

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

VII Международная
научно-практическая конференция



Витебск 2012

Министерство образования Республики Беларусь
Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования «Витебский государственный
университет имени П.М. Машерова»

Учреждение образования «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское общественное объединение по артериальной гипертонии

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Материалы VII Международной
научно-практической конференции*

24–25 мая 2012 г.

Витебск, 2012

УДК 612.0:616.45-00.1
ББК 54.102я431
Д48

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол №1 от 21.03. 2012 г.

Редакционная коллегия:
профессор **А.П. Солодков** (*главный редактор*);
академик НАНБ, профессор **А.Г. Мрочек**;
член-корреспондент НАНБ, профессор **В.В. Зинчук**;
профессор **Висмонт Ф.И.**;
проректор по НИР, доцент **С.А. Сушков**

Рецензенты:

Материалы конференции представлены в авторской редакции

Д48 **Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования** : материалы VII Международной научно-практической конференции. – Витебск: 24–25 мая 2012 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол.: А.П. Солодков (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2012. – 228 с.
ISBN 978-985-517-351-0.

Книга содержит статьи, посвященные проблеме дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Рассмотрены вопросы, касающиеся характера и механизмов возникновения дисфункции эндотелия, а также прикладные аспекты диагностики, коррекции и профилактики дисфункции эндотелия в кардиологии, клинике внутренних болезней, акушерско-гинекологической клинике и при венозной недостаточности. Научное издание предназначено для научных работников, широкого круга врачей, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 612.0:616.45-00.1
ББК 54.102я431

ISBN 978-985-517-351-0.

© УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2012

РАЗДЕЛ I

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ: ОБЩИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИО- И ВАЗОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА АДАПТАЦИИ К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

*Горячева А.В.¹, Белкина Л.М.¹, Терехина О.Л.¹, Дауни Г.Ф.²,
Маллет Р.Т.², Смирин Б.В.¹, Якунина Е.Б.¹, Манухина Е.Б.^{1,2}*

¹НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Россия;

²Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США

Ранее мы показали, что адаптация к периодической нормобарической гипоксии оказывала антиаритмическое действие, существенно уменьшала площадь зоны инфаркта и предупреждала дисфункцию эндотелия коронарных и некоронарных сосудов при ишемии и реперфузии миокарда [1].

Известно, что многие защитные эффекты адаптации к гипоксии (АГ) связаны со стимулирующим действием гипоксии на продукцию оксида азота (NO) [2]. Однако данные о роли NO в предупреждении ишемических и реперфузионных (ИР) повреждений миокарда при предварительной АГ противоречивы. В некоторых работах показано, что ингибирование синтеза NO препятствует формированию адаптационной защиты против ИР повреждения миокарда [3]. С другой стороны, имеются данные о том, что ИР повреждение связано с гиперпродукцией NO, и ингибиторы NOS могут оказывать благоприятное действие при ИР повреждении [4].

В связи с этим цель настоящей работы состояла в оценке влияния АГ и ИР миокарда на продукцию NO и нитративный стресс в миокарде и сосудах и возможной роли NO в кардио- и вазопротекторном эффекте АГ.

Материал и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 250-280 г. Использовались следующие группы животных: 1) контроль, 2) АГ, 3) ИР, 4) АГ + ИР.

АГ создавалась в гипоксической камере циклами. Каждый цикл состоял во вдыхании гипоксической газовой смеси (9,5-10% O₂) в течение 5-10 минут, чередующимся с дыханием атмосферным воздухом в течение 4 минут. Каждый сеанс АГ состоял из 5-8 циклов ежедневно. Полный курс АГ длился 21 день.

На следующий день после завершения курса АГ у крыс вызывали локальную ишемию миокарда *in situ* путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на 30 минут с последующей реперфузией в течение 60 минут. Во время ИР проводилась непрерывная регистрация ЭКГ в I отведении.

Производство NO оценивали спектрофотометрически по суммарной концентрации стабильных метаболитов NO нитритов и нитратов (NOx) в плазме.

Содержание маркера нитрования белков, 3-нитротирозина (3-НТ) определяли в свободной стенке левого желудочка, в перегородке сердца и аорте с помощью слот-блот анализа. Экспрессию белка изоформ NO-синтазы (NOS) определяли в миокарде левого желудочка и аорте с помощью Вестерн-блот анализа. Результаты представляли в виде репрезентативных диаграмм как отношение площади сигнала в пикселях к интенсивности сигнала.

Статистическая обработка проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна-Уитни. Данные усреднялись по группам и приводились как $M \pm SEM$. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. АГ приводила к небольшому повышению уровня NOx в плазме (6.8 ± 0.5 мкмоль/л в контроле vs 8.1 ± 0.4 мкмоль/л при адаптации, $p > 0,05$). ИР вызывала выраженную гиперпродукцию NO: концентрация NOx в плазме увеличивалась с 6.8 ± 0.5 мкмоль/л в контроле до $14 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0.001$). Предварительная АГ предупредила вызванную ИР гиперпродукцию NO, в результате чего уровень NOx в плазме адаптированных крыс после ИР увеличился лишь до 9.1 ± 1.1 мкмоль/л ($p < 0.005$ по сравнению с неадаптированными крысами).

ИР вызывала значительное накопление 3-НТ в левом желудочке ($142 \pm 8\%$ после ИР vs $100 \pm 12\%$ в контроле, $p = 0.01$), однако в перегородке и в аорте увеличения содержания 3-НТ не наблюдалось. Адаптация к гипоксии сама по себе не вызывала достоверных изменений уровня 3-НТ, но полностью предупреждала накопление 3-НТ в миокарде левого желудочка.

АГ вызывала достоверное снижение содержания индуцибельной NOS (iNOS) в миокарде и аорте, а также снижение содержания эндотелиальной NOS (eNOS) в миокарде; содержание eNOS в аорте и содержание нейрональной NOS в миокарде и аорте оставалось без изменений.

Увеличение продукции свободных форм кислорода и азота является важным патогенетическим звеном развития ИР повреждения. Избыток NO реагирует с супероксиданионом, образуя пероксинитрит, способный вызывать повреждения клеток сердца и сосудов и нарушения биохимических процессов за счет быстрого окисления и нитрования белков [5].

В настоящее время существуют разногласия в отношении того, какая изоформа NOS ответственна за повреждающую гиперпродукцию NO во время ишемии и раннего периода реперфузии миокарда. Предполагается, что в раннем ИР периоде гиперпродукция NO и связанные с ней нарушения митохондриальной функции обусловлены активацией eNOS, а на поздних стадиях длительной реперфузии – индукцией iNOS, которая усугубляет повреждения [6]. Наши данные показывают, что АГ предупреждает повреждение миокарда и сосудов при ИР, по-видимому, за счет ограничения экспрессии белка iNOS и eNOS. Предупреждение гиперпродукции NO позволяет сохранить уровень и активность eNOS в сосудах и предупредить развитие дисфункции эндотелия. Полученные в настоящей работе данные об ограничении накопления метаболитов NO в плазме и маркера нитративного повреждения 3-НТ в миокарде подтверждают предположение о том, что кардиопротекторные эффекты адаптации могут быть, по крайней мере, частично, обусловлены ограничением гиперпродукции NO.

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют предположить, что в формирование кардиопротекторного эффекта адаптации к периодической гипоксии вносит вклад ограничение гиперпродукции NO и сопутствующего нитративного стресса. Этот защитный эффект наблюдается на фоне накопления HIF-1 α в миокарде. Однако роль взаимодействия между HIF-1 α и NO в этом механизме предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-04-00980).

Литература

1. Manukhina E.B., Belkina L.M., Smirnova E.A., Shimkovich M.V., Nazarov V.A., Malyshev I.Yu., Tkatchouk E.N., Mallet R.T., Downey H.F. Intermittent, normobaric hypoxic conditioning is cardio- and vasoprotective in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion. // *Circulation*. – 2007. – V.116 (Suppl II) – P. 199.
2. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. // *Exp. Biol. Med.* – 2006. – V. 231. – P. 343–365.
3. Ding H.L., Zhu H.F., Dong J.W., Zhu W.Z., Yang W.W., Yang H.T., Zhou Z.H. Inducible nitric oxide synthase contributes to intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2005. – V. 26. – P. 315–322.
4. Ryou M.-G, Sun J, Oguayo K.N., Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Hypoxic conditioning suppresses nitric oxide production upon myocardial reperfusion. // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – V. 233. – P. 766–774.
5. Peluffo G., Radi R. Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – V. 75. – P. 291–302.
6. Zhao X., Chen Y.-R., He G., Zhang A., Druhan L.J., Strauch A.R., Zweier J.L. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) knockout decreases NOS2 induction, limiting hyperoxygenation and conferring protection in the postischemic heart. // *Am. J. Physiol.* – 2007. – V. 292. – H1541–H1550.

ПЕРОКСИНИТРИТ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Зинчук В.В., Степура Т.Л.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Оксид азота (NO) один из наиболее важных паракринных факторов, ответственных за состояние сердечно-сосудистой системы. NO контролирует тонус сосудов, ингибирует активность тромбоцитов, предупреждает адгезию лейкоцитов, уменьшает пролиферативные процессы в интиме [4]. Пероксинитрит (ONOO^-) в малых количествах также является фактором, регулирующим функции эндотелиоцитов. Применение малых доз донора ONOO^- – SIN-1, в модели с клетками эндотелия приводило к активации сигнальных путей, оказывающих цитопротекторное действие [5]. Благодаря нитрованию тирозиновых остатков белков адгезии на поверхности эндотелиоцитов происходит угнетение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами и активированными тромбоцитами, что расширяет адаптивные возможности эндотелия и поддерживает их противовоспалительный фенотип [6]. Однако избыточная продукция ONOO^- при нарушении функций эндотелия способна оказывать влияние на кислород связывающие свойства крови (КССК).

Со снижением биодоступности NO возникают нарушения физиологических функций и свойств эндотелия, которые характеризуются как дисфункциональные. Главным образом данные нарушения обусловлены активацией процессов образования кислородных свободных радикалов (КСР), в частности супероксид аниона, который инактивирует NO, приводя к образованию ONOO^- . В свою очередь, образующийся ONOO^- способен снижать количество синтезируемого NO. Было показано, что ONOO^- угнетает экспрессию NO-синтазы (NOS) через активацию Rho-киназы [3]. В результате окисления тетрагидробиоптерина ONOO^- происходит разобщение димера NOS, который не только не способен синтезировать NO, но и переходит на путь синтеза супероксид аниона [4]. Применение катализатора разложения ONOO^- – FeTPPs, в различных моделях подтверждает участие ONOO^- в развитии дисфункции эндотелия (ДЭ) [3]. На фоне действия FeTPPs восстанавливается ацетилхолин-зависимая вазорелаксация, увеличивается продукция NO, снижается активность киназ, подавляющих экспрессию NOS.

Усиленная продукция ONOO^- в условиях развития ДЭ может также оказывать влияние на красные клетки крови, гемоглобин и его кислород-связывающие свойства. К примеру, было показано, что сопровождающая гипертензию и стенокардию ДЭ влияет на состояние КССК и потребление кислорода тканью [1]. Умеренная гипертензия сопровождается сни-

жением сродства гемоглобина к кислороду (СГК), что можно рассматривать как компенсаторный механизм, возникающий при недостаточном обеспечении кислородом тканей. При данных изменениях КССК наблюдается увеличение продукции NO [1], поскольку синтез его, как известно, является кислород зависимым процессом. На этом основании можно предполагать, что состояние эндотелия, его NO-продуцирующая способность, в некоторой степени зависят от состояния КССК. По мере развития гипертензии происходит противоположный сдвиг в КССК, который авторы характеризуют как декомпенсацию.

