

Таблица 4

Результаты сравнения показателей эхокардиографии в начале болезни и после лечения у больных с повышенным артериальным давлением

Показатели	В начале болезни	После лечения	p
РЛПmax, см	3,44±0,50	3,70±0,63	0,01
ПКА, см	3,07±0,41	3,20±0,37	0,05
ИЛП	1,97±0,30	2,07±0,29	0,05
КДОЛЖ, мл	116±34,7	123±38,6	0,05
ММЛЖ, г	158±44,1	203±66,4	0,01
MV TC, м/с	63,4±8,71	66,0±9,04	0,03
GR TC, мм рт.ст	1,65±0,46	1,76±0,48	0,05
MV LA, м/с	86,6±10,5	85,8±22,6	0,04
GR LA, мм рт.ст	3,01±0,65	3,31±1,23	0,02

роятно, следует считать следствием ликвидации гиперфункции миокарда на фоне тиреотоксикоза. Увеличение ММЛЖ выявили и у больных с АГ, и с нормальным давлением, но более значительным оно было у больных

с АГ. Признаки гипертрофии миокарда выявляли у больных уже в первый год болезни. Следует обратить внимание, что тенденций к восстановлению размеров полостей и толщины стенок миокарда у больных при длительном лечении тиреотоксикоза не наблюдалось, что противоречит концепции о полной обратимости тиреотоксического воздействия на сердце при ликвидации избытка тиреоидных гормонов. У больных с АГ выявлено значительное повышение СДЛА, что при тиреотоксикозе может являться предиктором сердечной недостаточности [6].

Таким образом, при длительном тиреостатическом лечении ДТЗ не происходило обратного развития гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца. Тенденции к увеличению ММЛЖ наблюдались у всех больных при непрерывной тиреостатической терапии. В развитии тиреотоксических изменений миокарда важную роль играли нарушения, произошедшие до начала лечения, а также сопутствующая АГ. АГ при тиреотоксикозе должна активно выявляться и корректироваться на протяжении всего периода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. – М., 2003. – Т. 6. №2 – С.272-280.
2. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Факторы риска тиреотоксической кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. – М., 2007. – Т. 53. №4. – С.12-18.
3. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. №7. – P.501-509.
4. Merce J, Ferras S, Oltra C., et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism a prospective Doppler echocardiographic

study // The American Journal of Medicine. – New York, Feb 2005. – Vol. 118. №2. – P.126-131.

5. Muller B., Tsakiris D.A., Roth C.B., et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31. №2. – P.131-137.

6. Osman F, Franklyn J.A., Holder R. L., et al. Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After Antithyroid Therapy // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49. №1. – P.71-81.

Информация об авторах: 454048, г.Челябинск, ул. Доватора, 24Б-46. E-mail: alexeev.evgnij@yandex.ru, Алексеева Ольга Александровна – врач-эндокринолог.

© ИНЖУТОВА А.И., ЛАРИОНОВ А.А., САЛМИНА А.Б., ПЕТРОВА М.М. – 2010

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СООБЩЕНИЕ 2)

А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, А.Б. Салмина, М.М. Петрова

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; НИИ Молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель – д.м.н., проф. А.Б. Салмина; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины ИПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

Резюме. В статье (сообщение 1, 2) представлены данные исследования молекулярно-клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих гипертонической болезнью, рефрактерной гипертонией, ишемической болезнью сердца и нейроциркуляторной дистонией. Выявлены различия в патогенезе формирования дисфункции эндотелия в изучаемых группах больных. В сообщении 2 освещены данные об участии мембран-высвобожденных микрочастиц клеточного генеза в развитии эндотелиальной дисфункции, проведен корреляционный анализ изучаемых параметров, представлена сводная таблица параметров патогенеза эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, эндотелиальная дисфункция, мембран-высвобожденные микрочастицы, блеббинг.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIFFERENT PATHOLOGY (REPORT 2)

A.I. Inzhutova, A.A. Larionov, A.B. Salmina, M.M. Petrova
(Krasnoyarsk State Medical University)

Summary. In the paper (report 1 and report 2) is presented a study of molecular and cell markers of endothelial dysfunction in patients with cardio-vascular pathology. The report 2 shows a data of involvement of membrane-derived microparticles in the development of endothelial dysfunction with correlative analysis of the studied parameters.

