновременным возрастанием роли ДК, значительное уменьшение интенсивности апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов. Мы обнаружили прямую корреляцию между степенью агрессивности заболевания в случае ЗАМ и прогрессирования МКС, с одной стороны, и динамикой клеток с фенотипом CD44⁺, определяющих характер межклеточных контактов в зоне воспалительного очага, с другой. При ДАМ такая корреляция отсутствует. Весьма интересны прямые взаимосвязи между активностью и степенью агрессивности АМ, с одной стороны, и динамикой клеток с активационным фенотипом CD21⁺ - если при ДАМ отмечается едва видимый рост численности указанной субпопуляции, то в группе с ЗАМ такая корреляция приобретает выраженный характер. У больных с МКС ассоциативность такого рода отсутствовала. Можно, таким образом, полагать, что экспрессируемый на ДК и В-лимфоцитах CD21⁺-маркер, являющийся рецептором для комплемента, приобретает ключевое значение для активации В-клеток и индукции

механизмов комплементзависимой АТ-опосредованной цитотоксичности, в первую очередь, при прогрессировании АМ, что и наблюдается при ЗАМ. При ДАМ выраженных признаков иммунопатологии не обнаружено, и в связи с этим данную группу можно рассматривать как самостоятельный вариант течения АМ, требующий индивидуального подхода к разработке патогенетически обоснованных, но иных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Заключение. Вышеприведенные данные создают объективные предпосылки для развития новых методов иммунодиагностики АМ и его последствий. Изучение экспрессии активационных маркеров на клетках периферической крови имеет значительные преимущества по сравнению с изучением эндокардиальных биоптатов, оснащая врача общей практики в сущности неинвазивным методом иммунодиагностики, позволяющим осуществлять мониторинг за состоянием иммунной системы пациента и проводить обоснованный подбор терапии.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Кованько Г.Н., Кириллов Д.А., Арьев А.Л., Смолянинов А.Б.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра геронтологии и гериатрии;

Центр клеточной и генной терапии, «Криоцентр Санкт-Петербург», Покровский банк стволовых клеток

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) является частым проявлением такого распространенного заболевания как ишемическая болезнь сердца и одной из наиболее частых причин смерти в развитых странах. В процессе развития ИМ происходят изменения иммунной системы, связанные с развитием некроза и последующего асептического воспаления в перинфарктной области и оказывающие возможное влияние на исход заболевания.

Цель исследования. Изучение иммунного статуса больных ИМ старших возрастных групп (в возрасте от 60 лет).

Материалы и методы. Нами было проведено обследование 25 больных ИМ в возрасте 75,1±7,3 лет. У всех больных был диагностирован Q-ИМ: у 16 больных с задней локализацией, у 9 – с локализацией в области передней стенки левого желудочка. В анамнезе у 14 больных отмечалась артериальная гипертензия, у 3 пациентов сахарный диабет II типа, среднетяжелого течения, компенсированный или субкомпенсированный. У больных было проведено исследование показателей клеточного иммунитета в первые сутки развития заболевания.

Основные результаты. У больных ИМ были выявлены изменения показателей состояния клеточного иммунитета: CD3⁺ (Т-лимфоциты) 74,3±3,2% (p<0,05); CD3⁺CD4⁺ (Т-лимфоциты хелперы/индукторы) 35,1±2,8% (p<0,05); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) 34,1±1,8% (p<0,001); CD4⁺CD8⁺ (незрелые Т-лимфоциты) 4,5±0,8% (p<0,05); индекс CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 1,21±0,02% (p<0,01); CD3-CD16⁺CD56⁺ (истинные NK - клетки) 11,8±1,7% (p<0,01); CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (Т-киллеры) 8,8±1,1% (p<0,01); CD19⁺ (В-лимфоциты) 14,2±1,1% (p<0,01); CD3⁺HLA-DR⁺ (активирован-

ные Т-лимфоциты) 18,3±2,2% (p<0,05); CD3-HLA-DR⁺ (активированные В-лимфоциты и NK-клетки) 20,1±1,9% (p<0,01); CD3⁺CD25⁺ (активированные Т-лимфоциты, α-цепь рецептора интерлейкина-2) 26,7±1,6% (p<0,01). Кроме того, при ИМ отмечалось увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов: так среднемолекулярные иммунные комплексы составили 152,3±5,4 ед. (p<0,01); а низкомолекулярные 375,4±15,9% (p<0,001).

Заключение. У больных Q-ИМ в первые сутки повышается содержание CD3⁺CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD4⁺CD8⁺ (незрелых Т-лимфоцитов), усиливается плотность экспрессии активационных маркеров CD3⁺HLA-DR, CD3⁺CD25⁺ на поверхности Т-лимфоцитов, что свидетельствует об избирательной активации отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов. У больных Q-ИМ отмечается нестабильность иммунологического фенотипа, возрастает плотность экспрессии маркера ранней активации CD3⁺CD25⁺ и поздней активации CD3-HLA-DR. Таким образом, при развитии Q-ИМ происходят изменения состояния иммунной системы, в частности, клеточного иммунитета. Дополнительные исследования необходимы для оценки значимости этих изменений в прогнозировании течения заболевания и возможности использования средств иммунокоррекции и цитокинов для оказания влияния на его прогноз.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Косаев Д.В., Гасанов И.А.¹

НИИ клинической медицины им.акад.М.А.Топчибаева;

¹Государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан

Введение. Изменение метаболических показателей лимфоцитов под влиянием гелий-неонового лазера у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) остается малоизученным.

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров метаболического статуса лимфоцитов (Л) – рибонуклеопротейдов (РНП), гликогена (Г) и АТФ-азы под влиянием внутривенного гелий-неонового лазерного облучения у больных ААНК с сопутствующим СД.

Материалы и методы. Метаболический статус Л изучен у 39 больных ААНК с сопутствующим СД. У всех больных была хроническая ишемия нижних конечностей III-IV степени по Фонтену-Покровскому. У 19 больных комплексное лечение проводилось применением внутривенной лазерной терапии (ВЛТ) (основная группа), у 20 больных ВЛТ не применялась. Группу сравнения составили 20 здоровых лиц. Параметры ВЛТ: длина волны – 0,632 мкм; мощность излучения в конце кварцевого световода – 5 мВт; экспозиция лазерного облучения – 30 мин при ежедневной ВЛТ; курс лечения – 10-12 сеансов. Периферическая кровь из локтевой вены исследована при поступлении больных в клинику и по завершении ВЛТ. РНП выявлены по Браше, Г по Мак-Манусу, АТФ-аза – по Вахштайну-Майзель; все методики были применены в прописях, адаптированных к образцам крови. Количество субстратов оценено цитофотометрически и визуально-

полуколичественно. Цифровые данные обработаны методами непараметрической статистики.

Результаты. У практически здоровых лиц РНП в Л периферической крови сосредоточены главным образом в ядре клеток, и градиент их оптической плотности убывает в следующем порядке: «крупный Л» «средний Л», а Г и АТФ-аза локализованы в цитоплазме и частично – по ходу клеточной оболочки (АТФ-аза). Градиент плотности Г уменьшается по вышеуказанному клеточному ряду.

У больных контрольной группы параметры метаболического статуса Л в динамике существенно не менялись. В отличие от здоровых лиц, РНП и Г распределены по ядру и цитоплазме Л неравномерно, показатели их оптической плотности крайне вариабельны в Л различных размеров. АТФ-аза ингибирована ($p < 0,02$), у части больных с критической ишемией полностью заблокирована в «малых» Л.

К завершению лечения у больных основной группы характер внутриклеточного распределения и цифровые показатели оптической плотности РНП и Г нормализованы и почти не отличаются от аналогичных у здоровых. Цитохимический потенциал АТФ-азы восстановлен на 89,7% в малых Л ($p < 0,05$). На 83,4% - в средних Л ($p < 0,02$) и на 64,3% - в крупных Л ($p < 0,02$ по сравнению с контролем). Однако полностью не восстановлен вектор убывания показателей оптической плотности РНП и Г по вышеуказанному клеточному ряду.

Заключение. Включение внутривенного гелий-неонового лазерного облучения в комплекс лечения больных ААНК с сопутствующим СД, по сравнению с контрольной группой больных, статистически достоверно улучшает показатели РНП, Г и АТФ-азы в лимфоцитах периферической крови.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD25 В КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Косаев Д.В., Гасанов И.А.¹

*НИИ клинической медицины
им.акад.М.А.Топчибашева;*

*¹Государственный медицинский университет,
Баку, Азербайджан*

Введение. Имеется сообщение о влиянии внутривенной лазерной терапии (ВЛТ) на экспрессию CD25 (фигурированного клеточного рецептора интерлейкина-2) клеточными элементами периферической крови у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК) (Косаев Д.В., Гасанов И.А., Абышов Н.С., 2004). Считаем актуальным изучение влияния ВЛТ на экспрессию CD25 клетками периферической крови у больных ААНК с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Цель - иммуногистохимическая оценка экспрессии CD25 клетками периферической крови у больных ААНК с сопутствующим СД при общепринятом лечении без ВЛТ и с таковой.