Для выяснения роли ONOO^- в формировании КССК было проведено исследование *in vitro*. Образцы смешанной венозной крови кроликов инкубировали 30 минут при 37°C в анаэробных условиях с ONOO^- . В других сериях ONOO^- добавляли в сатуратор, где происходило насыщение крови «гипокапнической» (4.2% CO_2 , 5.3% O_2 , 90.5% N_2) или «гиперкапнической» смесью (9.5% CO_2 , 3.5% O_2 , 87.0% N_2). Во всех экспериментах концентрационные соотношения гемоглобина (тетрамера) и ONOO^- составляли 100:1 и 10:1. СГК оценивали по следующим показателям: $p50$ стандартное, рассчитанное для $\text{pH} = 7,4$, $p\text{CO}_2 = 40$ мм рт. ст. и температуры 37°C , и реальное измеренное при реальных значениях pH , $p\text{CO}_2$, температуры. Концентрацию ONOO^- , полученного известным методом из пероксида водорода и нитрита натрия, определяли спектрофотометрически [Корпенюк, 1996].

При инкубировании венозной крови в анаэробных условиях при соотношении гемоглобина и ONOO^- равном 100:1 происходило снижение показателя $p50$ стандартного на $3,83 \pm 2,22$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и реального на $5,65 \pm 2,81$ мм рт.ст., достоверно увеличивалось содержание метгемоглобина до $2,8 \pm 0,4\%$. Переход к соотношению $\text{Hb}:\text{ONOO}^-$ 10:1 приводил к еще более существенному снижению $p50$, которое составило $8,47 \pm 3,06$ мм рт. ст. для стандартного показателя и $11,1 \pm 3,16$ мм рт. ст. для реального. В последнем случае статистически значимо снизились значения $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ на $7,4 \pm 0,5$ и $20,0 \pm 3,4$ мм рт. ст., соответственно, а также возрос показатель pH крови на $0,067 \pm 0,006$ единиц. При соотношении $\text{Hb}:\text{ONOO}^-$ 100:1 в условиях воздействия «гипокапнической» смеси стандартный $p50$ увеличивался на $2,27 \pm 0,2$ мм рт. ст., а реальный на $2,07 \pm 0,17$ мм рт. ст. Количество метгемоглобина в этом опыте возросло на $8,9 \pm 0,9\%$, а напряжение кислорода снизилось на $2,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. В «гиперкапнических» условиях наблюдалось статистически значимое снижение $p\text{O}_2$ на $1,5 \pm 0,2$ мм рт. ст. и увеличение на $7,4 \pm 0,9\%$ концентрации метгемоглобина, но показатели СГК при этом оставались неизменными. Большая концентрация ONOO^- в «гипокапнической» крови (соотношение $\text{Hb}:\text{ONOO}^-$ равно 10:1) вызывала прирост стандартно-

го и реального показателей СГК на $10,81 \pm 1,22$ и $8,58 \pm 1,09$ мм рт. ст., соответственно. Примечательно, что остальные показатели изменялись однонаправленно с таковыми в предыдущих экспериментах: концентрация метгемоглобина выросла на $59,1 \pm 5,0\%$, напряжение кислорода в образце снизилось на $15,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. При высоком $p\text{CO}_2$ (Hb: $\text{ONOO}^- = 10:1$) наблюдалось снижение $p50$ реального на $16,88 \pm 3,26$ мм рт. ст. и стандартного на $11,99 \pm 2,36$ мм рт. ст., на фоне пониженного на $19,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. $p\text{O}_2$ и повышенного количества метгемоглобина на $79,8 \pm 0,3\%$.

На основании полученных нами результатов показано, что ONOO^- может быть ответствен за разнонаправленное изменение СГК, возникающее при дисфункции эндотелия [1, 2]. Было замечено, что эффект ONOO^- в отношении СГК определяется напряжением углекислого газа в крови: в условиях воздействия «гипокапнической» смеси кривая диссоциации оксигемоглобина дозозависимо сдвигалась вправо, а в крови, где $p\text{CO}_2$ превышало 50 мм рт. ст. – влево. Можно предполагать, что модификация ONOO^- гемоглобина и/или эритроцитов происходит различными путями, зависящими от газового состава среды. Помимо этого в условиях воздействия «гиперкапнической» газовой смеси эффект ONOO^- зависел от соотношения Hb: ONOO^- . При низком содержании ONOO^- в крови большая часть его перехватывалась CO_2 и подвергалась инактивации. Только при соотношении Hb: ONOO^- , равном 10:1, была достигнута концентрация ONOO^- , способная модифицировать гемоглобин и его кислородсвязывающие свойства.

Возникающий дисбаланс продукции NO в L-аргинин-NO системе и кислородных свободных радикалов приводит к образованию избыточного количества ONOO^- , изменяющего СГК, что имеет значение в генезе ДЭ.

Литература

1. Зинчук, В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – 7–8. – С. 81–89.
2. Зинчук, В.В., Степура, Т.Л. Действие пероксинитрита на сродство гемоглобина к кислороду *in vitro* // Биофизика. – 2006. – 51 (1). – С. 32–39.
3. El-Remessy A.B., Tawfik H.E., Matragoon S., Pillai B., Caldwell R.B., Caldwell R.W. Peroxynitrite mediates diabetes-induced endothelial dysfunction: possible role of Rho kinase activation // Exp Diabetes Res. – 2010. – С. 247–861.
4. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Pflugers Arch. – 2010. – 459(6). – С. 923–939.
5. Mattart L., Calay D., Simon D., et al. The peroxynitrite donor 3-morpholinosydnonimine activates Nrf2 and the UPR leading to a cytoprotective response in endothelial cells // Cell Signal. – 2012. – 24(1). – С. 199–213.
6. Wagner A.H., Hildebrandt A., Baumgarten S., et al. Tyrosine nitration limits stretch-induced CD40 expression and disconnects CD40 signaling in human endothelial cells // Blood. – 2011. – 118(13). – С. 3734–3742.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ БИОФИЗИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КРОВОТОКА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ СИЛ

Родионов Ю.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Еще в 1965 году я предложил гипотезу о важном физиологическом значении восприятия эндотелием влияний пульсирующего характера реологических и гемодинамических параметров на уровне макрососудистого русла и системы микроциркуляции для обеспечения транскапиллярного обмена (Родионов Ю.Я., 1965). Тогда это было расценено как пример «недостаточного знания структурно-функциональной роли эндотелия как внутренней выстилки кровеносных сосудов». Идея возникла под впечатлением неожиданного открытия К. Видергельмом и соавт. в 1964 году существования пульсирующего кровотока и давления в капиллярах брыжейки кишечника лягушки. Факт был установлен благодаря изобретению прецизионного «сервонулирующего микроманометра» [1–3]. В дальнейшем, мы теоретически, физико-математическими методами, а также, по возможности экспериментально, проанализировали справедливость этой «частной гипотезы» [2]. С тех пор нами разрабатывается важная с общебиологических позиций концепция о существовании специального кардиального уровня интеграции животного организма [2, 3]. Структурная и функциональная модуляция органов и тканей, адекватная жизнь которых зависит от состояния макро и микрогемодинамики и транскапиллярного обмена непосредственно зависит от эндотелия как сенсора-датчика, воспринимающего сложнейшие влияния кровотока, давления и механических напряжений [4]. Кровоток и гемодинамические силы в артериальном и венозном сосудистом русле весьма неоднородны. Сосудистая система устроена причудливо и очень сложно, со множеством разветвлений, с неуклонным уменьшением внутреннего диаметра артериальных сосудов, с изменяющейся формой их поперечного сечения, с формированием системы микроциркуляции, занимающей огромную суммарную площадь поверхности и линейной продолжительности своего русла. Затем в венозной части сосудистой системы (ёмкостные сосуды) наблюдается обратное явление – неуклонное увеличение диаметра сосудов. Существует множество анастомозов, в том числе, артерио-артериальных и артериовенозных. Формируются сосудистые области, относящиеся к не менее сложным «чудесным сетям» в почках, печени и др. Естественно, огромную структурно-функциональную сложность представляет собой лимфа-

тическая система. Здесь мы не касаемся роли и места эндотелия в физиологии и патологии лимфатической системы, выполняющего сложные, но еще мало изученные функции. Согласно закону (или принципу) Меррея, куб радиуса родительского сосуда равен сумме кубов радиусов дочерних сосудов [6]. Это означает, что в случае действия закона Меррея, существует функциональная взаимосвязь между радиусом сосуда и объёмным кровотоком в нём, средней скоростью потока, профилем скорости потока, напряжением сдвига потока и напряжением сдвига сосудистой стенки, числом Рейнольдса и градиентом давления в индивидуальных сосудах. При этом уникальную роль играет именно сосудистый эндотелий [1 – 4, 5]. Эндотелий – главный посредник реализации двойственного характера транскапиллярного обмена [1], а также он обеспечивает избирательную проницаемость макромолекул. Посредством образования различных факторов роста, их активаторов и ингибиторов, эндотелий участвует в различных видах перестройки (ремоделирования) сосудистой стенки, не только адаптивной, но и патологической - механизмы атерогенеза и старения сосудов, воспалительные реакции и опухолевая трансформация. Функциональная жизнеспособность эндотелия определяет поддержание текучести крови, баланс гемостатически/тромботического и противokoагуляционного (фибринолитического) потенциала посредством освобождения прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических веществ. Эндотелий участвует в воспалительных реакциях, в том числе в развитии симптомокомплекса «системной воспалительной реакции» и синдрома «воспалительной реакции низкой или малой интенсивности», продуцируя хемотаксические факторы и хемокины, молекулы клеточной адгезии и цитокины. Неоспорима роль эндотелия в регуляции сократительно/дилятационной активности гладкомышечных клеток сосудов и сосудистого тонуса. Первичная дисфункция эндотелия может вызывать развитие различных сосудистых нарушений: ускорение атерогенеза, гипертензивная болезнь сердца, мозга и почек; формирование аневризм, развитие тромбоза и т.д. В свою очередь, эти и многие другие заболевания вызывают вторичную дисфункцию эндотелия и способствуют связанным с этой дисфункцией тромботическим и иным осложнениям. Эндотелий воспринимает множество гемодинамических и гемореологических воздействий самого различного характера [1 – 4, 5]. Некоторые из них вызывают дисфункцию эндотелия, сенсибилизируют к определённым видам гемодинамической нагрузки, видоизменяя его функциональную активность. Особую роль здесь играют «факторы риска»: генетический фон, особенности метаболических реакций, характер питания и образ жизни человека и мн. др. Доказано, что наиболее ранние признаки дисфункции эндотелия появляются в «излюбленных» зонах артериальной системы – места