Key words: cardiovascular pathology, endothelial dysfunction, membrane-derived microparticles, blebbing.

Несмотря на существующие работы, описывающие корреляционные отношения между прогрессированием эндотелиальной дисфункции и содержанием мембран-

высвобожденных микрочастиц различной природы, до сих пор остается не изученным патогенез участия мембранных микрочастиц в реализации этого фено-

мена [1]. Данная экспериментально-клиническая работа была ориентирована на проверку рабочей гипотезы о том, что высвобождение мембранных микрочастиц из CD38-экспрессирующих клеток происходит за счет клеточной активации при непосредственном участии CD38, при этом мембранные микрочастицы, несущие на своей поверхности CD38, могут вызывать измененное функционирование эндотелиоцитов за счет CD38-CD31 взаимодействия, вызывая локальное воспаление, и являясь переносчиками липопротеидов низкой плотности [3]. Исследование роли мембран-высвобожденных микрочастиц в развитии эндотелиальной дисфункции рассматривается в качестве новой концепции патогенеза дисфункции эндотелия.

Вместе с тем, мембран-высвобожденные микрочастицы из клеток крови могут проникать в субинтиму сосудов, вызывая локальное воспаление, и являясь переносчиками липопротеидов низкой плотности [3]. Исследование роли мембран-высвобожденных микрочастиц в развитии эндотелиальной дисфункции рассматривается в качестве новой концепции патогенеза дисфункции эндотелия.

Целью проведенного исследования явилась идентификация различий в патогенезе эндотелиальной дисфункции при различной кардиоваскулярной патологии.

Материалы и методы

В исследовании с информированного согласия приняли участие 110 больных обоего пола в возрасте 30-65 лет, находящиеся на амбулаторном лечении в МУЗ ГП №14, страдающие: 1) Гипертонической болезнью II стадии, риск 3 (30 больных, женщин – 18, мужчин – 12, средний возраст 46 лет); 2) ИБС: стенокардия напряжения II ф.к., ХСН I (NYHA2) (20 больных, женщин – 7, мужчин – 13, средний возраст 39 лет); 3) Рефрактерной гипертонической болезнью (15 больных, женщин – 13, мужчин – 2, средний возраст 40 лет); 3) Нейроциркуляторной дистонией (НЦД) смешанного типа (15 больных, женщин – 9, мужчин – 6, средний возраст 32 года); 5) Контрольная группа: практически здоровые люди обоего пола соответствующего возрастного и полового состава (30 человек).

Все больные исследуемых групп обратились за медицинской помощью впервые или не получали регулярного терапевтического лечения по указанным заболеваниям в течение не менее 3 лет. Больные с сочетанной кардиоваскулярной патологией не были включены в проводимое научное исследование.

Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, ранее перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы, сахарный диабет, заболевания почек и соединительной ткани, иммунологические расстройства, онкологические заболевания.

У больных исследовалась иммуноцитохимия (оценка экспрессии и особенностей локализации CD38 и CD31 на лимфоцитах, тромбоцитах, мембран-высвобожденных микрочастицах; установление природы мембран-высвобожденных микрочастиц путем определения их связывания со специфическими антителами и корреляционным анализом). Выполнялась фазово-контрастная микроскопия (оценка феномена бляббинга лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови).

Статистические методы исследования с использованием для непараметрических показателей критерий W Уилкоксона, критерий T Манна-Уитни, Wilcoxon Matched Pairs test; Levene and Brown-Forsythe tests; для исследования взаимосвязи коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание CD38-позитивных микрочастиц преобладало в группе больных с гипертонической болезнью (28,3%) и ИБС (32,6%). В то время, как низкий уровень отмечен в группах с рефрактерной гипертонией (15,4%)