Материалы и методы. Исследования проводились у 29 больных ААНК с сопутствующим СД. Из них у 16 больных проводилось лечение с применением ВЛТ (основная группа), у 13 – общепринятое лечение (контрольная группа). Группу сравнения составили 10 здоровых лиц. У всех больных была III – IV степень хронической ише-

мии по Фонтену-Покровскому. ВЛТ проводилась аппаратом «АЛОК» после всестороннего клиничко-лабораторного исследования (длина волны – 0,632 мкм, мощность излучения в конце кварцевого световода – 5 мВт, экспозиция излучения – 30 мин при ежедневном облучении, число сеансов - 10-12). Исследованы образцы периферической крови из локтевой вены при обращении в клинику, в динамике и по завершении курса лечения. CD25 выявлен иммуногистохимически авидин-биотиновой реакцией с использованием мышиных моноклональных антител к CD25 человека (“Novocastra”) и универсального набора реагентов “Omni Tags”. Плотность иммуногистохимической-позитивного субстрата и количественные показатели определены цитофотометрически и визуально-полуколичественно. Цифровые данные обработаны методами непараметрической статистики.

Результаты. У здоровых лиц не выявлены CD25-позитивные эритроциты и тромбоциты, но выявлены единичные CD25-позитивные гранулярные лейкоциты, лимфоциты и моноциты. У больных ААНК с сопутствующим СД до лечения выявлено достоверное увеличение количества CD25⁺ моноцитов ($p < 0,01$), лимфоцитов ($p < 0,05$) и гранулярных лейкоцитов ($p < 0,01$). В периферической крови появляются CD25⁺ кровяные пластинки, тромболейкоцитарные агрегаты с резкой CD25-позитивностью, эритроциты со следами мембранной реакции на CD25.

У больных контрольной группы несколько нормализуются иммуногистохимические свойства эритроцитов и тромбоцитов, уменьшается частота CD25⁺ гранулярных лейкоцитов ($p < 0,05$), но не меняется учащенная экспрессия CD25 моноцитами и лимфоцитами ($p > 0,05$). Частота аномальных CD25-позитивных тромбо-лейкоцитарных агрегатов остается неизменной.

Включение ВЛТ в комплекс лечения полностью блокировало экспрессию CD25 в сегментоядерных лейкоцитах ($p < 0,001$), достоверно снижало частоту тромбо-лейкоцитарных агрегатов ($p < 0,05$) с аномально-высокой экспрессией указанного маркера, но экспрессия CD25 оставалась повышенной в лимфоцитах и моноцитах. Подобные изменения в клетках периферической крови у больных ААНК с сопутствующим СД можно объяснить стимуляцией цитодифференцировки в моноцитарном и лимфоцитарных рядах под воздействием лазерного облучения и его общим цитопротекторным эффектом.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

**Кратнов А.Е., Бородин А.Г., Углов Е.С.,
Шилова О.В., Румянцев М.И.**

*Государственная медицинская академия,
Ярославль, Россия*

Известно, что одним из механизмов, приводящих к нарушению функции эндотелия, как у больных ишемической болезнью сердца, так и сахарным диабетом, является окислительный стресс.

Цель. Оценить вклад окислительного стресса в развитие эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом (ОКС) при наличии сопутствующего сахарного диабета типа 2 (СД).

Материалы и методы. Обследованы 58 больных (средний возраст $62,5 \pm 10$ лет) острым коронарным син-

дромом, из которых 31 пациент был с нестабильной стенокардией и 27 – с инфарктом миокарда. У 28 пациентов ОКС при поступлении в стационар был диагностирован СД. Специальные методы исследования включали: тест восстановления нитросинего тетразолия с нейтрофилами (НСТ-тест), определение миелопероксидазы и глутатионредуктазы в нейтрофилах, уровня каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α , антигена фактора фон Виллебранда в крови. Конечными точками исследования считались: развитие стенокардии покоя IIIВ класса по Е. Braunwald, рецидива или нового инфаркта миокарда, наступление смерти больного в течение года наблюдения от момента поступления в стационар.

Результаты. При поступлении в стационар у пациентов ОКС и сопутствующим СД, по сравнению с пациентами без диабета, наблюдалась активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, стимулированных через С3-рецепторы ($123,1 \pm 14,5 > 108,8 \pm 29,8$ нмоль восст. НСТ; $p=0,008$), увеличение уровней СОД ($2,4 \pm 1,4 > 1,8 \pm 1$ SED; $p=0,04$) и антигена фактора фон Виллебранда ($3,1 \pm 1,3 > 2,6 \pm 1,1$ МЕ/мл; $p=0,08$) в сыворотке на фоне более высокого уровня глюкозы капиллярной крови ($7,2 \pm 2,9 > 4,1 \pm 0,8$ ммоль/л $p=0,000002$). Независимо от наличия СД у больных ОКС была выявлена корреляция между показателями стимулированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами и антигеном фактора фон Виллебранда ($r=0,35$; $p=0,01$), что отражает связь между праймированием кислородзависимого метаболизма нейтрофилов через С3-рецепторы и развитием эндотелиальной дисфункции у больных. За время наблюдения у больных ОКС наблюдалось 32 (55,1%) случая повторных коронарных событий, из них 22 (68,7%) – у больных с сопутствующим СД. У больных без повторных коронарных событий при наличии СД, по сравнению с подобной группой пациентов без диабета, при поступлении в стационар были достоверно выше показатели стимулированного НСТ-теста ($p=0,04$) и глюкозы капиллярной крови ($p=0,0005$), ниже уровень каталазы плазмы ($p=0,04$). Показатели больных с повторными коронарными событиями в зависимости от наличия или отсутствия СД при поступлении в стационар достоверно не различались. При этом у больных ОКС и СД с развившимися в течение года коронарными событиями, в отличие от пациентов с благоприятным исходом, наблюдались достоверно более высокие уровни антигена фактора фон Виллебранда ($3,3 \pm 1,2 > 2,1 \pm 1,1$ МЕ/мл; $p=0,03$) и МДА ($77,4 \pm 22,6 > 51,4 \pm 11$ мкмоль/л; $p=0,01$) в сыворотке крови. Между вышеуказанными показателями была выявлена корреляция ($r=0,44$; $p=0,02$). Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у данных пациентов была наиболее низкой и достоверно ниже контрольных значений ($31,1 \pm 23,5 < 81 \pm 107,4$ нмоль·л⁻¹·сек⁻¹; $p=0,01$). Уровень глюкозы капиллярной крови при поступлении в стационар у больных ОКС и СД не влиял на развитие неблагоприятного исхода.

Заключение. Наличие СД у больных ОКС сопровождается дальнейшей активацией окислительного стресса (праймированием нейтрофилов, снижением в них антиоксидантной защиты, увеличением содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов), которая ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА

Мякишев Е.В., Савченко А.А., Манчук В.Т.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Введение. Нарушения сердечного ритма у детей занимают ведущее место в структуре детской кардиологической заболеваемости. Большинство авторов отмечено, что сочетание нарушений сердечного ритма с органическим поражением свойственно скорее взрослым пациентам, а в детском возрасте аритмии возникают вследствие нарушений нейровегетативной и гуморальной регуляции. Лимфоциты, являясь структурной основой единой интеграционной системы организма, снабжены рецепторами ко всем гуморальным регуляторным веществам. Отвечая на поступающие импульсы изменением активности ферментов, морфофункциональные параметры лимфоцитов крови объективно отражают состояние нейрогуморальной регуляции организма, что позволяет использовать определение активности ферментов лимфоцитов периферической крови в качестве объекта исследования при нарушениях сердечного ритма у детей с отсутствием органического поражения сердца.

Цель. Изучить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, активность ФАД-, НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у детей с нарушениями сердечного ритма в отсутствие органического поражения сердца.

Материалы и методы. Обследовано 104 ребенка в возрасте 7-12 лет. Из них 31 – группа контроля. Формирование групп детей с нарушениями сердечного ритма проводилось по классификации Н.А. Белоконов (1987), после комплексного клинко-инструментального обследования в условиях регионального научно-практического центра синкопальных состояний и нарушений ритма сердца. Результаты обследования показали, что у всех детей с высокой степенью достоверности можно исключить органическое поражение сердечно-сосудистой системы. Среди обследованных с нарушениями сердечного ритма выделялись следующие группы: дети с аритмиями вследствие нарушения образования импульса, и группа пациентов с комбинированными нарушениями ритма сердца. Морфологический состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови определяли биolumинесцентным методом. Активность сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы определяли цитохимическим методом. Для оценки их активности применялся метод компьютерной морфометрии. Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение и ошибку средней арифметической. Проверку гипотезы о статистической достоверности различий двух выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязей показателей состояния нервной системы и иммунометаболических параметров использован метод корреляционного анализа.

Результаты. По морфологическому составу иммунокомпетентных клеток крови обследованных существенных различий относительно диапазона контрольных значений не установлено. При исследовании ферментативного

статуса лимфоцитов обследованных были выявлены как универсальные, для детей с патологией ритма сердца, особенности в виде снижения интенсивности пластических и биоэнергетических процессов, так и индивидуальных групповых особенностей. В дальнейшем установлено, что сочетание показателей активности двух дегидрогеназ: НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ), в пределах 3,37-5,62 мкЕ 9,55 до 17,60 мкЕ соответственно, были установлены при комбинированных нарушениях ритма сердца, а значения активности более 5,63 мкЕ более 17,61 мкЕ - определены в лимфоцитах периферической крови детей с аритмиями вследствие нарушения образования импульса.

Таким образом, при нарушениях сердечного ритма у детей в отсутствие органического поражения сердца существуют особенности состояния внутриклеточных обменных процессов в виде установленного изменения активности различных оксидоредуктаз в лимфоцитах периферической крови. Комплексное изучение состояния метаболических процессов выявило связь показателей ферментативной активности в лимфоцитах крови с параметрами нервной системы, определяющими характер регуляции сердечного ритма, в том числе и в зависимости от типа аритмии. Определение активности НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, с итоговой оценкой по сочетанию величин активности двух дегидрогеназ, может быть использовано в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев при нарушениях сердечного ритма у детей в отсутствие признаков органического поражения сердца, в том числе для большей объективности в комплексе лечебно-диагностических и профилактических мероприятий при данной патологии.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ $TNF\alpha$ И $TP53$ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИБС

Плоткин В.Я., Иващенко Т.Э., Варонель В.Л., Зарипова З.А.