разветвлений, изгибы и извитости сосудов. Взаимосвязи между гемодинамическими силами, структурным гомеостазом сосудов и механизмами ремоделирования сосудистой стенки выявляются как следствие непосредственного контакта крови с эндотелием. Эндотелий воспринимает всю гамму гемодинамических воздействий, испытывая влияние гидродинамического давления, циклического кругового напряжения или более причудливых его форм, возникающих, например, при винтовых, спиральных и турбулентных видах кровотока. При этом напряжения сдвига кровотока формируются под действием сил трения. Силы трения действуют параллельно внутренней (люминарной) поверхности сосуда либо по касательной траектории. Экспериментально установлено, что у людей величина напряжения сдвига в венах колеблется в диапазоне от 1 до 6 дин/см², а в артериях – от 10 до 70 дин/см² [5]. Установлено, что наибольшую важность для изменений состояния сосудистой стенки или её ремоделирования имеют не абсолютные величины напряжения сдвига, а их колебания, как частотные, так амплитудные [2–4]. Интересно, что при низких величинах напряжения сдвига из-за снижения объёмного кровотока или вязкости крови, когда внутренний диаметр сосуда уменьшается, возникает гиперплазия интимы и среднего слоя сосуда. Стенка сосуда может гипертрофироваться даже тогда, когда сократительная активность гладкомышечных клеток остаётся практически нормальной. Сигналом для этих реакций, индуцированных снижением величин артериального кровотока, могут явиться «фактор-2 роста фибробластов», катехоламины, NO, кавеолин-1, тканевая трансглутаминаза. Последняя является зависимым от ионов кальция энзимом, стимулирующим образование перекрёстных связей посредством ϵ -(γ -глутамил) лизиновых остатков. Доказано участие также модуляторов пуриnergических P2X4 ионных каналов, регулируемых АТФ; рецепторов, сопряжённых с G-белком, например, через матриксную металлопротеиназу, регулируемую митохондриальным редокс-балансом. Участвуют также рецептор тирозиновых киназ и особый рецептор тирозиновой киназы, Ax1, являющейся лигандом протеина-6, специфического ингибитора (выключателя активности) факторов роста. Кроме того, в этих реакциях участвуют мощный митоген гладких мышц сосудов – фактор роста, подобный эпидермальному; связывающий гепарин фактор роста, и циклофилин А. Циклофилин А секретируется гладкомышечными клетками сосудов в ответ на стимуляцию реактивными формами кислорода. Относится к шаперонам с молекулярной массой 20 кДа. Он побуждает гладкие мышцы сосудов к пролиферации и миграции. Под действием изменяющихся величин кровяного давления и напряжения сдвига на стенку вен может развиваться воспалительная реакция с последующим ремоделированием стенок вен или венозных клапанов.

Отсюда, телеангиоэктазии, варикозное расширение вен или формирование «сетчатых вен». Дисфункция эндотелия является одним из ведущих патофизиологических факторов развития, а иногда и возникновения сердечно-сосудистой патологии. Ещё в 1856 году Р. Вирхов описал триаду структурно-функциональных изменений, лежащих в основе развития тромбозомболических осложнений. Без вовлечения эндотелия в эти события ни один из патологических процессов развиваться не может. Доказательства были получены экспериментально и клинически. Нормальный эндотелий необходим для обеспечения нормальной сократимости и расслабления гладкомышечных клеток кровеносных сосудов посредством местного образования вазоконстрикторов (тромбоксан A_2 , эндотелин; свободные радикалы кислорода, азота, липидов; ангиотензин II и др.) и вазодилататоров (простациклин, NO, H_2S , CO и др.). Нормальный эндотелий играет важную роль в регуляции сократимости миокарда. Дисфункция эндотелия может выражаться «парадоксальной» вазоконстрикторной реакцией, например, на ацетилхолин. Это может быть следствием подавления активности эндотелиальной NO-синтазы либо действием свободных радикалов, нейтрализующих NO. Кстати, прямая связь ацетилхолина с рецептором на гладкомышечных клетках, если эндотелий отсутствует или «дисфункционален», вызывает вазоконстрикцию. Сниженная продукция NO или его инактивация способствуют прогрессированию атеросклеротических повреждений уже на самых ранних стадиях атерогенеза. Следствием дисфункции эндотелия могут явиться: нарушения реактивности сосудов с преимущественными вазоконстрикторными реакциями (отсюда, ишемия, болевой синдром, тромбоз, инфаркт); повышение сосудистой проницаемости к липопротеинам и другим макромолекулам (атерогенез, амилоидоз и др.); усиленная экспрессия молекул клеточной адгезии и хемотаксических факторов (воспаление и в том числе «воспаление низкой интенсивности»); активная мобилизация моноцитов, превращение их в макрофаги и скопление макрофагов в стенке сосудов с образованием «пенистых клеток»; подавление способности эндотелия к регенерации и подстрекательство гладкомышечных клеток к пролиферации и миграции вследствие расстройства механизмов восприятия ростовых сигналов; усиленная экспрессия тканевого фактора и фактора фон Виллебранда с активацией прокоагуляционного потенциала и подавлением фибринолитической активности; образование чрезмерных количеств тромбина, активация динамических свойств тромбоцитов и формирование фибриновых отложений (депозитов). Значение нарушений характеристик кровотока в дисфункции эндотелия и как следствия в патологии сердечно-сосудистой системы состоит, прежде всего, в изменении этих характеристик в местах сосудистых разветвлений, ответвлений, кри-

волинейности, образования сосудистых пазух (синусов) и клапанов, аортальных и венозных. Особое значение имеют нарушения формирования адекватных вращательных спиралевидных форм кровотока и гемодинамических солитонов, к которым эндотелий и сосуды в целом не только адаптированы и толерантны, но и воспринимают их как «естественный фон нормальной стимуляции» [2–4], с образованием вихревых и турбулентных форм потока. Дисфункцию эндотелия, несомненно, вызывают хирургические вмешательства, когда проводится баллонная ангиопластика, вставляются стенты или сшиваются артериальные сосуды. В этих местах возникают серьёзные возмущения характеристик кровотока. И, конечно, «ящик Пандоры» для эндотелия открывается в условиях внезапных нарушений кровотока по типу острой или хронической артериальной ишемии или венозной гиперемии. Даже артериальная гиперемия, характерная для «реперфузионного синдрома», возникающего, например, после трансплантации органов и тканей, рассматриваемая как адаптационная реакция, может приводить к дисфункции эндотелия. Наиболее частыми причинами нарушений кровотока в венозной системе (а венозная гемодинамика изучена и изучается явно недостаточно!) являются замедление кровотока, возникновение феномена рефлюкса (регургитации) при клапанной недостаточности или полное прекращение оттока крови. Общим результатом всего этого могут явиться прогрессирование атеросклеротических процессов, образование аневризм в артериях, фиброз и кальцификация створок аортального клапана, «внутристендовый рестеноз» артерий, гиперплазия интимы и развитие варикозных изменений вен; явления хронической венозной недостаточности, «ишемически/реперфузионного синдрома» и посттрансплантационной васкулопатии. Таким образом, исследования природы эндотелия как собственно «механочувствительного датчика» и сенсора колебаний электрических и электромагнитных сигналов, генерированных сердцем или локально, должны стимулировать разработку новейших методов исследования, результаты которых будут плодотворными с теоретической, познавательной, точки зрения и в отношении медико-биологической практики.

Литература

1. Родионов Ю.Я., Чиков В.П. – К теории транскапиллярного (трансмембранного) обмена. // Известия АН СССР. – 1978. Серия биол. – № 2. С.230–238.
2. Rodionov Yu.Ya., Chikov V.P. – The phenomenon of the electromechanical cardiac control of basic animal organism's activities. // XXVIII Int. Congr. of Physiological Sciences. Abstracts. Budapest. Hungary. 1980, July 13–19.
3. Rodionov Yu.Ya. – The Heart as a pivotal biological pump-oscillator. The cardiac level of animal organism's integration. Phenomenology, hypothesis, postulates and

- their significances. // XXXII Int. Congr. of Physiological Sciences. Abstracts. Glasgow. Great Britain. 1993, August 1–6.
4. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И. – Эндотелий как сенсор (датчик), воспринимающий пульсовые колебания кровотока, создаваемые сердцем. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. 2000. Витебск. С.27–32.
 5. Chiu J.-J., Chien Shu – Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. // *Physiol. Rev.* – 2011. – V. 91, pp. 327–387.
 6. Murray C.D. – The physiological principle of minimum work: The vascular system and the cost of blood volume. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1926. –V. 12. № 3. P.207–214.

МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ К КОЛЕБАНИЯМ КРОВОТОКА КАК МЕХАНИЗМ СИГНАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЕНОМА

*Родионов Ю.Я., Шебеко В.И.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Эндотелий артериальных сосудов и системы микроциркуляции первым воспринимает пульсирующие колебания кровотока и давления, создаваемые сердцем (Родионов Ю.Я., 1965) [1, 2]. Разработка новейших методов исследования позволила получить впечатляющие результаты, расширяющие и углубляющие представления об эндотелии как механочувствительном преобразователе – датчике сигналов, возникающих под влиянием сложных колебаний кровотока и давления. Объективная недоступность использования таких методов в нашей экспериментальной практике ограничивает возможности научных исследований природы эндотелия как механочувствительного датчика лишь теоретическими соображениями и аналитическим анализом доступного объема научного материала.

В 2001 году П. Дэвис и соавт. методами микродиссекции, «антисенсовой амплификации РНК» и «ДНК-микрочипов/биочипов» (DNA microarray) установили наличие «высокой степени гетерогенности экспрессии генов эндотелиоцитов» в тех «критических зонах» артериальной системы, где существенно изменяются характеристики кровотока [4]. В эндотелии усилена экспрессия факторов транскрипции типа NF-κB, «раннего ростового фактора» (Egr-1); протоонкогенов c-fos, c-jun. Возрастает экспрессия молекул клеточной адгезии ICAM-1 и E-селектина. Устойчиво и непрерывно активируется белок – «протеин, связывающий регуляторный элемент холестерина» (SREBP). Он усиливает транскрипционную активность генов эндотелиоцитов, опосредствованных действием «регуляторного элемента

холестерола» (SRE), кодирующим образование LDL-рецептора, а также холестеролсинтазы и синтазы жирной кислоты. Поэтому усиливается захват эндотелием LDL и активируется синтез липидов. При ламинарном кровотоке подобных явлений не наблюдалось. Это можно объяснить стационарностью ламинарного кровотока и высокой амплитудой «напряжения сдвига» потока крови. Исследования влияния характеристик кровотока на эндотелий коронарных сосудов показали, что колебания кровотока с переходом его к турбулентности вызывают активную экспрессию «Толль-лайн рецептора-2» (TLR-2). Делеция этого рецептора у мышей (LDL $-/-$) устраняет атеросклеротические изменения в артериях. В ламинарном потоке *in vitro* реакция эндотелиальных TLR-2 рецепторов на ФНО- α или липополисахарид блокируется, но сохраняется при нарушениях характера кровотока. Эндотелий, экспонированный к потоку с низкими величинами «напряжения сдвига» или к возвратно-поступательному (маятниковобразному, реципрокному) потоку, устойчиво экспрессирует множество факторов транскрипции, молекул клеточной адгезии, металлопротеиназ и др. Следствием этого являются фенотипические изменения эндотелия, его «атерогенность», и готовность к участию в реакциях воспаления. Остаётся лишь установить, какие из этих реакций определяют вектор деструктивных событий, а какие реакции и в ответ на какие преимущественные изменения кровотока оказывают предохранительные и антиатерогенные действия.

Чрезвычайную важность (поскольку эти исследования практически не проводились, за исключением наших теоретических исследований!) представляет оценка роли «электрочувствительности» эндотелия к пульсирующему электромагнитному полю, создаваемому сердцем, а также вклад этого фактора в совокупность тех реакций, которые известны к настоящему времени как следствия «механочувствительности» эндотелия к колебаниям кровотока [2]. Кстати, установлено, что каналы ионного тока в эндотелии, активируемые параметрами кровотока или потока перфузата, имеют самый широкий диапазон чувствительности к амплитуде кровотока (потока) и частоте его осцилляций.