и нейроциркуляторной дистонии (НЦД) (12,2%). В то же время, приблизительно на равном уровне во всех группах больных было содержание CD31-позитивных микрочастиц, в группе НЦД – наиболее низкий (18,1%). Статистически незначимо ($p>0,05$) преобладало содержание CD31-позитивных микрочастиц над CD38-позитивными в группе больных с рефрактерной гипертонией. Микрочастицы обладают мизерными размерами, что обеспечивает их проникновение в мельчайшие сосуды, следовательно, CD38-позитивные микрочастицы могут обеспечивать формирование локальной дисфункции эндотелия в коронарных сосудах (или усугублять ее). Относительно гипертонической болезни – следует предполагать воздействие на сосудистую сеть почек, так же, как и микроканальцев, что обеспечивает почечный компонент повышения артериального давления. Не исключено, что CD38-позитивные микрочастицы могут проникать через гемато-энцефалический барьер. Таким образом, формирование осложнений и колебания АД, в том числе, могут быть связаны с образованием активных мембран-высвобожденных микрочастиц. При рефрактерной гипертонии микрочастицы вносят значимый вклад в формирование устойчивости к лекарственным препаратам, так как содержание CD38 и CD31-позитивных микрочастиц значимо высокое, что может приводить к блокированию рецепторов. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения и раскрытия темы.

Наибольшее количество слущенных эндотелиоцитов определялось в группах рефрактерной гипертонии (количественный показатель равен 1,5, $p<0,05$) и ИБС (количественный показатель равен 2, $p<0,05$), как показатель выраженности эндотелиальной дисфункции, значимо наименьший в группе НЦД (0,5).

Положительные высокой силы ($r=0,8$, $p<0,001$) корреляционные отношения обнаружены в группе больных ИБС и НЦД (экспрессия CD31), вместе с тем между НЦД и рефрактерной гипертонией по этому параметру корреляционные отношения отрицательные высокой силы ($r=-0,85$, $p<0,05$).

Экспрессия CD38 лимфоцитами имела положительные высокой силы корреляционные отношения между гипертонической болезнью и НЦД ($r=0,8$, $p<0,05$), а так же между НЦД и ИБС ($r=0,07$, $p<0,01$). В то время как, между гипертонической болезнью и рефрактерной гипертонией по этому параметру отмечались положительные корреляционные отношения средней силы ($r=0,6$; $p=0,051$).

Интерес к исследованию корреляционных отношений между изучаемыми параметрами CD38 и CD31-позитивных лимфоцитов был обусловлен гипотезой разных превалирующих механизмов формирования дисфункции эндотелия в случае артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. При рефрактерной гипертонии имеется тенденция к совместному увеличению CD31 и CD38-позитивных лимфоцитов. При этом если при гипертонической болезни будет возрастать количество CD38-позитивных лимфоцитов, то при рефрактерной гипертонии наибольший вклад в патологическое состояние внесут CD31-позитивные лимфоциты.

Характерно, что наблюдаются положительные корреляционные отношения между CD38-позитивными лимфоцитами при рефрактерной гипертонии и CD31-позитивными лимфоцитами при НЦД ($r=0,6$, $p<0,05$). В то время как те же ИБС с гипертонической болезнью и НЦД находятся в отрицательной корреляционной связи ($r=-0,7$, $p<0,05$). Отрицательные корреляционные связи отмечены между CD38-позитивными и CD31-позитивными лимфоцитами при ИБС и НЦД. Таким образом, несмотря на то, что патологии НЦД и ИБС, казалось бы, абсолютно находящиеся на разных полюсах патологического состояния, отмечается особенность формирования дисфункции эндотелия при этих заболеваниях. В целом же, характеристики лимфоцитарного

звена при НЦД приближены к рефрактерной гипертонии. Видимо, НЦД, являясь неким полипотентным патологическим состоянием, в зависимости от дальнейшего развития патологического процесса по одной из схем формирования дисфункции эндотелия, может приводить к развитию гипертонической болезни или ИБС, что, предположительно, генетически обусловлено.

формирование и прогрессирование дисфункции эндотелия при изучаемых патологиях имеет ряд существенных различий. Так, при гипертонической болезни, CD38-позитивные лимфоциты и микрочастицы вызывают апоптоз эндотелиальных клеток, что ведет к формированию сосудистого дефекта и снижению эластичности сосудистой стенки. Кроме того, активные мембран-

Таблица 1

Исследованные параметры, оказывающие наибольший вклад в формирование и прогрессирование изучаемых патологий