Кафедра терапии медицинского факультета СПбГУ, НИИ акушерства и гинекологии им. Отта, Городская клиническая больница Святого Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Антигены энтеровирусов, обнаруженные в крови и миокарде больных инфарктом миокарда (ИМ), могут локально увеличивать синтез $TNF\alpha$ и вместе с последним индуцировать апоптоз и снижать синтез коллагена. Однако мало известно о роли полиморфизмов аллелей генов $TNF\alpha$ и $TP53$ (белок p53 вызывает апоптоз в ответ на повреждение ДНК) в остром периоде ИМ.

Целью настоящей работы явилось изучить полиморфизм аллелей генов $TNF\alpha$ и $TP53$ у больных в остром периоде ИМ, осложненном тяжелым кардиогенным шоком и/или разрывом миокарда. Методом ПЦР-ПДРФ анализа исследованы частоты генотипов и аллелей -308A/G полиморфизма промоторной области гена $TNF\alpha$ и трех полиморфных вариантов гена $TP53$ (arg72pro, ins/del 16 п.о., в 6 интроне) у 22 больных в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком (16 пациентов) или разрывом миокарда (6 пациентов) и 6 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). В качестве контроля использованы образцы ДНК 122 здоровых неродственных индивидуумов, проживающих в Северо-Западном регио-

не России. Обнаружено, что частота носительства полиморфного аллеля -308, связанного с повышенной экспрессией гена $TNF\alpha$, выше в группе больных по сравнению с популяцией. В то же время распределение генотипов в группах больных ИМ и ИБС было примерно одинаковым. Частота носительства полиморфных вариантов Arg72Pro в экзоне 4 (P72), дупликация 16 нуклеотидов в интроне 3 (P16), и точечная замена в интроне 6 (P6) была выше в группе больных по сравнению с популяцией. Наряду с этим носительство функционально измененных аллелей в группе ИМ было примерно в два раза ниже, чем у больных ИБС.

Таким образом, полиморфизм аллелей генов $TNF\alpha$ и $TP53$ наблюдается у больных в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком и/или разрывом миокарда и, по-видимому, может участвовать в патогенезе ИБС и осложнений ИМ. Дальнейшее исследование более многочисленных независимых выборок смогут подтвердить этот предварительный вывод.

АУТОИММУННЫЙ МИОКАРДИТ КАК ВЕРОЯТНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Прилуцкий А.С., Жданюк Ю.И., Майлян Э.А.

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Украина

Введение. Этиопатогенетическая диагностика повреждений миокарда является одной из актуальных проблем в современной кардиологии. При значительном многообразии причинных факторов (инфекционное и неинфекционное воспаление, токсическое воздействие экзогенного и эндогенного генеза и многие другие) клиническая картина миокардита имеет всего два характерных синдрома – сердечной недостаточности и нарушений ритма и проводимости, которые вариабельны по степени выраженности и часто протекают в компенсированной и субкомпенсированной форме. Общепринятые биохимические исследования также не являются строго специфичными и свидетельствуют о степени поражения миокарда, а не об этиологической причине. То же касается инструментальных методов – электрокардиографии и ультразвукового исследования, которые отражают распространенность, глубину повреждения и нарушение функционального состояния миокарда, а не генез фактора повреждения. Аутоиммунный миокардит (АМ) – самый тяжелый и прогностически неблагоприятный, так как характеризуется прогрессирующим течением, ранним развитием стойкой сердечной недостаточности и нарушением ритма, а также тенденцией к трансформации в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), что определяет частый летальный исход заболевания. Наиболее информативными и специфичными тестами для диагностики аутоиммунного повреждения миокарда являются определение антител к структурам кардиомиоцитов – антимиозиновых, антифибрилярных, антисарколеммальных и особенно - антител к адениннуклеотидному транслокатору.

Цель и задачи. Целью исследования являлось изучение патогенетической взаимосвязи между развитием ДКМП и предшествующим АМ. Задачи исследования включали определение комплекса антимиокардиальных антител, являющихся главными факторами повреждения миокарда, и установление причинно-следственной связи между аутоиммунным процессом и формированием ДКМП.

Материалы и методы. Объектом исследования были 9 больных ДКМП, которые ранее наблюдались по поводу миокардита. Больным проводился комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований, включая иммунологические. Содержание антимиокардиальных антител (антимиозиновых и антифибриллярных) определяли иммуноферментным методом.

Результаты исследования. При иммунологическом исследовании крови 9 больных ДКМП, начало которой анамнестически связано с перенесенным миокардитом, антифибриллярные и антимиозиновые антитела в высоком титре обнаружены у 7 из них, тяжесть заболевания коррелировала с уровнем антител, что позволило рассматривать АМ как причину развития ДКМП.

Заключение. Учитывая результаты исследования, можно рассматривать АМ и ДКМП как две последовательные стадии в течении аутоиммунного поражения миокарда, имеющие общие иммунопатогенетические механизмы. Наличие антител к структурам кардиомиоцитов является достоверным признаком АМ, поэтому целесообразно проводить иммунологическое исследование для их обнаружения у всех больных с явлениями дисфункции миокарда для уточнения генеза заболевания. Более раннее иммунологическое исследование дает возможность своевременно установить диагноз, начать патогенетическую терапию и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Рыжкова Т.В., Касьянов А.Д., Чечеткин А.В.

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

Снижение риска аллоиммунизации является одним из важнейших требований обеспечения высокого качества и эффективности гемоконпонентной терапии. Проблеме риска и причинам развития посттрансфузионных реакций в последнее время уделяется особое внимание. Связано это с тем, что, несмотря на применение компонентной гемотерапии, которая является более эффективной и безопасной в сравнении с трансфузиями цельной крови, не отмечается снижение количества посттрансфузионных реакций и осложнений.

Целью работы явилось изучение частоты аллоиммунизации к антигенам тромбоцитов НРА-системы, к антигенам лейкоцитов НЛА-системы у кардиохирургических больных, получавших множественные трансфузии гемоконпонентов. Методами исследования служили лейкоагглютинация в общепринятом и в модифицированном нами вариантах, лимфоцитотоксический тест, перекрестная проба в лимфоцитотоксическом тесте, твердофазная реакция гематтотинации на монослое тромбоцитов.

Обследовано 30 кардиохирургических больных, находившихся на лечении в клиниках Военно-медицинской академии. В качестве контроля использовали сыворотку кадровых доноров гемоконпонентов.

В результате обследования анти-НЛА антитела были обнаружены у 83,3% сенсibilизированных больных. Из них наиболее часто встречались антитела к антигенам А2, В8, В27, В35. Сочетание анти-НЛА и анти-НРА антител обнаружено у 20% сенсibilизированных больных. У 3,3% больных были обнаружены антитела к антигенам гранулоцитов. Ни в одном случае не выявлена сенсibilизация

к антигенам НРА-системы. В контрольной группе антилейкоцитарные и антитромбоцитарные антитела не обнаружены.

Внедрение в клиническую трансфузиологию методики сочетанного подбора доноров по системе НЛА и НРА позволит повысить иммунологическую безопасность и эффективность гемоконпонентной терапии, уменьшить риск развития аллоиммунизацию реципиентов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ЦИТОКИНЫ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Рябов В.В., Суслова Т.Е., Попонина Ю.С., Марков В.А., Попов С.В.

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, Россия

Введение: в настоящее время завершены и продолжаются клинические исследования по применению аутологичных моноклеарных клеток костного мозга (МККМ) при остром инфаркте миокарда, однако, их результаты противоречивы.

Цель: изучить безопасность, эффективность трансплантации аутологичных МККМ у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), а также оценить ее влияние на содержание фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина 1 β (IL-1 β) и инсулиноподобного фактора роста (IGF).

Материал и методы: в открытое рандомизированное контролируемое исследование включены 44 пациента с ОИМ (по 22 в основной (1-й) и контрольной (2-й) группах). Реканализацию инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) осуществляли с помощью стентирования. Аутологичные МККМ (100×10^6 клеток) на 7–21-й день ОИМ в 1-й группе вводили в ИСКА, МККМ получали из аспирата костного мозга при градиентном центрифугировании. Изучали распределение МККМ методом их радионуклидной индикации ^{99m}Tc -НМРАО. Оценивали клиническое состояние, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), качество жизни, выполняли ЭхоКГ, СМТ ЭКГ, перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{199}Tl и АТФ. Определяли иммуноферментным методом содержание в плазме крови белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), TNF α , IL 1 β и IGF.

Результаты. Все больные прошли 6-месячный период наблюдения, процедуры, связанные с протоколом исследования выполнены без осложнений. У 4 больных (по 2 в каждой группе) развился повторный ОИМ. Внутрикоронарное введение МККМ обеспечивало их проникновение и фиксацию в миокарде. Стабильный дефект перфузии миокарда к 6-му месяцу уменьшался в обеих группах, вместе с тем, во 2-й группе появлялся преходящий дефект перфузии. По частоте развития и тяжести ХСН, аритмий, ТФН, качеству жизни, содержанию БСЖК, объемным показателям и фракции выброса левого желудочка в обеих группах различий не было. В 1-й группе на 2-е сутки после интервенционного вмешательства и трансплантации МККМ снижалось содержание IL-1 β на 70%, тогда как во 2-й группе уровень этого цитокина после интервенционного вмешательства увеличивался на 32%. Аналогичной была динамика уровня TNF α . На 12-е сутки ОИМ содержание IGF было большим в 1-й группе (237 ± 96 против 138 ± 64 нг/мл, $p=0,01$).