С прикладной точки зрения огромный интерес представляет факт, что в эндотелии усиливается экспрессия атеропротективного фактора транскрипции или «Крюппель-подобного фактора» (KLF2) под влиянием «атеропротективной формы волны кровотока или потока перфузата». Белок (белки), названный «Krüppel-like» фактором, относится к факторам транскрипции, содержащим структуру, названную молекулярным мотивом «Zn-палец». Это наиболее часто встречающаяся молекулярная структура, в которой характерной формы комплексы (напоминающие «палец») образованы координатными свя-

зьями иона Zn^{+} между двумя остатками цистеина и двумя остатками гистидина или между четырьмя остатками гистидина. Этот молекулярный комплекс обеспечивает фактору KLF2 способность участия в регуляции экспрессии гена, и в конечном итоге, в регуляции пролиферации, дифференциации клеток, развитии клеток и их запрограммированной гибели. К 2004 году стало известно, что существуют, по крайней мере, две формы волны кровотока, способствующие атерогенезу или «атеро-восприимчивые» (athero-prone), и препятствующие атерогенезу (athero-protective) или «атеро-устойчивые» [5, 6]. Сложная иерархия взаимодействий биомеханических характеристик кровотока и генетических программ в эндотелии (и в клетках гладкой мускулатуры сосудов!) определяет сложный патогенез сердечно-сосудистой патологии – атеросклероза, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Несомненно, фокусом или узловым звеном в цепи всех взаимодействий в этих гомеостатических динамических сетях является эндотелий. Нужно отдать должное значительному вкладу в разработку многих из этих проблем, сделанному М. Джимброуном и его соавторами из Гарвардской медицинской школы [5]. Их работы, публикуемые с 1980 года, посвящались выяснению влияний на эндотелий не только факторов окружающей среды, но и вирусной инфекции и трансформации вирусов в сосудах, бактериальным продуктам, цитокинам, окисленным липидам, конечным продуктам гликозилирования белков и других структур, гомоцистеину, и, что особенно интересно нам – гемодинамическим силам. Они имели возможность применить мощный научный инструмент – метод «геномного анализа с высокой пропускной способностью». Ими получены новые научные результаты и подтверждены данные, опубликованные другими авторами, о том, что эндотелиальные гены модулируются величинами «напряжения сдвига» кровотока или перфузата с высвобождением множества продуктов экспрессии этих генов: tPA, Hsp70, ICAM-1, VCAM-1, NF- κ B, Smad-6, Smad-7, тромбомодулин, c-fos, c-myc, Egr-1, TGF- β , PDGF-A и B, bFGF, eNOS, COX-2, SOD. Получены также доказательства, что статины проявляют антиатерогенное или атеропротективное действие посредством активации фактора транскрипции KLF2 [6]. Изменения «напряжения сдвига» потока побуждают к экспрессии KLF2 посредством активации протеинкиназы AMPK. Идентифицирован ядерный фактор транскрипции, подобный эритроидному фактору 2, Nrf2, который индуцируется «напряжением сдвига». Nrf2 ответственен за экспрессию антиоксидантного гена эндотелия. Редокс-состояние эндотелия и его антиоксидантный потенциал по-разному реагируют на «атеро-восприимчивую» и «атеро-протективную» форму волны через активацию Nrf2, вызванную сигнальным механизмом «фосфоинозитол 3-киназа/Akt» [6]. Перемеще-

нию Nrf2 в клеточное ядро эндотелия способствует KLF2. Совместное действие KLF2 и Nrf2 составляет 70% экспрессии гена, индуцированного «напряжением сдвига» потока. Особое значение в выяснении влияния биомеханических параметров кровотока на эндотелий имеют некоторые эпигенетические механизмы. Они ещё мало изучены, хотя известно, что они могут видоизменять экспрессию гена и функции клетки в ответ на воздействие на эндотелий различных видов «напряжения сдвига» кровотока. Так, энзимы, регулирующие структуру и функцию хроматина, а также некоторые факторы транскрипции вовлечены в экспрессию гена эндотелиоцитов, реагирующего на «напряжение сдвига» кровотока. Доказано участие в этих реакциях деацетилазы гистонов (HDACs). Доставка в ядро эндотелия HDAC5 побуждается фосфорилированием этого энзима «напряжением сдвига» потока при участии KLF2 и eNOS. Сложный механизм воздействия «напряжения сдвига» описан для индукции протоонкогена c-fos в ДНК эндотелия. При этом стимулируется ацетилирование и фосфоацетилирование гистона H3 с участием сигнальных путей, зависимых от протеинкиназы A (PKA) и p38 MAPK. Обнаружены микроРНК, связывающиеся с мессенджерными РНК и нарушающие их трансляционный механизм. При ламинарном потоке с «напряжением сдвига» 12 дин/см² в эндотелии экспрессия многих микроРНК усиливается, в том числе микроРНК-19a и микроРНК-23b. Последние реагируют на изменение потока перфузата или крови и участвуют в регуляции эндотелиального клеточного цикла или роста.

Подчёркивается, что перспективное направление еще плохо разрабатывается. Скорее всего, из-за технических трудностей и дороговизны методик. Недавно Юн Фанг и Питер Дэвис установили, что в эндотелии, высоко чувствительном к атерогенезу имеет место «сайт-специфическая регуляция» микроРНК-92a, факторов KLF4 и 2. Это новый индекс фенотипической гетерогенности эндотелия, связанной с регионарной его восприимчивостью к атерогенезу или наоборот – устойчивости к нему. Не менее важно, что нарушенный кровоток способствует локальному воспалению артерий через семейство Rel-белков, о котором мы упоминали ещё в 1997 году [3]. Стало понятным, что экспрессия Rel A посредством N-терминальной киназы 1 протоонкогена c-jun стимулируется нарушенными характеристиками кровотока и протекает с участием фактора транскрипции NF-κB. Подчеркнём, какое множество факторов, условий и событий индуцирует в эндотелии активацию (экспрессию) протоонкогенов c-fos, c-myc, c-jun и др. Поскольку эти протоонкогены могут активироваться ангиотензином II и, возможно, другими биологически активными пептидами, следует полагать, что активность локальных механизмов ангиотензиногенеза может управляться биомеханическими параметрами крово-

тока. Чрезвычайно важно определить, например, какие гемодинамические силы, амплитудные и частотные характеристики, либо действия солитонов сложной конфигурации потоков крови прямо или опосредствованно влияют на геном эндотелия. Их существование несомненно, потому что практически все фармакологические модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы смягчают или устраняют повреждения эндотелия и замедляют прогрессирование деструктивных процессов в атероматозных бляшках. Где же находится «вектор» таких сил? Что синхронизирует их эффекты, когда и почему нарушается такая синхронизация? Например, в условиях склерозирования артерий изменяется скорость распространения биомеханических импульсов по артериальной системе и изменяется характер фронта и крутизна волн давления и кровотока. Разрешение всех этих вопросов – дело будущих исследований, которые невозможны без адекватного и даже опережающего развития методической базы и научных технологий, естественно с внедрением методов компьютерных и информационных технологий, с построением моделей, имитирующих подобные процессы с позиций подходов, изложенных в проекте Физиом и «омик». Кстати, Республика Беларусь обладает мощным интеллектуальным потенциалом и не менее мощными компьютерами с огромной разрешающей способностью. Мы уже несколько лет, может быть, недостаточно настойчиво и поэтому безуспешно, пытаемся «довести» до сведения адептов медико-биологической секции НАН РБ и редакцию журнала «Известия НАН РБ» идею включиться в проект Физиом! Уже пришло время понять настоятельную необходимость пересмотра всего существа современной науки, сконцентрировавшей свое внимание на проблемах патологии сердечно-сосудистой системы. Наши исследования включались в Координационные планы НИР АН СССР с 1976 по 1990 годы по научным направлениям «Физиология висцеральных систем» и «Теоретические и прикладные аспекты биоритмологии»: «Механизмы транскапиллярного (трансмембранного) обмена» № 4.7.5.899 и «Сердце как биологический насос-осциллятор» № 158. Разработка этих тем определялась как приоритет мирового уровня. Это тем более важно, что именно в Республике Беларусь еще с 1965 года разрабатываются новые подходы к выяснению природы функции сердца как пульсирующего насоса-осциллятора, формирующего специальный кардиальный уровень интеграции животного организма, задающего, в частности, пульсирующий динамический характер транскапиллярного обмена, для обеспечения которого и служит вся сердечно-сосудистая система. Поэтому организм человека – «оркестр», но не «без дирижёра», как утверждает один из крупнейших современных физиологов Денис Нобл [7]. Мы уверены – «дирижерские» функции этого удивительного «оркестра» выполняет сердце, а нейрогуморальные меха-

низмы обеспечивают более тонкие подстройки животного организма к решению всей совокупности адаптационных задач.

Литература

1. Rodionov Yu.Ya. The Heart as a pivotal biological pump-oscillator. The cardiac level of animal organism's integration. Phenomenology, hypothesis, postulates and their significances // XXXII Int. Congr. of Physiological Sciences. Abstracts. Glasgow. Great Britain. 1993. August 1 – 6th.
2. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И. Реакции эндотелия на гемодинамическую нагрузку и на повреждение. Регенерационная способность эндотелия. Роль клеток-предшественниц эндотелия в этих процессах // Дисфункция эндотелия (VI международная научно-практическая конференция). – 2010. – Витебск. – с. 28–35.
3. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе // Медицинские новости. – 1997. – № 11. – С.12–17.
4. Davies P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction // Physiol. Rev. – 1995. – 75. – P. 519–560.
5. Dai G., Vaughn S., Zhang Y. et al. Biomechanical forces in atherosclerosis-resistant vascular regions regulate endothelial redox balance via phosphoinositol 3-kinase/Akt-dependent activation of Nrf2. // Circ. Res. 2007. – 101. – P. 723–733.
6. Chiu J.-J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives // Physiol. Rev. – 2011. – 91. – P. 327–387.
7. Noble D. The Music of Life: A new view on Nature and Nurture. – 2008. – Science, Oxford.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ ВЛИЯНИЙ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ОДНОРАЗОВОМ СТРЕССОРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ: РОЛЬ iNOS

*Солодков А.П., Яцковская Н.М., *Лазуко С.С.*

УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», Беларусь

** УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Как недостаточное, так и избыточное образование NO связано с различными патологическими процессами. Нарушение биодоступности NO, синтезируемого eNOS и nNOS, может привести к гипертонии, импотенции, или атеросклерозу, а избыток образования NO, синтезируемого iNOS, может вызвать воспаление, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, иммуногенный тип диабета, инсульт и рак.

Ранее нами показано, что при длительном жестком ограничении двигательной активности наблюдается появление iNOS, сопровождающееся избыточной продукцией монооксида азота и, как следствие, ослаблением ауторегуляции коронарного потока и сократительной

функции миокарда [1]. В тоже время, при кратковременной иммобилизации и под влиянием кратковременных повторяющихся стрессорных воздействий также наблюдается увеличение синтеза NO, но он не нарушает тонус сосудов и сократительную функцию миокарда. В этих двух моделях стресса повышение эндотелийзависимой NO-опосредованной релаксации может быть защитным механизмом, который способен уравновесить активацию симпатической нервной системы во время стресса.

Одним из возможных объяснений данного различия в действии NO может быть разный источник его происхождения, в конечном итоге, оказывающий влияние на его протекторный эффект.

Целью данного исследования было на изолированном кольце аорты крыс, подвергнутых кратковременному одноразовому ограничению двигательной активности, выяснить эффективность влияния высокоселективного ингибитора iNOS на выраженность эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазоконстрикции.