	ГБ	АГ	ИБС	НЦД
лимфоциты	CD38	CD38	CD31	CD31
блеббинг	↑	↓	↑	↓
Тромбоциты преобладают	38	31	31	31
Тромбоциты другого типа	31	38 ↓	38	38 ↑
Микрочастицы CD38	↑	+	↑	+
Микрочастицы CD31	+	+	+	+
Слученные эндотелиоциты	↑	↓	↑	↓↓
Значимые корреляционные связи	CD38+/НЦД CD31-/АГ	CD31-/НЦД	CD31л+/НЦД CD38+/НЦД	CD31л+/ИБС CD38+/ИБС CD38л+/ГБ
Наибольший вклад в патологию	CD38л, CD38т, CD38м ↓	CD38л, CD31м, ↓ CD38т	CD31л, CD31т, CD38м ↓ CD38т	CD31л, CD38м, CD31м, CD31т, ↓ CD38л ↓
Природа микрочастиц	CD38л ↓	CD38л ↑ CD31т ↑	CD38л ↓	CD31т ↑

Примечание: стрелками указана сила приложения действующего параметра: ГБ – гипертоническая болезнь, АГ – рефрактерная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НЦД – нейроциркуляторная дистония; л – лимфоциты, т – тромбоциты, м – микрочастицы.

Отрицательные корреляционные связи между содержанием CD38 и CD31-позитивных тромбоцитов ($r=-0,5$; $p<0,05$) при гипертонической болезни также указывают на весомый вклад CD38-позитивных тромбоцитов. Что характерно, при увеличении CD38-позитивных тромбоцитов уменьшается содержание CD31-позитивных микрочастиц при данной патологии. Такая же картина наблюдается при рефрактерной гипертонии. Интересно, что при рефрактерной гипертонии увеличение числа CD31-позитивных тромбоцитов приводит к росту процентного содержания CD31-позитивных микрочастиц, которые помимо блокады рецепторов могут вызывать асептическое воспаление сосудистой стенки и формирование атеросклероза. Природа происхождения мембранных микрочастиц при изучаемых патологиях требует дальнейшего исследования. При НЦД возможен рост содержания CD38 и CD31-позитивных тромбоцитов.

Положительные корреляционные отношения высокой силы между CD38-позитивными микрочастицами при гипертонической болезни и рефрактерной гипертонии указывают на сходство формирования дисфункции эндотелия при этих двух патологиях. Так же отмечена высокая корреляция между CD38 и CD31-позитивными микрочастицами при НЦД ($r=0,8$, $p<0,01$). В то же время, из корреляционных отношений следует, что наибольшую роль при ишемической болезни сердца в прогрессировании дисфункции эндотелия играют микрочастицы, в то время как при гипертонической болезни – тромбоциты.

Подводя итог проведенного исследования, сложилась следующая принципиальная таблица наиболее значимо воздействующих изученных параметров в формировании дисфункции эндотелия (табл. 1).

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что

высвобожденные микрочастицы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и в почечную систему, соответственно вызывая реакции повышения артериального давления. При рефрактерной гипертонии вместе с тем, что CD38-позитивные лимфоциты оказывают патогенное воздействие на эндотелий сосудов, отмечено, что продуцируется повышенное количество микрочастиц, которые, видимо, блокируют клеточные рецепторы, снижая тем самым афинность к лекарственным препаратам (либо же обладают конкурирующим с лекарственными препаратами воздействием на рецепторы). Кроме того, при рефрактерной гипертонии, вследствие воздействия постоянно высокого артериального давления повышается порог возбудимости рецепторов, о чем свидетельствует низкий процент блеббингующих лимфоцитов при этой патологии.

При ИБС наибольший вклад в патогенез эндотелиальной дисфункции вносят CD31-позитивные тромбоциты и лимфоциты, за счет которых и происходит формирование асептического воспаления, атеросклероза и тромбоза. Вместе с тем, значимую роль играют CD38-позитивные микрочастицы (природа которых в значительной степени обусловлена CD38-позитивными лимфоцитами). CD38-позитивные микрочастицы могут проникать в мельчайшие сосуды и субэндотелиальный слой, благодаря своему размеру. Всё это способствует формированию атеросклероза и раневому дефекту коронарного сосуда, что приводит к развитию ишемической болезни сердца.