Выводы: ККМП при ОИМ обеспечивает к фиксации клеток в миокарде, не вызывает дополнительного повреж-

дения миокарда, не провоцирует злокачественные аритмии, снижает уровень IL-1 β , TNF α , увеличивает IGF, не влияет на глобальную сократительную функцию левого желудочка.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

Смолянинов А.Б., Афанасьев Б.В., Кириллов Д.А.

Центр клеточной и генной терапии, «КриоЦентр Санкт-Петербург», Покровский банк стволовых клеток, г. Санкт-Петербург, Россия;

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) дифференцируются в кардиомиоциты, активизируют ангиогенез и восстанавливают сократительную функцию поврежденного миокарда. На протяжении двух лет нами проводится наблюдение 7 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесших аутологичную трансплантацию (АТ), культивированных МСК костного мозга. Объем трансплантата составил 1.000.000 аутологичных МСК/ кг веса пациента. Клеточная взвесь вводилась системно. Фенотипирование трансплантата показало следующие результаты: CD34⁺ - 0%; CD45⁺ - 0%; CD90⁺ - 98,4 $\pm$ 1,02%; CD106⁺ - 38,42 $\pm$ 4,55%; CD44⁺CD90⁺CD105⁺ - 80,74 $\pm$ 7,35%. Это подтверждало его фенотипическое соответствие МСК костного мозга. Жизнеспособность МСК перед трансплантацией составляла 98,5 $\pm$ 2,0%. Контрольная группа состояла из 10 больных ИМ аналогичной возрастной категории.

Проведение АТ МСК у больных ИМ не вызывало осложнений или побочных эффектов. На фоне стандартной фармакотерапии у всех 7 пациентов достигнуто неосложненное течение ИМ. Повторные лабораторные и электрокардиографические исследования подтвердили клиническую безопасность АТ МСК у больных ИМ. Усиления повреждения миокарда, развитие нарушений ритма и сердечной проводимости выявлено не было.

В течение первых 9 месяцев после трансплантации не отмечено снижения качества жизни больных (по данным SF-36), явления хронической сердечной недостаточности (ХСН) не нарастали. В последующем у 2 пациентов наблюдалось нарастание ХСН на 1 класс (NYHA) на фоне нарушений режима и поддерживающей медикаментозной терапии. Через 15 месяцев после трансплантации ситуация оставалась аналогичной.

При наблюдении за пациентами и контрольной ЭхоКГ было подтверждено устойчивое повышение сократительной функции миокарда на фоне АТ МСК.

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТЕВЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Показатели Эхо-кардиографии	Периоды наблюдения					
	Аутологичная трансплан- тация МСК	2 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	15 мес.
Фракция выброса	38,2 $\pm$ 1,51%	56,0 $\pm$ 1,3%*	57,5 $\pm$ 1,08%*	58,4 $\pm$ 1,15%*	60,8 $\pm$ 1,21%**	63,5 $\pm$ 0,85%**
Фракция укорочения	27,1 $\pm$ 1,36%	34,1 $\pm$ 0,78%*	34,4 $\pm$ 1,02%*	34,8 $\pm$ 0,92%*	35,1 $\pm$ 1,15%**	35,2 $\pm$ 1,06%**

Примечание: * - отличия от соответствующих показателей в группах больных статистически достоверны (p < 0,05).

** - отличия от соответствующих показателей в группах больных статистически достоверны (p < 0,001).

Статистически достоверное снижение сократительной функции миокарда отмечено у 3 пациентов через 12 месяцев после АТ МСК. В группе сравнения у всех 10 больных наблюдалось закономерное стойкое снижение фракции выброса и нарастание признаков ХСН на 1-2 класса. У всех пациентов на протяжении 15 месяцев после АТ МСК не выявлено нарушений ритма и сердечной проводимости.

На основании данных наблюдений возможно утверждать о безопасности и эффективности АТ МСК у больных ИМ. Несмотря на «пилотный» характер наблюдений, результаты проведенного исследования являются позитивными и многообещающими для развития данного направления - клеточной кардиомиопластики.

ЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ МОБИЛИЗИРОВАННЫМИ АУТОЛОГИЧНЫМИ СТЕВЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Смолянинов А.Б.², Козлов В.А.¹, Кириллов Д.А.²

¹ Россия, г. Новосибирск, Институт клинической иммунологии СО РАМН;

² Россия, г. Санкт-Петербург, Центр клеточной и генной терапии, «КриоЦентр Санкт-Петербург», Покровский банк стволовых клеток, Россия

Достижения последних лет в области биологии стволовой клетки кардинальным образом изменили представления о регенеративной способности миокарда. На этой основе бурное развитие получает новое терапевтическое направление - клеточная кардиомиопластика, принципиальной базой которой является замещение поврежденных кардиомиоцитов путем иммобилизации/трансплантации стволовых клеток.

Инфаркт миокарда (ИМ) - наиболее частое проявление ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. Альтернативой трансплантации стволовых клеток (СК) служит методика стимуляции выброса из костного мозга в кровотоки мобилизованных аутологичных стволовых клеток (МАСК) при помощи ростового гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), который является цитокином, регулирующим пролиферацию и дифференцировку СК. У больных ИМ при назначении G-CSF происходит выброс МАСК в периферическую кровь из костного мозга. При этом уменьшается зона повреждения и некроза, восстанавливаются кардиомиоциты, формируется полноценный миокард. G-CSF человека является О-гликозилированным 19,6 кДа гликопротеином с pI 5,5. Он биологически активен в мономерной форме. G-CSF состоит из 207 аминокислот. Ген G-CSF картируется на хромосоме 17q21-q22. Рецептор G-CSF (CD114) человека относится к мембранным белкам типа I, 130 кДа, состоит из 836 аминокислот, картирован на хромосоме 1q35-34,3. Связывание G-CSF с рецептором индуцирует

димеризацию последнего с последующей трансдукцией сигнала роста и дифференцировки. G-CSF активирует JAK-семейство киназ, которые вызывают фосфорилирование тирозина фактора транскрипции STAT3. После этого STAT3 стимулирует пролиферацию и индуцирует дифференцировку стромальных стволовых клеток.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния МАСК, выброс которых стимулирован ростовым фактором G-CSF, на клиническое, гемодинамическое течение инфаркта миокарда. После введения G-CSF максимальная концентрация его в сыворотке крови достигается в пределах 2-8 часов, период полувыведения 3-4 часа.

В ходе нашего исследования у 14 больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) на фоне стандартного медикаментозного лечения проводилась терапия мобилизованными аутологичными стволовыми клетками (МАСК). Мобилизация клеток костного мозга проводилась путем системного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF).

Все 14 пациентов в подостром и постинфарктном периоде ИМ отмечали значимое улучшение самочувствия. Течение ИМ проходило без осложнений. Не было выявлено развития злокачественных нарушений сердечного ритма и проводимости. Терапия МАСК не инициировала дополнительного ишемического повреждения миокарда. Это доказывал закономерный для ИМ характер динамики уровня кардиоспецифических ферментов. В постинфарктном периоде (до 6 месяцев) после терапии МАСК явления сердечной недостаточности не нарастали ни у одного из 14 больных. Эти клинические особенности течения ИМ у пациентов, получавших терапию МАСК, нашли подтверждение в динамике результатов эхокардиографии, свидетельствующей об улучшении сократительной функции сердца и торможении процессов ремоделирования миокарда. Так, фракция выброса на момент ИМ в среднем составляла $38,2 \pm 3,5\%$, после терапии МАСК $56,9 \pm 2,3\%$; фракция укорочения $27,1 \pm 0,36\%$ до и $34,1 \pm 0,78\%$ после лечения.

По нашему мнению, приведенные данные свидетельствуют о безопасности и клинической эффективности МАСК в терапии ИМ. Этот факт может являться основанием для многообещающих результатов в дальнейших крупномасштабных исследованиях по изучению практических возможностей этого метода клеточной кардиоимплантации.

ЦИТОКИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ В КРОВИ И СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ У БОЛЬНЫХ ИБС

Столов С.В., Мазуров В.И., Зарайский М.И.¹

Медицинская академия последипломного образования;

¹Государственный университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Последние годы установлено, что одним из элементов формирования коронарного атеросклероза является воспаление, развивающееся в сосудистой стенке. Основная роль в его формировании отводится иммунокомпетентным

клеткам, участие которых в той или иной степени прослеживается на всех стадиях ИБС. Это подтверждают данные морфологических исследований, выявляющие лимфоцитарную инфильтрацию в очаге атероматоза, а также повышенные уровни острофазовых реактантов и цитокинов в крови таких больных.

Цель исследования: изучение содержания цитокинов основных групп в крови и продукции мРНК IL-1 β , IL-2, IL-6 сосудистой стенке у больных с различными вариантами ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда), а также выявление связей между содержанием цитокинов и клиническим течением заболевания.

Результаты. В крови больных с различными вариантами ИБС выявлено многократное увеличение содержания IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF α по сравнению со здоровыми лицами. Продукция данных цитокинов коррелирует с тяжестью течения стенокардии, функциональным классом сердечной недостаточности, а также количеством пораженных коронарных артерий. Развитие острого коронарного синдрома сопровождается дальнейшим нарастанием уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α по сравнению со стабильным течением ИБС. Сосудистая стенка, пораженная атеросклерозом, экспрессирует мРНК изучаемых цитокинов (табл). При этом их содержание определяется стадией атеросклеротического процесса – липоидозом или атероматозом.