Материал и методы. Эндотелийзависимое расслабление изолированного кольца аорты-крыс (массой 180-250г) оценивали классическим способом (предсокращали гладкомышечные клетки кольца аорты фенилэфрином (10^{-6} М) с последующим кумулятивным добавлением в перфузионный раствор ацетилхолина от 1×10^{-10} до 3×10^{-5} М). Вазоконстрикцию изучали путем введения в перфузионный раствор возрастающих концентраций альфа 1-адреностимулятора фенилэфрина (от 10^{-15} до 10^{-3} М). Для выяснения роли iNOS использовали ее высокоселективный блокатор S-метилизотиомочевину (Sigma, США). Эксперименты проводили на установке Biopac systems, TISSUE BATH 4CHAN SYS, США (датчики силы -TSD125, соединенные с системой накопления данных MP150, программа AcqKnowledge 4.1. Препарат изолированного кольца аорты перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта, который функционировал в изометрическом режиме.

Концентрацию ИЛ-1 β , ФНО- α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы и реагенты ТОО «Цитокин» (С-Петербург), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская область, п. Кольцово) с помощью фотометра универсального Ф-300 ТП (Беларусь).

Острый стресс вызывали фиксацией крыс в пластиковых пеналах на протяжении 60 минут, затем брали в эксперимент. В экспериментах использовали изолированные кольца аорты крыс, разделенных на 2 группы: контрольную (n=27) и группу животных, перенесших стресс (n=37).

Обработка полученных результатов проводили с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0 и при помощи программы GraphPad Prism 4.0.

Результаты и их обсуждение. Эндотелийзависимая релаксация. Исходное напряжение кольца аорты во всех исследуемых группах животных не различалось и в среднем составляло $1824 \pm 13,8$ мг. Сократительный ответ кольца аорты на фенилэфрин между исследуемыми группами не различался (в среднем составил $3370 \pm 100,7$ мг). В контрольной группе животных после добавления ацетилхолина дилатация кольца аорты начиналась при концентрации 5×10^{-8} М и составляла 12%. При этом максимальная дилатация достигалась при концентрации ацетилхолина в перфузате 3×10^{-5} М и составляла 64%. В группе животных, перенесших острый стресс, дилатация изолированного кольца аорты начиналась при концентрации ацетилхолина в ванночке 1×10^{-8} М и составила 19%. При концентрации ацетилхолина 5×10^{-8} М - 46%, что было на 33% больше, чем в контроле ($p < 0,05$). Максимальная дилатация в группе животных перенесших острый стресс достигалась при концентрации ацетилхолина 3×10^{-5} М и составляла 85%. При этом, в группе животных «острый стресс» наблюдалось увеличение чувствительности гладкомышечных клеток аортальных сосудов к ацетилхолину. Так концентрация ацетилхолина, вызывающая 50% ответную реакцию (EC50) гладкомышечных клеток аортальных сосудов составила при остром стрессе – $4,531 \times 10^{-8}$ М (в контроле EC50 – $1,584 \times 10^{-7}$ М).

Добавление в перфузионный раствор высокоселективного блокатора iNOS S-метилизотиомочевинины в контрольной группе животных не оказало влияние на выраженность эндотелийзависимой релаксации кольца аорты. Напротив, в группе животных, перенесших однократный не продолжительный стресс, инкубирование сегмента аорты с S-метилизотиомочевининой сопровождалось расслаблением гладкомышечных клеток, которое начиналось при концентрации ацетилхолина 3×10^{-8} М и составило 14%. Максимальная дилатация достигалась при концентрации ацетилхолина 3×10^{-5} М и составляла 61%. Несмотря на то, что блокатор индуцированной NO-синтазы в значительной степени ограничивал усиление эндотелийзависимой вазодилатации в группе «острый стресс+S-MT», чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов оставалась повышенной EC50 и составило $8,483 \times 10^{-8}$ М ($p < 0,05$), против контроля где EC50 было $1,584 \times 10^{-7}$ М. Этот факт указывает на то, что кратковременное однократное стрессорное воздействие сопровождается образованием индуцированной NO-синтазой.

Эндотелийнезависимая вазоконстрикция. Дозозависимое (от 10^{-15} до 10^{-3} М) введение $\alpha 1$ адреностимулятора фенилэфрина приводило к увеличению сократительной активности изолированного кольца аорты крысы. В контрольной группе животных сократитель-

ный ответ изолированного кольца аорты крысы на возрастающие концентрации фенилэфрина проявлялся при концентрации 10^{-13} М и составил 14% от исходного напряжения, а при концентрации 10^{-6} М ответная реакция была 100%.

В группе животных, перенесших острый стресс, сокращение кольца аорты начиналась, как и в контроле, при концентрации фенилэфрина 10^{-13} М и составляла 25% от исходного напряжения, достигая максимума при 10^{-6} М – 93%. Необходимо отметить, что в группе животных «острый стресс» реакция на фенилэфрин была более выражена при низких концентрациях $\alpha 1$ -адреностимулятора по сравнению с контролем, в то время как при повышении концентрации фенилэфрина наблюдался противоположный эффект. Чувствительность аортальных сосудов к фенилэфрину оказалась более высокой в группе контрольных животных и EC50 составляла $5,179 \times 10^{-12}$ М ($p < 0,05$, против группы «острый стресс» EC50 – $3,497 \times 10^{-11}$ М).

Добавление в перфузионный раствор блокатора iNOS S-метилизотиомочевины частично увеличивало чувствительность гладкомышечных клеток кольца аорты к фенилэфрину в группе животных, перенесших кратковременный однократный стресс, не оказывая влияния на сокращение колец контрольных животных.

В сыворотке крови контрольных животных обнаруживался только ИЛ-1 β . Пребывания крыс в пластиковых пеналах в течение 60 минут сопровождалось возрастанием концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β почти в 2 раза, а также наблюдалось увеличение концентрации ФНО- α до $5,09 \pm 1,31$ пг/мл.

Заключение. Таким образом, под влиянием острого стресса (60 мин ограничение двигательной активности) образуются провоспалительные ИЛ-1 β и ФНО- α , которые способны индуцировать появление iNOS и, как следствие, усиление эндотелийзависимой релаксации кольца аорты и ее чувствительности к ацетилхолину, а также снижение констрикторного эффекта фенилэфрина. Учитывая тот факт, что изменения сосудистой реактивности при кратковременном стрессе скорее носят приспособительный характер, чем проявлением патологии, можно заключить, что NO, образующийся при участии iNOS также при этом состоянии имеет протекторное значение.

Литература

1. Солодков А.П., Майорова С.С., Лазуко С.С. Монооксид азота и функциональная активность кальцийактивируемых калиевых каналов большой проводимости коронарных сосудов при ограничении двигательной активности крыс Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.- Санкт-Петербург. – 2009. – Т.95, № 7. – С.736–749.

КАРИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОНТАННО ТРАНСФОРМИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ЧЕЛОВЕКА ECV304

Федорцева Р.Ф., Ярцева Н.М.

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины

МЧС России, Санкт-Петербург

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Известно, что в настоящее время постоянные клеточные линии человека и животных нашли широкое использование в медико-биологических исследованиях в качестве клеточных моделей изучения фундаментальных проблем клеточной биологии, генетики соматических клеток, решения прикладных задач медицины, а также генной и клеточной инженерии и биотехнологии, включая разработку новых инновационных методов для ранней диагностики, лечения и профилактики многих заболеваний. Одной из таких линий является спонтанно трансформированная клеточная линия эндотелиальных клеток, полученных из пуповинной вены человека (Takahashi et al., 1990). Многочисленные морфологические, иммунохимические и генетические исследования показали, что эти клетки могут быть использованы в качестве эндотелиальной клеточной модели (Hughes SE, 1996; Lopez-Pedreza et al., 1997; Suda et al., 2001), при этом клетки сохраняют типичную морфологию эндотелиальных клеток в отсутствие ростовых факторов, способность к ангиогенезу и другие функциональные особенности эндотелиоцитов (Takahashi et al., 1990; Hughes SE, 1996).

Эндотелий играет важную роль в физиологических и патофизиологических процессах, таких как лейкоцитарный поток, воспаление, метастазирование опухолей и ангиогенез. Большое внимание уделяется также изучению функций эндотелиоцитов и их реакции на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды физической и химической природы.

Целью работы было исследовать особенности кариотипа клеток линии ECV304, включая определение модального числа хромосом, количества численных и структурных перестроек хромосом, а также их идентификацию.

Материал и методы. Эндотелиальные клетки культивировали в чашках Петри на среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной сыворотки и гентамицина. Для получения метафазных хромосом клеточную культуру вводили раствор колхицина в конечной концентрации 0,06 мкг/мл на 2 – 2,5 ч. Гипотоническую обработку клеток проводили смесью растворов 0,55%-го KCl и 1%-го цитрата Na (1:1) при 20°C в течение 20 мин, затем центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин. Осадок фиксировали трижды по 15 мин смесью метанола с

ледяной уксусной кислотой (3:1). Суспензию зафиксированных клеток наносили на сухие предметные стекла, раскапывая с высоты над водяной баней при 55°C. Для идентификации хромосом использовали модифицированный метод окрашивания на G-диски (Seabright, 1971). Было проанализировано 70 метафазных пластинок и 8 кариотипировано при уровне разрешения 400 дисков на гаплоидный набор хромосом (Yunis et al., 1978). Структурные перестройки, которые выявлялись хотя бы в двух клетках, определяли как клональные, только в одной клетке – как неклональные. Клональные перестройки, обнаруженные во всех анализированных клетках определяли как постоянные, а в нескольких клетках – как варьирующие.

Результаты и их обсуждение. Анализ хромосом клеток линии ECV304 показал, что популяция представлена полиплоидными (гипопентаплоидными) клетками с числом хромосом, варьирующим от 96 до 112, при этом наиболее представительны два класса клеток с числом хромосом 109 и 110. Клеток с диплоидным кариотипом не обнаружено. Из анализа кариотипированных клеток можно видеть, что число гомологов нормальных хромосом варьирует от 1 до 2 у хромосом 13, 15 и X и от 1 до 5 гомологов у других хромосом. Во всех клетках наблюдаются 1 нормальный гомолог у хромосом 9 и 10 и 3 и 5 гомологов – у хромосом 18 и 20. Большая часть нормальных хромосом участвует в образовании множественных структурных перестроек, число которых в каждой клетке больше 40 и варьирует от клетки к клетке. Выявленные перестройки носят как стабильный характер – транслокации, делеции, так и нестабильный – дицентрические хромосомы (13%), при этом отсутствовали парные фрагменты, как правило, сопровождающие дицентрики. Установлено, что перестройки хромосом являются клональными и неклональными, среди первых обнаружены как постоянные, так и варьирующие перестройки. Популяция клеток линии ECV304 является поликлональной – постоянные перестройки в различных сочетаниях с варьирующими образуют целый ряд клонов. В образовании их участвуют почти все хромосомы кариотипа, кроме хромосомы 6. Среди постоянных перестроек выявлено 6 парных, из них 2 присутствуют во всех клетках кариотипа – $del(9)(p21)$ и $add(17)(pter \rightarrow q10::?)$. Во всех клетках выявлены 3 или 4 метацентрические микрохромосомы. Отмечено, что в 12 идентифицированных перестройках точки разрывов хромосом приходятся на центромерные или околоцентромерные районы. Два гомолога хромосомы 3 образуют 2 перестройки с разрывами в одном и том же локусе $3p25 - der(3)t(3;12)(p25;q11-12)del(12)(q21-q24?1)$ и $add(3)t(p25;?)$. Второй перестроенный гомолог хромосомы 3 образован за счет транслокации неидентифицированного хромосомного материала на его короткое плечо. Итак, цитогенетический анализ спонтанно трансформи-

рованной линии эндотелиальных клеток ECV304 показал, что делящиеся клетки популяции имеют не стабильный геном, так как они гетерогенны по числу хромосом, количеству нормальных гомологов хромосом, а также числу и составу множественных структурных перестроек хромосом. Наличие двух парных постоянных хромосомных перестроек – del (9)(p21:) и add(17)(pter→q10::?) свидетельствует о возникновении их еще в диплоидных клетках до полиплоидизации и имеют значение для возникновения трансформированного фенотипа. Можно предполагать, что делеция хромосомы 9 в точке p21 является одной из первых хромосомных перестроек, возникших в эндотелиальных клетках ECV304, и играет важную роль в их иммортализации. В клетках линии ECV304 по сообщению автора линии модальное число хромосом было 80 (Takahashi et al., 1990), таким образом, в линии после становления, вероятно, не было клеток с диплоидным кариотипом. К сожалению, автор не сообщает о структурных перестройках хромосом в этой линии. Мы также не обнаружили в литературе другой информации относительно кариотипа клеток линии ECV304. Полученные цитогенетические данные расширяют возможности использования эндотелиальной клеточной линии человека ECV304 как клеточной модели в медико-биологических исследованиях.