При НЦД формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции носит полипотентный характер (так как прослеживается участие всех изучаемых факторов). В связи с тем, что патологический процесс не имеет выраженного характера, клинико-биохимические изменения также мало выражены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulanger C.M. New marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia: an index relating endothelial injury to repair capacity // *Future Lipidology*. – 2007. – Vol. 2. №2. – P.3-5.
2. Pirro M., Schillaci G., Paltriccia R. Increased Ratio of CD31+/CD42- microparticles to endothelial progenitors as a novel marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia //

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – № 26. – P.25-30.

3. Pirro M., Schillaci G., Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197. №2. – P.57-67.

4. VanWijk M.J., VanBavelet E. Microparticles in cardiovascular diseases // *Cardiovascular Research*. – 2003. – №2 (59). – P.77-87.

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

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

© САРАП П.В., ВИННИК Ю.С., ОСТАНИН А.А. – 2010

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

П.В. Сарап¹, Ю.С. Винник², А.А. Останин³

(¹МУЗ «Городская клиническая больница №6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск, гл. врач – А.Б. Коган;

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; ³НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск, директор – д.м.н., акад. РАМН В.А. Козлов)

Резюме. Перспективным направлением в изучении иммунопатологических механизмов у пациентов с ургентной хирургической абдоминальной патологией является исследование факторов, определяющих формирование иммунного ответа. Факторный анализ позволяет выделить и рассчитать значения главных компонент (ГК) – факторов, определяющих вариации значений изучаемых данных. Каждая из ГК характеризует различные механизмы, формирования иммунного ответа. ГК тесно связаны с показателями интоксикации, вегетативной регуляции, продукции цитокинов, числом осложнений и тяжестью состояния пациентов. Исследования по изучению факторов организации функционирования иммунной системы открывают перспективы в разработке новых интегральных методов оценки тяжести состояния пациентов, прогноза течения и исхода заболеваний, а также выбора наиболее эффективной тактики комплексного лечения.

Ключевые слова: ургентная хирургия, иммунитет, главные компоненты, факторный анализ.

THE FACTORIAL ANALYSIS OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY

P.V. Sarap¹, Y.S. Vinnik², A.A. Ostanin³

(¹N.S. Karpovich City Clinical Hospital №6, Krasnoyarsk; ²V.F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University;

³Institute of Clinical Immunology RAMS SB, Russian Federation, Novosibirsk)

Summary. A perspective direction in studying immunopathological mechanisms in patients with urgent surgical abdominal pathology is research of the factors defining the immune response organization. The factorial analysis allows to designate and calculate values of the main components (MC) – the factors, defining variations of studied data values. Each of MC characterizes various mechanisms formations of the immune response. MC defining a condition of immune system are closely connected with indicators of an intoxication, vegetative regulation, cytokine levels, probability of complications and patients' state severity. Researches on studying factors defining the immune response organization open prospects in working out of new integrated methods of an estimation of patients state severity, forecasting of course and outcome of diseases, and also a choice of the most effective tactics of complex treatment.

Key words: urgent surgery, immunity, main components, factorial analysis.

Нарушение функций иммунной системы у пациентов с ургентными состояниями хирургического профиля во многом определяют течение послеоперационного периода, вероятность развития осложнений и в целом определяют успешность лечебных мероприятий и исход заболевания.

Иммунная система как одна из наиболее чувствительных к действию внешних и внутренних факторов функциональных систем вовлечена во все патологические процессы, происходящие в организме.

Формирование иммунного ответа находится под влиянием множества внешних и внутренних факторов: состояния нервной и эндокринной регуляции, выраженности воспалительного процесса, травматичности оперативного вмешательства, комплекса лечебных мероприятий. Оценка влияния факторов, определяющих особенности организации иммунного ответа, пред-

ставляется интересной с целью определения ключевых показателей для лечебных воздействий и мониторинга их эффективности. Перспективным направлением в изучении механизмов развития иммунопатологии является исследование факторов, определяющих организацию иммунного ответа. Факторный анализ позволяет выделить и рассчитать значения главных компонент (ГК) – факторов, определяющих вариации значений изучаемых данных. Корреляционные связи ГК с показателями состояния пациента показывают скрытые закономерности функционирования и сопряжения элементов иммунной системы в процессе формирования иммунного ответа.

Цель работы: исследовать факторы, определяющие особенности организации иммунного ответа и оценить их связь с клиническими характеристиками у пациентов с ургентной хирургической патологией.