В зоне формирования атеросклеротических бляшек (аорте и коронарных сосудах) выявляется интенсивная выработка IL-2, в то время как в периферической (лучевой) артерии основные вырабатываемые цитокины – IL-1 β и IL-6. Результаты исследования указывают на то, что в основе атероматоза лежит адаптивный иммунитет, реализация которого протекает с участием IL-2. В то же время преимущественная выработка IL-1 β и IL-6 в лучевой артерии указывает на развитие в ней неспецифического воспалительного процесса, при котором поражение сосудистой стенки ограничивается липоидозом.

Полученные данные свидетельствуют об участии цитокинового звена воспаления в патогенезе ИБС. При этом в крови и сосудистой стенке у больных ИБС повышаются уровни провоспалительных цитокинов и IL-2, что даёт основание предполагать наличие тесной взаимосвязи между активностью иммунной системы и атерогенезом. Выраженность иммуно-опосредованного воспаления в сосудистом русле определяет прогноз у больных ИБС: в случае высокой активности воспаления возникают прогрессирующие варианты заболевания (острый коронарный синдром). Напротив, при минимальной иммунологической активности ремоделирование сосудистой стенки развивается медленно, в ней преобладают процессы кальцификации и склерозирования, а возникновение острого коронарного синдрома связано в большей мере с реологическими и коагуляционными нарушениями.

Заключение: развитие ИБС неразрывно связано с воспалением, в реализации которого участвует иммунная система. Выраженность такого воспаления во многом определяет тяжесть течения и исходы заболевания.

Исследуемый материал	IL-1 β	IL-2	IL-6
Аорта, (% выявл.) (n=12)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	1 (8,3%)
Артерия, (% выявл.) (n=12)	8 (66,7%)	1 (8,3%)	9 (75,0%)
Вена, (% выявл.) (n=12)	3 (25%)	0	4 (33%)

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПОСЛЕ ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Сускова В.С., Емец В.И., Сусков С.И.,
Ермакова Л.П., Онищенко Н.А., Гуреев С.В.

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных
органов Росздрава, г.Москва, Россия

Целью проведенного исследования явился анализ иммунофенотипических параметров Т-клеточного иммунитета и сывороточных уровней цитокинов у больных с ишемической сердечной недостаточностью после интракоронарного введения клеточных культур аутологичного костного мозга (АуККМ).

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 13-ти больных с ишемической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA) до, через 1,5 и 5 месяцев после интракоронарного введения семидневных клеточных культур АуККМ (5 мл. клеточной суспензии с концентрацией 20×10^6 кл./мл.). Оценку клинического статуса проводили с учетом субъективных данных и инструментального исследования (одышка, слабость, субфебрилитет, данные ЭКГ, ЭхоЭКГ, МРТ и др.). Иммунофенотипирование мононуклеаров периферической крови проводили методом проточной цитофлюорометрии с использованием МКАТ, меченных FITC и PE, для определения экспрессии и коэкспрессии CD-антигенов ($CD3$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+HLA\ DR^+$ клеток, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD71^+$) - дифференцировочных и активационных маркеров Т-лимфоцитов, а также раннего маркера апоптоза $CD95^+$ клеток. Определяли также уровень мононуклеаров с экспрессией маркеров гемопоэтических ($CD34^+45RO^+$) и стромальных ($CD133^+45^+$) стволовых клеток в периферической крови до и после введения АуККМ. Определение сывороточных уровней провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10, IL-1RA), а также G-CSF, анафилотоксина С3а и хемоаттрактанта IL-8 проводили методом ИФА ("Цитокин", СПб).

Результаты. На протяжении всего исследования сохранялся практически постоянный уровень иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов и повышенный уровень (до – 560-600, ч/з 1,5 месяца – 930-1000 кл./мм³) $CD8^+$ - цитотоксических Т-лимфоцитов, отражающих цитотоксический потенциал и позволяющих говорить о вирусной инфекции. В то же время фракция активированных $CD8^+DR^+$ клеток не превышала нормативных значений и даже снижалась, что указывает на отсутствие вирусной инфекции и подтверждает хронический характер течения заболевания. Уровень предикторов апоптоза $CD95^+$ клеток, который до введения АуККМ был повышен (38-45%) к 1,5 и 5 месяцам снижался до 16 и 5% соответственно, как и уровень клеток с мутацией Т-клеточного рецептора (с 5,5 до 0,1%). На протяжении всего исследования отмечалось постоянное присутствие в периферической крови как гемопоэтических, так и стромальных клеток. Уровень $CD34^+45RO^+$ до АуККМ составлял 0,2%, нарастал к 1,5 месяцам до 1%, а к 5 месяцам составил 0,5%. Соответственно уровень $CD133^+45^+$ кл. изначально равный 1,2%, к 1,5 месяцам повышался до 2%, а к 5 месяцам снижался до 0,5%. Анализ цитокинового статуса выявил нормализацию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF α к 5 месяцам и повышенную продукцию их антагонистов к 1,5 ме-

сяцам с нормализацией к 5 месяцам после АуККМ. Сывороточный уровень С3а, отражающий степень воспалительного ответа к 5 месяцам не превышал нормативных значений. Продукция G-CSF повышалась в 1,5-2 раза к 1,5 месяцам после АуККМ, следствием чего является быстрая миграция стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь. Нормализация иммунологических показателей сочеталась с улучшением клинического статуса (нормализация частоты сердечных сокращений, фракции изгнания, температуры и др.).

Выводы. Выявленная динамика иммунологических показателей с повышением их уровня к 1,5 месяцам и нормализацией к 5 месяцам большинства из них может быть обусловлена иммуномодулирующим действием АуККМ.

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОКСИДА АЗОТА И ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ

Суслова Т.Е., Груздева О.В., Кремено С.В.,
Кошельская О.А., Левашкина Е.А.

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН,
г. Томск, Россия

Эндоцелиальная дисфункция является ранним маркером сердечно-сосудистых нарушений. Оксид азота, провоспалительные цитокины, дислипидемия являются факторами, влияющими на эндоцелиальную функцию и тонус кровеносных сосудов. Статины, применяющиеся для коррекции нарушений липидного обмена, обладают плейотропными эффектами, механизмы которых до конца не ясны. В связи с этим целью работы явилось изучение влияния длительного лечения симвастатином на уровень провоспалительных цитокинов, стабильных метаболитов оксида азота и параметры эндоцелиальной функции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией.

Обследовано 22 больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией и 17 здоровых доноров в возрасте от 44 до 62 лет. Пациенты принимали симвастин в течение 12 месяцев на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Уровень интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли α (TNF- α) определяли иммуноферментным методом. Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитрат и нитрит ионов) оценивали с помощью реактива Грисса в депротеинизированной плазме после восстановления нитратов в нитриты под действием омеженного кадмия. Определение показателей липидного спектра в сыворотке крови проводили с использованием наборов «Bioscop», Germany. Функциональные сосудистые пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином были выполнены на ультразвуковой диагностической системе «ACUSON» 128XP/10 (США). Состояние эндоцелиальной вазодилатации (ЭВД) рассчитывали по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока при пробе с реактивной гиперемией (РГ), эндоцелиальную вазодилатацию (ЭНВД) измеряли при проведении нитроглицериновой пробы. Статистический анализ проводили с помощью непараметрических методов.

В группе больных исходное содержание провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β было более высоким по сравнению со здоровыми донорами ($38,70 \pm 6,88$ пг/мл

и $12,24 \pm 3,12$ пг/мл $p < 0,05$; $94,7 \pm 13,37$ пг/мл и $15,75 \pm 2,32$ пг/мл $p < 0,05$ соответственно). У обследованных больных по сравнению со здоровыми донорами было выявлено снижение показателя эндотелийзависимой вазодилатации и снижение скорости кровотока плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, также было выявлено уменьшение показателя эндотелийнезависимой вазодилатации. Однако уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у больных не отличался от показателей здоровых доноров. Возможно, у больных данная концентрация оксида азота поддерживается за счет активации провоспалительными цитокинами индуцибельной NO-синтазы, которая синтезирует оксид азота в цитотоксических концентрациях, что может оказывать повреждающее действие на окружающие клетки, в том числе на эндотелиальные. Длительная терапия симвастатином сопровождалась достоверным снижением содержания TNF- α и IL-1 β . Отмечалась положительная динамика показателей липидтранспортной системы крови, которая выражалась в уменьшении уровня триацилглицеролов и индекса атерогенности. У пациентов, принимавших симвастатин 12 месяцев, наблюдалось улучшение показателя ЭЗВД и увеличение скорости кровотока в фазу реактивной гиперемии, при этом обнаружено увеличение содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне повышенного содержания провоспалительных цитокинов. Длительная терапия симвастатином сопровождалась уменьшением содержания TNF- α и IL-1 β , увеличением продукции оксида азота и улучшением параметров эндотелиальной функции. Возможно, симвастатин снижая уровень провоспалительных цитокинов способствует улучшению эндотелиальной функции за счет уменьшения активирующего действия провоспалительных цитокинов на индуцибельную NO-синтазу и отмены их супрессирующего влияния на эндотелиальную NO-синтазу.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Тимашева Я.Р.¹, Насибуллин Т.Р.¹,
Муштафина О.Е.¹, Закирова А.Н.²,
Хомякова Н.Г.³

¹Институт биохимии и генетики Уфимского
научного центра РАН, Уфа, Россия

²Башкирский государственный медицинский
университет, Уфа, Россия

³Республиканский кардиологический диспансер,
Уфа, Россия

Введение. В настоящее время широко изучаются цитокины как универсальные медиаторы межклеточных

взаимодействий, и их роль в патогенезе различных заболеваний. В ряде исследований было продемонстрировано, что у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) нарушено соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. ЭГ представляет собой одну из главных причин заболеваемости и смертности в зрелом возрасте в современном мире. Данное заболевание является по своей природе многофакторным, помимо факторов внешней среды, в его развитии также принимает участие генетический компонент.