Литература

1. Hughes SE. Functional characterization of the spontaneously transformed human umbilical vein endothelial cell line ECV304: use in an in vitro model of angiogenesis. *Exp Cell Res.* 1996 May 25; 225(1): 171–85.
2. Lopez-Pedrerera C, Jardi M, Ingles-Esteve J, Munoz-Canoves P, Dorado G, Velasco F, Felez J. Characterization of tissue factor expression on the human endothelial cell line ECV304. *Am J Hematol.* 1997 Oct;56(2):71–78.
3. Takahashi R, Sawasaki Y, Hata J, Mukai K, Goto T. Spontaneous transformation and immortalization of human endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1990 Mar; 26(3Pt 1):265–274.
4. Seabright M.A. A rapid, banding technique for human chromosomes. *Lancet.* 1971. 65.101–109.
5. Suda K, Rothen-Rutishauser B, Gunthert M, Wunderli-Allenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: Endothelial versus epithelial features. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2001 Apr; 38(4): 185–186.
6. Yunis J.J., Sawyer J.R., Ball D.W. Characterization of banding patterns of metaphase-prophase G-banded chromosomes and their use in gene mapping. *Cytogenet. Cell Genet.* 1978. 22. (1–6):679–683.

РАЗДЕЛ II
ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В КЛИНИКЕ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**ОЦЕНКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОК С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Башлакова Н.А., Тябут Т.Д.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Беларусь*

Возникновение дисфункции эндотелия является важным звеном патогенеза в развитии сердечно-сосудистой патологии. Системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) характеризуются высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие раннего атеросклеротического поражения сосудов. По данным разных авторов, риск летальности от сердечно – сосудистых заболеваний при СКВ у пациентов молодого и среднего возраста составляет 4–76% [1,2]. Более чем у 1/3 пациентов с РА через 10–15 лет от начала заболевания развиваются сердечно-сосудистые осложнения [3]. Типичным и ранним маркером развития атеросклеротического процесса является изменение толщины и структуры комплекса интима-медиа (КИМ) в общей сонной артерии, выявляемых при ультразвуковом исследовании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Целью нашего исследования была оценка частоты развития и характера атеросклеротических изменения в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий у пациенток с СКВ и РА.

Материал и методы. Обследовано 26 пациенток с достоверным диагнозом СКВ, выставленным согласно диагностическим критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА, 1997г.), 22 пациентки с достоверным диагнозом РА, выставленным согласно диагностическим критериям АРА (1987г.) и 27 женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту. На момент включения в исследование средний возраст пациенток с СКВ составлял 29,5 (26; 36) лет, средняя длительность заболевания – 7,5 (5; 15) лет, средний возраст пациенток с РА был 39,7 (33; 49) лет, средняя длительность заболевания – 9,0 (4; 15) лет, средний возраст лиц контрольной группы был 41,0 (36; 47) лет.

Для диагностики атеросклероза брахиоцефальных артерий измерение толщины комплекса интима-медиа обеих общих сонных ар-

терий (ОСА) проводилось в трех точках на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации с оценкой средних значений данных шести измерений [4] с использованием сосудистой программы на аппарате для ультразвукового исследования Toshiba Aplio XG SS 90. Атеросклеротическими изменениями считали толщину КИМ ОСА более 0,9 мм и/или наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) [1,4]. Нами оценивались суммарные изменения - утолщение КИМ и/или наличие АСБ.

Результаты и их обсуждение. Средняя толщина КИМ в группе пациенток с СКВ составляла 0,77 (0,55; 0,83) мм, у пациенток с РА – 0,85 (0,60; 0,83) мм, в контрольной группе – 0,70 (0,53; 0,70) мм. Наибольшее утолщение КИМ наблюдалось в первой точке измерения – в месте перехода ОСА во внутреннюю сонную артерию. Поэтому для оценки ранних признаков атеросклероза нами учитывались суммарные данные средней толщины КИМ в первой точке и/или наличие АСБ. Увеличение толщины КИМ ОСА и/или наличие АСБ было выявлено у 13 (50%) пациенток с СКВ, 12 (54,5%) пациенток с РА и 6 (22,2%) женщин контрольной группы. Достоверно чаще отмечалась частота утолщения КИМ по сравнению с контрольной группой как у пациенток с СКВ, так и с РА ($\chi^2=0,047$ и $\chi^2=0,035$, соответственно). Не было выявлено достоверных различий по частоте утолщения КИМ ОСА среди обеих групп пациенток ($\chi^2=0,17$).

Заключение. Атеросклеротические изменения в сосудистой стенке у пациенток с ревматической патологией выявляются чаще, чем в группе сравнения. У пациенток с РА и СКВ одинаково часто наблюдается увеличение толщины КИМ, что может свидетельствовать о единых патогенетических процессах в сосудистой стенке и развитии эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Wade, N.S. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Insights into a complex co-morbidity / N.S. Wade, A.S. Major // *Thromb Haemost*, 2011. – 106. – P. 849–857.
2. Cervera, R. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1000 Patients / R. Cervera, M. A. Khamashta, J. Font et al. // *Medicine*, 2003. – 82. – P. 299–308.
3. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. / Е.Л. Насонов // *Терапевтический архив*, 2004. – 5. – С. 5–7.
4. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. / В.П. Куликов, Н.Л. Доронина, Л.Э. Шульгина. – М.: ООО "СТРОМ", 2007. – С. 512.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Губич Т.С., Суджаева С.Г., Суджаева О.А., Сукало Т.И.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

В современной медицине особое внимание уделяется изучению метаболического синдрома. Данное заболевание имеет высокую распространенность, негативно отражаются на качестве жизни. Установлено, что почти 80% пациентов, страдающих метаболическим синдромом, имеют избыточный вес [2].

При патологическом ожирении из-за значительного увеличения жировой массы отмечается нарушение функции эндотелия: нарушение дилатации и пролиферации сосудов, нарушение процессов тромбообразования и противовоспалительных функций [2].

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с метаболическим синдромом. Методом рандомизации сформировано 3 группы пациентов: основная группа 1 (ОГ1) (n=23), средний возраст $42,8 \pm 3,1$ года, основная группа 2 (ОГ2) (n=23), средний возраст $41,9 \pm 2,5$ года и контрольная группа (КГ) (n=19), средний возраст – $46,6 \pm 3,5$ года ($p > 0,05$).

В ОГ1 физическая реабилитация была представлена разработанным дифференцированным подходом с учетом ведущего клиникo-патологического синдрома, индивидуализированным с учетом веса пациента и толерантности к физической нагрузке.

В ОГ2 физическая реабилитация осуществлялась традиционно согласно принятым в Республике Беларусь «Клиническим протоколам лечения и обследования». Всем пациентам назначался лозартан: дифференцированно – в зависимости от степени АГ, показателей суточного мониторирования АД, индивидуализированно с учетом реакции пациента, начальная доза составляла 50 мг. Препарат назначался внутрь вне зависимости от приема пищи 1 раз в день, при отсутствии достижения целевого АД через 4 недели постоянного приема после обследования при II тесте доза увеличивалась до 100 мг в сутки.

В КГ медикаментозная и физическая реабилитация осуществлялась терапевтом и/или эндокринологом по месту жительства.

Пациенты анализируемых групп были сопоставимы по возрасту, полу и характеру сопутствующей патологии.

Всем пациентам, включенным в исследование, проведена информационная проба (ИП) (компьютерная игра – PENTIX), моделирующая психоэмоциональную нагрузку (ПЭН). ИП с контролем элек-

трокардиограммы в 12 отведениях и реограммы грудной клетки проводилась по методике, разработанной в лаборатории реабилитации больных инфарктом миокарда БелНИИ кардиологии [1].

Результаты и их обсуждение. Во время первого контрольного обследования (перед началом лечения), психогенная ишемия миокарда отмечена у 7 (30,4%) пациентов ОГ1, 2 (8,7%) – ОГ2 и у 5 (26,3%) лиц КГ, ($p>0,05$).

Оценивая механизмы формирования ишемии миокарда в условиях ИП при первом обследовании следует отметить, что психогенная ишемия миокарда среди пациентов трех анализируемых групп развивалась в результате спазма коронарных артерий. Ни у одного больного не выявлена психогенная ишемия миокарда, развивающаяся на фоне повышения потребности миокарда в кислороде. Данный факт может объясняться тем, что в исследование не включались пациенты со стенокардией напряжения и инфарктом миокарда в анамнезе, которые, как правило, имеют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Согласно современным представлениям, основой всех проявлений МС являются первичная инсулинорезистентность и связанная с ней системная гиперинсулинемия, которая провоцирует многие патологические события. Гиперинсулинемия способствует повышению активности симпатoadреналовой системы, что приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а на уровне сосудов вызывает их спазм. Доказано также, что инсулинорезистентность/гиперинсулинемия вызывает дисфункцию эндотелия сосудов. Известно, что одним из основных маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота (NO) (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация) [4]. Среди проявлений ИБС, сопряженных с синдромом инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, чаще других отмечают вазоспастическую стенокардию [4]. Во время 2-го контрольного обследования, проводимого через 4 недели после включения в исследование, ИП выполнена у 21 пациента ОГ1, у 23 больных ОГ2 и у 13 пациентов КГ.

Таблица 1 – Частота возникновения психогенной ишемии миокарда у пациентов сопоставляемых групп на этапах наблюдения

Группы больных	Контрольные обследования		
	I	II	III
ОГ1	30,4% (n=7)	4,8% (n=1)*	6,3% (n=1)*
ОГ2	8,7% (n=2)	0	5,9% (n=1)
КГ	26,3% (n=5)	30,8% (n=4)	33,3% (n=3)

Как видно из данных представленных в таблице 1, у лиц ОГ1 после курса физических тренировок отмечается положительная динамика в переносимости нагрузки с психоэмоциональным напряжением. Положительная динамика в переносимости ПЭН отмечена и у пациентов ОГ2, лечение которых проводилось с использованием лозартана. В этой группе больных

ишемическая реакция в ответ на ИП не спровоцирована ни у одного пациента. В КГ больных, лечение которых осуществлялось традиционным способом, частота развития ишемических реакций при выполнении ИП осталась на прежнем уровне (табл.1).

Во время II контрольного тестирования ишемия миокарда в ответ на ПЭН, у пациентов ОГ1 и КГ, как и при 1-м обследовании, развилась в результате спазма коронарных артерий. Положительную динамику в переносимости ПЭН у пациентов ОГ1 можно объяснить использованием у них физических тренировок. Установлено, что физические тренировки значительно улучшают функцию эндотелия сосудов, за счет увеличения продукции NO и повышения эндотелиальной NO-синтазы. Учитывая тот факт, что NO является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов, можно предположить, что за счет формирования данного механизма вазодилатации произошло улучшение коронарной перфузии у больных ОГ1, что и способствовало уменьшению числа случаев возникновения психогенной ишемии миокарда среди пациентов данной группы.