Целью настоящего исследования было выявление ассоциаций полиморфизма генов интерлейкина-12 и интерлейкина-10 с ЭГ. В соответствии с указанной целью задачей являлось определение частот генотипов полиморфизма генов IL-10 и IL-12 у больных ЭГ, а также в контрольной группе.

Материал и методы. В исследование были включены 355 пациентов с гипертензией и 176 индивидуумов без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, не состоящих в родстве друг с другом. Все участники исследования были мужчинами, татарами по этнической принадлежности. ДНК выделялась из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующей рестрикцией эндонуклеазами *RsaI* (IL-10) и *TaqI* (IL-12). Генотипы IL-12 1159 C/A и IL-10 -627 C/A идентифицировались путем разделения фрагментов ДНК в агарозно-акриламидном геле и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете. Статистическая обработка результатов производилась с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Различия частот генотипов и аллелей сравнивались с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Силу ассоциаций оценивали по показателю соотношения шансов (OR).

Результаты. Полученные нами данные о распределении частот генотипов и аллелей генов интерлейкина-10 и интерлейкина-12 в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Мы обнаружили, что генотип -627 C/C и аллель C гена IL-10 ассоциированы с пониженным риском ЭГ (OR=0,57, P=0,016, CI: 0,37-0,89 и OR=0,62, P=0,012, CI: 0,43-0,89, соответственно). Ранее было показано, что у обладателей данного генотипа выше содержание в сыворотке интерлейкина-10, обладающего атеропротективным действием, чем у гетерозигот и гомозигот по аллелю A. Также нами было установлено, что лица с генотипом 1159 A/A гена IL-12 имеют более низкий риск развития ЭГ (OR=0,62, P=0,015, CI: 0,42-0,9).

Заключение. Полученные нами данные подтверждают гипотезу об участии интерлейкинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, однако требуются дальнейшие исследования для выяснения механизмов патогенеза.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-10 И IL-12 В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ЭГ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

	Больные		Контроль	
	n	$p \pm s_p, \% (CI_p, \%)$	n	$p \pm s_p, \% (CI_p, \%)$
IL-12 1159 C/A				
A/A	192	$54,08 \pm 2,64 (48,74 - 59,36)$	115	$65,34 \pm 3,59 (57,81 - 72,34)$
A/C	137	$38,59 \pm 2,58 (33,5 - 43,87)$	7	$3,98 \pm 1,47 (1,61 - 8,02)$
C/C	26	$7,32 \pm 1,38 (4,84 - 10,55)$	54	$30,68 \pm 3,48 (23,96 - 38,06)$
IL-10 -627 C/A				
C/C	183	$50,97 \pm 2,64 (45,67 - 56,26)$	71	$64,55 \pm 4,56 (54,85 - 73,43)$
C/A	34	$9,47 \pm 1,55 (6,65 - 12,98)$	6	$5,45 \pm 2,16 (2,03 - 11,49)$
A/A	142	$39,55 \pm 2,58 (34,46 - 44,82)$	33	$30 \pm 4,37 (21,63 - 39,48)$

ИММУНОДИАГНОСТИКА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Токарева Н.В., Велижинская Т.А., Аглиуллина Д.Г., Абашев Р.З., Дзугаева И.Н.

Республиканская клиническая больница №2 МЗ РТ, Казанский государственный университет, Казань, Россия

Нарушение иммунорегуляции играет важную роль в патогенезе ишемических поражений головного мозга. При инсульте, с одной стороны, имеют место деструктивные изменения в ткани головного мозга, которые находятся под иммунологическим контролем, с другой стороны, происходит нарушение нервных регуляторных механизмов. В экспериментальных моделях показано, что инсульт сочетается с тяжелой и длительной иммуносупрессией, которая ответственна за развитие спонтанных инфекций.

Целью наших исследований была оценка иммунологических показателей и содержания ДНК у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). При некрозе наряду с другими антигенами может попасть ДНК, так как нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Материалы и методы. Было обследовано 40 пациентов с ОНМК, контрольная группа - 20 человек. Кровь для исследования забиралась при поступлении в острый период. Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование. Иммунофенотипирование клеток периферической крови проводили методом проточной цитометрии на двухлазерном проточном цитометре FACS Calibur BD с использованием двух- и трехцветного окрашивания клеток моноклональными антителами фирмы BD. Изучалась экспрессия дифференцированных антигенов на иммунокомпетентных клетках: CD3⁺, CD19⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺16⁺56⁺, CD3⁺16⁺56⁺, CD19⁺5⁺, CD3⁺DR⁺, CD8⁺DR⁺, CD4⁺62⁺, CD4⁺62⁺. Гуморальный иммунитет оценивался по содержанию иммуноглобулинов основных классов: М, G, А. Изучение показателей фагоцитоза включало НСТ-тест в спонтанном и индуцированном вариантах, фагоцитарную активность нейтрофилов с оценкой способности к киллингу микроорганизмов. 24 пациентам также были проведены определения ДНК.

Изучалось содержание ААТ к нативной и денатурированной ДНК двух классов: М, G. Концентрацию ДНК определяли методом ПЦР, а также проводился гель-электрофорез ДНК.

Результаты. У пациентов с ОНМК отмечалось снижение общего количества CD3⁺-популяции лимфоцитов в 1,5 раза, которое в основном происходило за счет значительного снижения CD8⁺-субпопуляции лимфоцитов в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось повышение содержания субпопуляций CD19⁺5⁺, CD4⁺62⁺, увеличивалось количество активированных CD3⁺DR⁺ и CD8⁺DR⁺ клеток. Повышение содержания CD3⁺16⁺56⁺ - клеток наблюдалось только у 30% обследованных пациентов с ОНМК. Количество CD19⁺ лимфоцитов не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе, количество CD19⁺5⁺-повышалось. Увеличивалось содержание иммуноглобулинов классов М и G. Функциональная активность нейтрофилов в НСТ-тесте имела следующие особенности: уровень базального НСТ увеличивался в 2,0-2,5 раза, уровень индуцированного НСТ был на уровне нормы. Это может свидетельствовать об угнетении потенциальных ресурсов фагоцитоза в условиях стимуляции внутриклеточного метаболизма при ОНМК. Были опре-

делены ААТ к нативной и денатурированной ДНК иммуноглобулинов М и G. Содержание ААТ к дДНК IgG достоверно выше по сравнению с нормой у 12 пациентов с ОНМК из 24 обследованных. По результатам электрофореза продуктов гидролиза после инкубации плазмидной ДНК с прогретой сывороткой ААТ к ДНК при ОНМК, в отличие от здоровых, обладают ярко выраженной абзимной активностью: превращают суперспирализованную ДНК плазмиды в кольцевую. Происхождение ДНК в сыворотке крови может быть связано не только с разрушением каких-либо структур нервной ткани, но и с экспрессией ее активированными лимфоцитами из-за развития аутоиммунных реакций.

Выводы. Таким образом, у пациентов с ОНМК развивается выраженный Т-клеточный иммунодефицит, обусловленный резким снижением количества цитотоксических лимфоцитов и сопровождающийся нарушением супрессорной функции клеток. Наблюдается угнетение функциональной активности нейтрофилов. Отмечается увеличение ААТ к дДНК, которые обладают выраженной абзимной активностью. Повышение концентрации абзимов-аутоантител к ДНК при ОНМК свидетельствует о повреждении нейронов. Аутоантитела могут вызвать апоптоз интактных нейронов, а динамика концентрационных показателей может отражать нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РЕБЕНКА С МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ (ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ), ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Улейская Г.И., Андрианов А.В., Щёкина Л.А., Гордеев О.Л.

ГУЗ больница №31, Санкт-Петербург, Россия

В последние десятилетия произошли существенные изменения в структуре кардиологической патологии. Если раньше основными заболеваниями сердечно-сосудистой системы в детском возрасте были ревматизм и врожденные пороки сердца, то в настоящее время одно из первых мест занимают функциональные болезни сердца и сосудов (нарушения ритма и проводимости сердца). На сегодняшний день остается малоизученной как клиническая, так и морфологическая и патогенетическая сторона нарушений.

В данном сообщении представлен анализ случая больного С.10 лет.

Анамнез жизни ребенка не отягощен. Из анамнеза известно, что с 10.08.05 ребенок находился в диагностическом отделении ДГБ №2 с диагнозом персистирующая вирусная инфекция, миокардиодистрофия, желудочковая экстрасистолия. По результатам клинико-лабораторных исследований был типирован Коксаки В5 кардит. Данные клинического и биохимического анализов крови – без признаков воспаления. На фоне проводимой терапии (пенициллин, панангин, кокарбоксилаза, аспирин, витамины, карнитин, дигоксин, курантил, преднизолон) отмечалось ухудшение состояния, дальнейшее увеличение левых камер сердца со снижением сократительной способности, появлением зоны акинезии межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

10.11.05 ребенок доставлен в больницу №31 с очередным пароксизмом желудочковой тахикардии, который был купирован. В дальнейшем, несмотря на увеличение дозы кордарона, пароксизмы участились, что расценено как

Показатель	17.11.05	15.12.05	31.01.06	Норма
Клинический анализ крови				
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2	6,9	15,6↑	4,0-9,0
Лимфоциты, %	38,8	35,7	6,5↓↓	19-37
Моноциты, %	9,8	5,1	8	3-11
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,02	2,46	1,01↓↓	2,0-3,7
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,51	0,35	1,25	
Субпопуляционный состав лейкоцитов				
CD3, %	54↓	60↓	68	63-69
CD3, $\times 10^9/\text{л}$	1,09↓	1,48	0,69↓↓	1,34-3,09
CD4, %	32↓	41	30↓↓	39-47
CD4, $\times 10^9/\text{л}$	0,65↓	1,00	0,30↓↓	0,83-2,11
CD8, %	21↓	21↓	42↑	23-29
CD8, $\times 10^9/\text{л}$	0,42↓	0,52	0,42↓	0,49-1,03
CD16, %	10	8	18↑	6-17
CD16, $\times 10^9/\text{л}$	0,20	0,20	0,18	0,12-0,76
CD20, %	7↓	14	14	10-14
CD20, $\times 10^9/\text{л}$	0,14↓	0,34	0,14↓	0,21-0,62
CD14, %	6	8	30	
CD14, $\times 10^9/\text{л}$	0,15	0,22	0,77	
CD25, %	0	0	4↑	0
CD25, $\times 10^9/\text{л}$	0	0	0,09↑	0
CD71, %	0	0	10↑	0
CD71, $\times 10^9/\text{л}$	0	0	0,10↑	0
HLA DR, %	8↓	26↑↑	39↑↑	10-16
HLA DR, $\times 10^9/\text{л}$	0,20↓	0,73↑	1,00↑	0,21-0,71
PTMЛ спонт, ед.	0,7↓	1,0↓	0,8↓	2,3-5,0
PTMЛ с Кон-А, %	28↓	40	37↓	40-75
PTMЛ с ФГА, %	28	20	50	20-60
Ig A, г/л	1,4	1,5	0,8	0,6-3,7
Ig G, г/л	9,0	8,0	3,5↓	7,2-18,0
Ig M, г/л	2,5	2,0	2,4	0,6-2,4
НСТ, ед.	10	8	7↓	8-12

аритмогенный эффект. В момент очередного пароксизма диагностирована левожелудочковая тахикардия. 17.11.05 в момент купирования пароксизма ЖТ развился эпизод фибрилляции желудочков с остановкой дыхания и сердечной деятельности. Были проведены успешные реанимационные мероприятия.

В динамике проводилось исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета (таблица). Определение экспрессии исследуемых антигенов на лейкоцитах периферической крови проводилось непрямим иммунофлюоресцентным методом.

При поступлении ребенка в стационар отмечалось снижение содержания всех субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение содержания В-лимфоцитов. Выявлена сенсibilизация лимфоцитов при оценке спонтанной миграции лейкоцитов и при стимуляции их Кон-А (преимущественно CD8⁺ клетки). В гуморальном звене увеличено содержание Ig M (признак воспаления). Повторное исследование через месяц показало положительную динамику содержания Т- и В-лимфоцитов, увеличение содержания активационного маркера HLA DR, нормализацию содержания IgM. При обследовании пациента в январе 2006 года кроме значительного снижения содержания Т- и В-лимфоцитов, дальнейшего значительного увеличения содержания активационных маркеров HLA DR, CD25, CD71, в гуморальном звене на фоне снижения общего содержания IgG, были выявлены антитела к цитомегаловирусу классов M и G, снижение микробцидной активности нейтрофилов и моноцитов.

Таким образом, изучение показателей иммунного статуса у больных с миокардиодистрофией представляет определённый интерес, что позволит получить дополнительные данные о патогенезе МД.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Хохлова О.И., Устьянцева И.М.

Федеральное государственное лечебно-профилактическое учреждение «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров» г.Ленинск-Кузнецкий, Россия

Введение. К настоящему времени установлено, что воспалительный процесс играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза (Насонов Е.Л. и др., 1999; Biasucci L.M. et al., 2000). В этом процессе существенное значение имеют медиаторы воспаления – цитокины. Вместе с тем, результаты исследований цитокинов при острой коронарной и церебральной патологии противоречивы.

Целью работы явилось исследование провоспалительных цитокинов при ишемическом инсульте (ИИ) и инфаркте миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В клинических условиях было обследовано 30 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (1 группа; средний возраст 45,1±1,15 лет) и 18 пациентов с острым инфарктом миокарда (2 группа;

средний возраст $43,1 \pm 1,76$). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (средний возраст $44,7 \pm 1,02$).

Концентрацию цитокинов: интерлейкинов 6, 8 (IL-6, IL-8), растворимого рецептора интерлейкина 2 (IL-2R) и фактора некроза опухоли (TNF α) в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентной автоматической системе "Immulite One" с использованием реагентов "DPC" (США).

Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Основные результаты. В результате исследования у больных обеих групп выявлено повышение концентрации IL-2R (на 58,6% у пациентов 1 группы и на 115% у пациентов 2 группы) и IL-8 (на 42,6 и на 35,7% соответственно). Одновременно отмечалась тенденция к повышению TNF α , в то время как уровень IL-6 у большинства пациентов, подобно контрольным пробам, оказался ниже порога аналитической чувствительности методики.

Известно, что IL-8 играет важную роль в инициации и поддержании воспаления, так как ответственен за индукцию адгезивных молекул, осуществляющих взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции. Поэтому обнаруженное увеличение этого медиатора у обследуемой категории пациентов может свидетельствовать об активности воспалительного процесса. Повышение содержания IL-2R совместно с TNF α , по данным Deswal A. с соавт. (2001), может служить маркером более тяжелого воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки. Низкое содержание IL-6 у обследуемых пациентов, возможно, связано с повышенной экспрессией рецепторов эндотелиальными клетками, что способствует быстрой интернализации цитокинов и снижению их уровня в кровотоке (Мазуров В.И. и соавт., 1999).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии активного воспалительного процесса эндотелия в остром периоде ИИ и ИМ.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОСУДОВ

Шаврин А.П.

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ, Пермь, Россия

Цитокины являются маркерами тканевого повреждения, и одновременно вовлекают в процесс воспаления и поствоспалительной регенерации различные типы иммунокомпетентных и неиммунных клеток (эндотелиоциты, тромбоциты и др.). Цитокины могут инициировать процессы фиброза или тканевой регенерации, что имеет немаловажное значение в отношении отдаленных последствий воспалительного процесса. На процесс репарации поврежденных тканей активно влияют IL-1, IL-8, TNF α . Они стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, дифференцировку фибробластов и синтез ими коллагена.

Цель работы – исследовать содержание про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови лиц с атеросклерозом.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-иммунологическое обследование 24 мужчин и 28 женщин в возрасте от 21 до 71 года. Методом иммуноферментного анализа в плазме крови определяли содержание

провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNF α), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-8 (IL-8), интерферона-гамма (IFN γ) и противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4 (IL-4) с использованием стандартных наборов (ООО «Цитокин», СПб и ООО «Протеиновый контур», СПб). Ультразвуковое сканирование брахиоцефальных сосудов для визуализации атеросклеротических бляшек, проведенное на аппарате АЛОКА 5000, выявило атеросклеротические изменения сосудов у 22 человек – опытная группа (средний возраст $53,3 \pm 1,7$ г). У 30 человек атеросклеротических изменений сосудов не обнаружено – группа сравнения (средний возраст $43,2 \pm 1,6$ г).

Результаты. В группе сравнения были обнаружены следующие показатели провоспалительных цитокинов: IL-1 $5,3 \pm 3,8$ пг/мл, IL-8 $12,3 \pm 3,1$ пг/мл, TNF α $3,1 \pm 0,1$ пг/мл, IFN γ $51,9 \pm 13,1$ пг/мл и противовоспалительных цитокинов – IL-4 $3,4 \pm 1,3$ пг/мл. В группе лиц с атеросклеротическими бляшками брахиоцефальных сосудов установлено достоверное повышение содержания в плазме крови провоспалительных цитокинов – IL-1 $18,02 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,04$), IL-8 $271,8 \pm 57,3$ пг/мл ($p < 0,02$), TNF α $14,74 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,03$). IFN γ имел тенденцию к снижению и был в количестве $27,6 \pm 7,0$ пг/мл ($p = 0,41$). Уровень противовоспалительного цитокина – IL-4 не отличался от его показателя в группе сравнения и составил $4,8 \pm 2,6$ пг/мл ($p = 0,58$).

Таким образом, повышение уровня провоспалительных цитокинов у практически здоровых лиц с начальными атеросклеротическими изменениями сосудов на фоне малого количества противовоспалительного цитокина, указывает на воспалительный процесс, который, может, вносит определенный вклад в прогрессирование атеросклероза.

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СТЕНОКАРДИИ

Шаповалова А.Б., Житнухин Ю.Л.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Россия

Несмотря на возросший в последние годы интерес к изучению патогенеза ИБС и, в частности, иммунологических нарушений, которым в настоящее время придается важное значение в течении и прогнозе заболевания, их выраженность и роль в клиническом течении, развитии осложнений у больных со стенокардией изучена недостаточно.

Цель. Изучение частоты выявления антигена миокарда, выраженности гуморального и клеточного иммунного ответа на данный антиген у больных с различными формами стенокардии.