Через 6 месяцев ИП проведена у 16 больных ОГ1, у 17 пациентов ОГ2 и у 9 больных КГ. Отмеченная во время II-го контрольного обследования положительная динамика в переносимости ИП у лиц ОГ1 сохраняется и через 6 месяцев наблюдения (табл.1). Среди пациентов ОГ2 ишемия миокарда на тест с ПЭН выявлена у одного пациента (5,9%). В КГ анализируемый показатель значимо не изменился по сравнению с I-м и II-м контрольными обследованиями (табл.1).

Таким образом, использование курсовых физических тренировок в лечении больных метаболическим синдромом, способствует улучшению переносимости психоэмоциональных нагрузок, что проявляется в уменьшении частоты развития психогенной ишемии миокарда. Положительное влияние физических тренировок на переносимость ПЭН у данной категории больных, можно объяснить способностью физических тренировок вызывать улучшение функционального состояния эндотелия.

Литература

1. Суджаева, С.Г. Диагностическое значение пробы с психоэмоциональным напряжением для оценки состояния коронарного кровотока и сократительных резервов миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.00.06 – Минск, 1986. – 23 с.
2. Standl E / Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2005; 7(D):10–13.
3. Walther C., Gielen S. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans // *Circulation* – 2004.
4. Кривулина, Г.Б. Влияние велотренировок различной продолжительности на дисфункцию эндотелия и факторы риска атеросклероза у молодых мужчин // Автореф. дис... канд. мед. наук – Томск, 2005.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Затолока Н.В.¹, Доценко М.Л.², Затолока П.А.²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения на сегодняшний день насчитывается более 100 миллионов ВИЧ-инфицированных человек. Пандемия ВИЧ-инфекции представляет серьезную медицинскую, социальную, экономическую и политическую проблему современного человечества. Широкое применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило снизить смертность от этой патологии и увеличить продолжительность жизни пациентов. Однако, в связи с этим, все более актуальными у ВИЧ-инфицированных пациентов становятся заболевания, характерные для лиц среднего и пожилого возраста, в том числе и кардиологическая патология. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные об особенностях эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения патологии сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, определение закономерностей развития указанной патологии у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, является актуальным направлением развития современной медицинской науки.

Считается, что ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза играет эндотелиальная дисфункция, наличие которой является предиктором будущих кардиоваскулярных событий. Патологической основой дисфункции эндотелия является нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, которую можно оценить неинвазивным методом с помощью потокзависимой вазодилатации плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией плечевой артерии). Считается, что толщина комплекса интима-медия отражает долгосрочное влияние атерогенных факторов, а потокзависимая вазодилатация плечевой артерии позволяет оценить сосудистую функцию в данный момент и различные долгосрочные эффекты.

Материал и методы. Мы оценили состояние эндотелия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Всего было обследовано 28 человек. Мужчин – 17, женщин – 11. Средний возраст – $28,0 \pm 5,9$ лет (минимальный – 19, максимальный – 36). Все пациенты имели вторую и третью иммунологическую стадию вирусного иммунодефицита человека по классификации Комитета по контролю за заболеваниями (США, 1993 год), при которой число клеток CD4 в микролитре плазмы крови составляло менее 500. Для наиболее достоверной оценки данных

были отобраны пациенты, имеющие число клеток CD4 менее 350 мкл-1. Так как при этом уровне иммунокомпетентных клеток назначали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ).

Таким образом, в основную группу отобраны пациенты, имеющие вторую либо третью иммунологическую стадию ВИЧ-инфекции, с уровнем клеток CD4 ниже 350 в микролитре плазмы крови, которые получали высокоактивную антиретровирусную терапию. Основная группа включала 16 человек, длительность применения ВААРТ у них составила более 26 месяцев (в среднем $29 \pm 4,7$).

В контрольную группу включены 12 пациентов, с теми же стадиями и числом иммунокомпетентных клеток, которые по разным причинам не получали ВААРТ. Таким образом, в контрольную группу включены пациенты, имеющие выраженную иммунологическую недостаточность. Статистически достоверных отличий между пациентами основной и контрольной групп не выявлено.

Все обследованные пациенты (основная и контрольная группа) не имели клинических признаков кардиологической патологии.

Всем пациентам был выполнен биохимический анализ крови, в том числе определили уровень холестерина.

При выполнении исследования функциональное состояние эндотелия определяли неинвазивным методом с помощью потокзависимой вазодилатации плечевой артерии (проба с реактивной гиперемией плечевой артерии).

Результаты и их обсуждение. В основной группе пациентов (которые получали высокоактивную антиретровирусную терапию) при выполнении потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в 9 (56,3%) случаях выявлена дисфункция эндотелия. У этих пациентов определили уровень холестерина в крови, который в среднем составил $6,7 \pm 1,3$ ммоль/л (норма по лаборатории 3,6-6,2 ммоль/л).

В контрольной группе пациентов, которые не получали ВААРТ и имели выраженную иммунологическую недостаточность, эндотелиальную дисфункцию обнаружили в 3 (25,0%) случаях. У этих пациентов средний уровень холестерина составил $3,8 \pm 1,1$ ммоль/л.

Наиболее распространенной сопутствующей патологией у обследованных пациентов является хронический гепатит С, диагностированный у 17 (60,7%) человек (основная группа – 11 (68,8%), контрольная – 6 (50,0%)).

Патология ЛОР-органов выявлена у 27 (96,4%) пациентов (основная группа – 15 (93,8%), контрольная – 12 (100,0%)).

Наиболее распространенной оториноларингологической патологией у обследованных пациентов является орофарингеальный кандидоз, диагностированный у 21 (75,0%) пациента. Хронический ринит диагностирован у 6 (21,4%) пациентов, хронический фарингит – у 5 (17,6%), хронический риносинусит – у 4 (14,3%). Иная патология ЛОР-органов диагностирована значительно реже.

Заключение. У ВИЧ-инфицированных пациентов, которые длительно получают высокоактивную антиретровирусную терапию, обнаружен средний уровень холестерина, превышающий нормальное значение ($6,7 \pm 1,3$ ммоль/л) и более часто выявлена эндотелиальная дисфункция (56,3%). Таким образом, длительное получение ВИЧ-инфицированными пациентами ВААРТ является фактором, который может способствовать развитию в будущем сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73 (4). – P. 595–601.
2. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411–418.
3. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54 (1). – P. 24–38.
4. Alves Pereira I., Ferreira Borba E. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Swiss Med Weekly.* – 2008. – Vol. 138 (37-38). – P. 534–539.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Зубрицкий М.Г., Недзьведь М.К.

*УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро», Беларусь,
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

В настоящее время выделяют 8 типов герпес-вирусов, способных вызывать заболевание у человека [1]. Все они имеют общие антигены, сходную структуру и являются ДНК-геномными внутриклеточными возбудителями. Герпес-вирусы состоят из 3 основных компонентов: нуклеоида, представляющую собой двунитчатую ДНК, капсида и белково-липидной оболочки. Этиологически значимыми вирусами являются вирусы простого герпеса-1 (ВПГ-1) [2]. ВПГ оказывает выраженное цитопатическое действие, вызывая гибель инфицированных клеток. Поражаются преимущественно клетки эпителиального происхождения. Однако имеются сведения о воздействии вируса герпеса 1-го типа на коагуляцию крови [3]. Активная герпетическая инфекция гистологически манифестирует отложением фибрина в микрососудах. Вирусы герпеса меняют поверхностную конформацию эндотелия; на инфицированном эндотелии в 2–3 раза повышается уровень выработки тромбина, уменьшается тканевая экспрессия тромбомодулина и активация белка С [4]. Вирусы герпеса способны инициировать выработку тромбина. Вирусы герпеса повышают адгезивность тромбо-

цитов и нейтрофилов к эндотелию. Поврежденный вирусами эндотелий сосудов теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным [5, 6].

Материал и методы. Объектом исследования послужил биопсийный материал, полученный при фиброгастродуоденоскопии 50 пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка. Мужчин среди обследованных было 30 (60%), женщин – 20 (40%). Возраст пациентов варьировал от 27 до 68 лет, медиана – 44,5 года, интерквартильный размах – 38–58 лет. Длительность заболевания составляла от 1 года до 17 лет, медиана – 5,0 лет, интерквартильный размах – 3–8 лет. При исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались степень выраженности внутриядерных герпетических включений, тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, фибриноидного некроза стенок артериол, фибриноидного некроза стенок венул, мелкоочаговых кровоизлияний, крупноочаговых кровоизлияний, периваскулярных воспалительных изменений. Основные морфологические изменения оценивались полуколичественно, как слабые, умеренные и тяжелые. Выявление вируса простого герпеса 1 проводилось путём его обнаружения с помощью иммуногистохимического окрашивания с антителами к вирусу простого герпеса 1 типа (наборы реактивов фирмы Dako). Для анализа результатов был использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R).

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании изменения выявляются в мелких сосудах стенки желудка. Они заключаются в их сужении или расширении, неравномерном кровенаполнении, стазе, образовании мелких тромбов. В случаях с более тяжелыми поражениями имеется, кроме того, разрыхление мышечной и соединительнотканной оболочек, что приводит к значительному нарушению проницаемости и кровоизлияниям, которые могут наблюдаться как в стенке сосуда, так и периваскулярно. Эндотелиоциты пораженных сосудов набухают, их цитоплазма становится вакуолизированной, ядра же могут быть либо гиперхромными, увеличенными в размерах, либо пикнотичными. В отдельных сосудах при наиболее тяжелых поражениях возможно слущивание эндотелиоцитов. Язвы, как правило, с подрывными краями, кровоизлияниями в дне, инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Вместе с тем в ряде случаев можно встретить язвы с ничтожными воспалительными изменениями. Такие изменения сочетаются с повышенной сосудистой проницаемостью. Крайние варианты повреждения сосудистой стенки проявляются в виде ее некроза и тромбоза. Кроме непосредственного цитолитического действия ВПГ на эндотелиоциты, возникает нейроаллергический феномен поражения сосудов. Вне зависимости от

гистологической картины в ядрах эпителиоцитов и эндотелиальных клеток определяются включения I и II типов, феномен «тутовой ягоды». Ядра клеток могут различаться по размерам и форме. Они могут быть округлыми, овальными, бобовидными или бесформенными, иногда гиперхромными, с умеренным содержанием хроматина. Иногда встречаются отдельные гигантские клетки вытянутой формы. При наличии ядер клеток увеличенных размеров, в которых отмечается базофилия или вакуолизация, создается картина не только ядерного, но и клеточного полиморфизма. Интенсивная пролиферация эндотелиальных клеток, клеточный полиморфизм и наличие изменений ядер клеток, индуцированных вирусом простого герпеса связывают с активизацией латентных форм вируса.