Материалы и методы. Всего было обследовано 69 больных с ишемической болезнью сердца в возрасте от 45 до 69 лет (мужчин – 23, женщин – 45), которые были разделены на две группы: I группу (29 человек) составили больные со стабильной стенокардией напряжения (I – IV ФК, CCS), II группу (40 человек) – больные с нестабильной стенокардией (впервые возникшей стенокардией напряжения и прогрессирующей стенокардией). Контрольную группу (40 человек) составили практически здоровые лица в возрасте от 22 до 30 лет без кардиальной патологии. Проводились иммунологические исследования,

включающие выявление антигена (АГ) миокарда и анти-тел к этому антигену (АТ) в реакции торможения пассивной гемагглютинации по И. Лефтковитс (1981), изучение уровня циркулирующих иммунных комплексов методом осаждения полиэтиленгликолем (Л.С. Косицкая, 1983), а также исследование клеточной гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по индексу торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ).

Результаты. Проведенные исследования показали, что суммарный АГ миокарда (свободный и связанный в составе ЦИК) не выявлен в контрольной группе и определяется у больных обеих групп, чаще у больных II группы, хотя разница по средним данным оказалась статистически недостоверной (соответственно: $1,63 \pm 0,18$ и $6,9 \pm 4,79$ ступ. при $p > 0,05$). Средний уровень АТ к АГ миокарда оказался достоверно выше у больных II группы по сравнению с больными I группы, достоверно отличаясь в обеих группах от контроля (соответственно: $9,3 \pm 0,85$; $5,43 \pm 1,37$ и $2,8 \pm 0,29$ в титрах при $p < 0,01$). Высокие титры АТ к АГ миокарда ($1:32$ и выше) не определялись в контрольной группе и у больных I группы, но были выявлены в 9,5% случаев у больных II группы ($p < 0,05$). Что касается ЦИК, то их средний уровень достоверно выше у больных I и II групп по сравнению с контролем (соответственно: $0,06 \pm 0,01$; $0,067 \pm 0,004$ и $0,035 \pm 0,002$ ЕД при $p < 0,02$). Исследование ГЗТ по ИТМЛ показало, что у больных обеих групп этот показатель достоверно выше по сравнению с контрольной группой, особенно его повышение выражено у больных II группы (соответственно: $22,61 \pm 2,22$; $15,72 \pm 1,99$ и $6,7 \pm 1,03\%$ при $p < 0,01 - 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о повреждении миокарда у больных как с нестабильной, так и со стабильной стенокардией. В ответ на антиген миокарда развиваются аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа, наиболее выраженные у больных с нестабильной стенокардией, что усиливает повреждение миокарда.

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛИПРИМАРОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Красильникова Е.И., Галкина О.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия

В последние годы активно изучаются плеотропные иммуномодулирующие свойства статинов, наиболее выраженные у препаратов третьего поколения.

Цель настоящей работы - исследовать динамику маркеров повреждения эндотелия и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии липримаром, а также оценить клиническую эффективность длительной терапии (три года).

Обследовано 45 мужчин с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте от 42 до 73 лет (средний возраст - $56,3 \pm 3,2$ года). Все больные страдали стабильной стенокардией напряжения III (27 человек) и II (18 пациентов) функциональных классов. Изучались содержание десквамированных эндотелиоцитов периферической крови по методу Hladovics и ристоминин-индуцированная адгезия тромбоцитов спектрофотометрическим методом. Содержание фактора

некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерлейкина 8 (IL-8) в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Терапия липримаром в дозе 10 мг в сутки сопровождалась выраженным гиполипидемическим эффектом: уже через месяц отмечено снижение общего холестерина с $6,3 \pm 0,21$ ммоль/л до $4,3 \pm 0,10$ ммоль/л, $P < 0,001$, липопротеинов низкой плотности с $4,4 \pm 0,19$ до $2,6 \pm 0,08$ ммоль/л, $P < 0,01$; триглицеридов с $2,1 \pm 0,13$ до $1,7 \pm 0,16$, $P < 0,05$. Установлено уменьшение ристоминин-индуцированной ($1,5$ мг/мл) адгезии тромбоцитов (от $45,4 \pm 1,2\%$ до $18,2 \pm 2,2\%$ на фоне терапии), а также количества десквамированных эндотелиоцитов (от $5,7 \pm 0,8$ клеток/100 мкл до $4,4 \pm 0,9$ клеток/100 мкл на фоне терапии), что косвенно свидетельствовало об улучшении функционального состояния эндотелия. Терапия липримаром сопровождалась существенным снижением содержания TNF α в плазме крови у этой группы больных ИБС от 46 ± 19 пкг/мл до $9,9 \pm 0,7$ пкг/мл. На фоне гиполипидемического лечения выявлена однонаправленная выраженная тенденция к подавлению продукции IL-8, концентрация которого снизилась от 93 ± 28 пкг/мл до $21,7 \pm 4,6$ пкг/мл, $P < 0,01$. Пятнадцать больных получали липримар непрерывно в течение 3 лет; за весь период наблюдения отмечено стабильное течение стенокардии; повторные велоэргометрии выявили повышение толерантности к физической нагрузке.

Заключение. Таким образом, терапия липримаром способствует улучшению функционального состояния эндотелия и снижению продукции провоспалительных цитокинов, что, возможно, определяет долговременный клинический эффект стабилизации течения ишемической болезни сердца.

ФЕНОМЕН АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННОГО ДНК-ГИДРОЛИЗА ПРИ АУТОИММУННОМ МИОКАРДИТЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГИДРОЛИЗА КЛЕТОЧНОЙ ДНК

Шогенов З.С.^{2,5}, Калинина Е.В.^{2,5}, Воробьев И.И.⁴, Пономаренко Н.А.⁴, Земцова М.А.¹, Дурова О.М.³, Палеев Ф.Н.³, Кекенадзе Н.Н.^{2,5}, Мальцев К.А.^{2,5}, Габибов А.Г.⁴, Сучков С.В.^{1,3}

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия;

⁴Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

⁵Городская клиническая больница N81, Москва, Россия

Введение. У больных с аутоиммунным миокардитом (АМ) способность аутоантител (аутоАТ) осуществлять каталитическую деградацию патогенетически значимых аутоантигенов (аутоАГ), в частности, гидролиз клеточной ДНК, практически не изучена.

Цель работы - изучение у больных с АМ каталитически активных аутоАТ (абзимов), осуществляющих специ-

фический гидролиз клеточной ДНК и оценка значимости феномена для патогенеза АМ.

Материалы и методы. Сыворотки крови 98 больных с различными вариантами течения АМ и 40 клинически здоровых доноров (ЗД) получены из МОНИКИ и ГКБ №81 г. Москвы. Первую группу (со злокачественным течением/ЗАМ) составили 40 больных; вторую - 23 больных с доброкачественным течением (ДАМ); третью - 36 больных с миокардиодистрофией (МКС). Определение сывороточных титров анти-ДНК аутоАТ (изотипы IgG и IgM) осуществляли методом ИФА. Получение ДНК-связывающих аутоАТ из сывороток крови проводили методом аффинной хроматографии; скрининг крови на наличие ДНК-абзимов - методом аффинной сорбции с определением в препаратах АТ ДНК-гидролизующей активности.

Результаты. Анализ уровня циркулирующих в крови аутоАТ к дцДНК выявил более чем двукратное повышение их у больных с ЗАМ, в то время как у пациентов с ДАМ уровень анти-ДНК аутоАТ сохранялся в пределах нормы. Рост сывороточных ДНК-связывающих аутоАТ отмечены у 15% больных с МКС, особенно, в периоды обострения. В полученных из сывороток больных ДНК-связывающих аутоАТ была изучена их ДНК-гидролизующая активность.

У 56% больных с ЗАМ (обладающих высоким уровнем ДНК-связывающих аутоАТ) активность ДНК-абзимов значительно повышена по сравнению со ЗД. У остальных больных этой группы способность аутоАТ гидролизовать субстрат не превышала уровня ЗД. У больных с ДАМ лишь в 9% случаев выявлено повышение ДНК-гидролизующей активности ДНК-связывающих аутоАТ – при этом их каталитическая активность не имела корреляции с ростом сывороточных титров таких АТ. Пациенты с МКС характеризовались невысоким средним уровнем каталитичес-

кой активности ДНК-абзимов, диапазон колебаний которой обнаруживал корреляционную зависимость с диапазоном концентраций ДНК-связывающих аутоАТ.

Присутствие в крови анти-ДНК аутоАТ сопровождается их высокой каталитической активностью в отношении ДНК, а уровень активности коррелирует не только с сывороточными титрами аутоАТ, но и с конкретными вариантами течения АМ и степенью инвалидизации пациента. ДНК-абзимы представляют крайне информативный объект для оценки формирования признаков вторичной синдромальной патологии в ходе прогрессирования АМ, ибо при аутоиммунных заболеваниях основными мишенями для цитотоксического действия ДНК-абзимов являются апоптотические клетки, гибель которых под воздействием ДНК-абзимов может провоцировать развитие экстракардиальной патологии. Описанный феномен имеет определяющее значение для прогрессирования аутоиммунного синдрома, ибо в реализации цитотоксического потенциала ДНК-абзимов участвуют, как минимум, сразу два механизма – рецептор-опосредуемая клеточная смерть путем апоптоза и прямой цитотоксический эффект ДНК-абзимов за счет опосредуемого Fab-фрагментом АТ каталитического гидролиза ДНК клетки-мишени. Таким образом, Fab-фрагмент, избегая участия в традиционных механизмах АТ-опосредованного лизиса, становится важнейшим молекулярным фрагментом ДНК-абзимов в их каталитической атаке на клетку-мишень и контроле за уровнем цитотоксичности. Разработка на основе Fab-фрагментов АТ инженерных конструкций с заданными каталитическими и цитотоксическими свойствами заложит фундамент для создания в ближайшем будущем лечебно-диагностических препаратов принципиально новых поколений.