Внутриядерные герпетические включения встречаются в ядрах эндотелиоцитов в 21 наблюдении (42% случаев) хронической язвы желудка. В 8 наблюдениях (16%) герпетические внутриядерные включения выявлялись в единичных клетках, умеренно выражен признак был в 6 случаях (12%), в 7 наблюдениях (14%) – включения определялись в большом количестве. Тромбоз микроциркуляторного русла отмечен в 44% наблюдений. В 6 случаях (12%) он был слабо выражен, в 7 (14%) – умеренно, в 9 (18%) – резко выражен. Фибриноидный некроз стенок артериол был слабо выражен в 8 наблюдениях (16%), в 7 случаях (14%) – умеренно выражен. Фибриноидный некроз стенок венул был слабо выражен в 8 наблюдениях (16%), в 8 случаях (16%) – умеренно выражен. Мелкоочаговые кровоизлияния были слабо выражены в 10 наблюдениях (20%), в 5 случаях (10%) – умеренно выражены, и в 12 случаях (22%) – резко. Крупноочаговые кровоизлияния отмечены в 16 наблюдениях (32%), они были слабо выражены в 7 наблюдениях (14%), в 4 случаях (8%) – умеренно выражены, и в 5 случаях (10%) – резко. Периваскулярные воспалительные изменения обнаружены в 62% наблюдений. В 14 случаях (28%) – признак был слабо выражен, в 12 случаях (24%) – умеренно, и в 5 (10%) – резко выражен.

Проведен корреляционный анализ по Спирмену морфологических изменений в желудке при хронической язве. Установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в эндотелиоцитах и герпетическими включениями в эпителиоцитах ($r_s=0,484$; $p<0,05$), герпетическими включениями в эндотелиоцитах и воспалительными изменениями ($r_s=0,452$; $p<0,05$), между некрозом стенок артериол и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ($r_s=0,498$; $p<0,05$), между некрозом стенок венул и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ($r_s=0,476$; $p<0,05$).

Заключение. Морфологическим маркером поражения сосудов стенки желудка при язвенной болезни вирусом простого герпеса является появление внутриядерных герпетических включений в эндотелиоцитах, также отмечается фибриноидный некроз стенок кровенос-

ных сосудов, тромбоз микроциркуляторного русла, кровоизлияния. Повреждение сосудов сопровождается нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови, развитием очаговых микротромбозов, изменениями микроциркуляции, снижением перфузии тканей, что усугубляет повреждение сосудистых стенок и утяжеляет течение болезни.

Литература

1. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста // Архив патологии. – 2010. – №1. – С. 33–35.
2. Кудин, А.П., Германенко, И.Г., Астапов, А.А. Роль Herpes simplex в патологии человека. Часть 1. Этиология, патогенез, состояние иммунитета // Медицинские новости. – 2004. – № 5. – С. 11–14.
3. Хмара, М.Е. Герпетическая инфекция ЦНС: клинико-морфологические и патогенетические аспекты // Медицинские новости. – 2004. – № 5. – С. 15–21.
4. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. – 1997. – № 10 (suppl 11). – P. 3–10.
5. Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1996. – № 39. – P. 229–238.
6. Blann A.D., Tarberner D.A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? // Brit. J. Haematol. – 1995. № 90. – P. 244–248.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ

Колбасова Е.А., Киселева Н.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

В отечественной и зарубежной литературе весьма широко обсуждается роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, ангиогенеза, иммунного ответа, патогенезе различных заболеваний (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия и др.) [3]. Однако недостаточно изучена роль функционального состояния эндотелия у женщин с климактерическими нарушениями после тотальной овариэктомии и в периоде естественной менопаузы [1; 2].

Целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия (количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови и проба с реактивной гиперемией) у женщин в менопаузе.

Материал и методы. Исследования проводились на базе гинекологического отделения и женской консультации УЗ «Витебский городской клинический роддом № 2». Обследованы 95 женщин, в том числе 32 женщины с хирургической менопаузой (I группа), 40 женщин с естественной менопаузой (вторая группа), 23 женщины позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов (контрольная группа).

Средний возраст пациенток первой группы составил $51,0 \pm 3,3$ года, второй группы – $52,4 \pm 3,4$ года, контрольной группы – $46,1 \pm 3,6$ года.

Средняя длительность хирургической менопаузы составила 1,0 (0,6;2,0) год, естественной менопаузы – 2,0 (1,0;3,0) года.

Количество ЦЭК определяли по методу Hladovec et al. и в соответствии с инструкцией по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 91-1004 от 25 июня 2005 года.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводили по методике D. Gelemajer и соавт. [4], используя пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД) методом доплерографии с применением линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата FUCUDA.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и их обсуждение. Данные исследования состояния эндотелия у обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Количество ЦЭК в плазме крови и показатели ЭЗВД и ЭНЗВД у пациенток обследуемых групп (Me (25%; 75%))

Показатели	Группы пациенток		
	I группа (n=32)	II группа (n=40)	контрольная группа (n=23)
Количество эндотелиоцитов клеток/ 100 мкл	43,5 (37,5; 54,5) p* $<$ 0,001 p***= 0,03	40,0 (31,5; 48,5) p* $<$ 0,001	28,0 (24,0; 31,0)
Исходный диаметр плечевой артерии, см	0,36 (0,33; 0,38) p*=0,1	0,36 (0,33; 0,38) p*=0,06	0,34 (0,30; 0,36)
Дилатация, вызванная потокком (ЭЗВД) %	6,8 (3,1; 10,8) p* $<$ 0,001 p** $<$ 0,001	8,1 (5,2; 11,4) p* $<$ 0,001 p** $<$ 0,001	15,8 (13,8; 23,9) p** $<$ 0,01
Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНЗВД) %	20,0 (14,0; 27,2) p*=0,07	20,1 (16,7; 25,0) p*=1,0	29,7 (20,6; 32,3)
Исходная скорость кровотока, мм/мин	19,3 (14,8;23,6) p*=0,74	20,4 (17,5; 24,5) p*=0,61	19,3 (15,3; 22,4)
Изменения скорости кровотока при реактив- ной гиперемии, %	10,0 (-0,7;30,0) p*=0,02 p**=0,005	6,3 (-2,3; 25,6) p*=0,009 p** $<$ 0,001	27,3 (14,9; 45,7) p** $<$ 0,01

Примечание – P – вероятность справедливости нулевой гипотезы:

1. * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни);
2. ** – при сравнении с исходной величиной соответствующего показателя в каждой группе (критерий Вилкоксона);
3. *** – при сравнении между 1 и 2 группой (U-критерий Манна-Уитни).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у женщин с хирургической менопаузой медианное значение уровня ЦЭК в крови в 1,6 раза превышало данный показатель у женщин контрольной группы: 43,5 (37,5; 54,5) кл /100 мкл и 28,0 (24,0; 31,0) кл /100 мкл соответственно ($p=0,03$). У женщин с естественной менопаузой медианное значение ЦЭК составило 40,0 (31,5; 48,5) кл /100 мкл, что в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$) и на 8,6% ниже, чем в I группе ($p=0,03$).

У обследованных пациенток всех групп исходный диаметр плечевой артерии и исходная скорость кровотока статистически значимо не отличались. При проведении пробы с реактивной гиперемией у женщин контрольной группы через 15 секунд после кратковременной окклюзии плечевой артерии отмечалось увеличение диаметра плечевой артерии на 15,8 (13,8; 23,9)% по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$) и увеличение скорости кровотока на 27,3 (14,9; 45,7)% ($p=0,02$).

У пациенток с хирургической менопаузой медианные значения процента прироста диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы и скорости кровотока составили 6,8 (3,1; 10,8)% и 10,0(-0,7;30,0)%, что было в 2,4 раза ($p<0,001$) и в 2,7 раза ($p=0,02$) соответственно ниже, чем у женщин контрольной группы.

У женщин с естественной менопаузой эндотелийзависимая вазодилатация и изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии составили 8,1 (5,2;11,4)% и 6,3 (-2,3;25,6)%. Медианное значение дилатации, вызванной потоком, в этой группе пациенток было в 2,0 раза меньше ($p<0,001$), а медианное значение изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии в 4,3 раза меньше ($p<0,01$), чем у женщин контрольной группы.

Показатель дилатации, вызванной нитроглицерином, у пациенток с хирургической менопаузой 20,0 (14,0; 27,2)% статистически значимо не отличался от показателя у женщин с естественной менопаузой (20,1 (16,7; 25,0)%, $p=0,27$) и у женщин контрольной группы (29,7 (20,6; 32,3)%, $p=0,07$).

Нами изучена взаимосвязь между возрастом пациенток, длительностью естественной и хирургической менопаузы, объемом оперативного вмешательства, количеством ЦЭК и ЭЗВД плечевой артерии. Выявлено наличие статистически значимой умеренной отрицательной корреляционной связи между длительностью хирургической менопаузы и ЭЗВД ($R=-0,51$, $p=0,003$). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между длительностью хирургической, естественной менопаузы и количеством ЦЭК ($R=0,48$, $p=0,06$; $R=0,36$, $p=0,02$ соответственно), что свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции по мере увеличения длительности менопаузы.

Заключение. Таким образом, у пациенток с менопаузальными нарушениями имеет место дисфункция эндотелия, характеризующаяся повышением ЦЭК в плазме крови и снижением ЭЗВД при сохранении ЭНЗВД.

Определение количества ЦЭК, исследование потокзависимой вазодилатации могут быть использованы для раннего выявления нарушений функционального состояния эндотелия у женщин в менопаузе, оценки степени выраженности климактерического синдрома и эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Изменение количества десквамированных эндотелиоцитов у женщин в постменопаузе / А.В. Говорим [и др.] // Актуальные вопросы кардиологии: тезисы докладов ежегодной (XI) научно-практической конференции с международным участием, г. Тюмень, 2004 г. – Тюмень, 2004. – С. 90.
2. Сметник, В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции / В.П.Сметник // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 11. – С. 546–548.
3. Endothelial dysfunction and dysfunction testing find clinical relevance / J.E. Deanfield [et al.] // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 85–95.
4. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P. 1111–1115.

ВЛИЯНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА НА ВАЗОАКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

Конюх Е.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Основным структурным элементом почки, который подвергается патологическому воздействию при гломерулонефрите, является сосудистый клубочек. Повреждение сосудистого эндотелия приводит к гемодинамическим и воспалительным изменениям, потенцируя хроническое течение заболевания и развитие склеротических изменений. Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови оказывает повреждающее действие на структуру стенок сосудов и функцию эндотелия, продукцию эндотелиальными клетками одного из самых мощных эндогенных регуляторов сосудистого тонуса – оксида азота (NO) (Tuagi N., 2009). Предполагают, что механизм дисфункции эндотелия (ДЭ) обусловлен тем, что ГЦ подавляет экспрессию ферментов–антиоксидантов и нарушает биодоступность эндотелиальной синтазы NO (McCully KS., 2009). Избыток ГЦ в сосудистом русле приводит к нарушению рецепторного аппарата эндотелиальной выстилки сосу-

дов, активации свертывающей системы крови, повышению агрегации тромбоцитов и тромбообразованию (Подчерняева Н.С., 2006).

Цель исследования: определить влияние ГЦ на функциональное состояние эндотелия при гломерулонефритах у детей.

Материал и методы. 78 детей, проходивших обследование и лечение в соматическом отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», составили основную группу. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа I (n=41) – дети с острым гломерулонефритом (ОГН). Возраст пациентов – 13,88 (11,8–15,4) лет. В зависимости от клинического варианта течения заболевания больные распределились следующим образом: с нефритическим синдромом 24 человека (58,5%), с изолированным мочевым синдромом – 14 (34,2%), с нефротическим синдромом – 3 (7,3%). Подгруппа II (n=37) – больные с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Возраст пациентов составил – 14,08 (11,32–15,56) лет. При клинико-лабораторном обследовании были диагностированы следующие клинические варианты заболевания: смешанная форма – у 4 детей (10,8%), гематурическая форма – у 20 (54,1%), нефротическая форма – у 13 (35,1%). Группу сравнения составили 10 практически здоровых детей.

Для оценки функционального состояния эндотелия использовали реовазографический метод с применением окклюзионной пробы (проба с реактивной гиперемией) (Celemajer D.S., 1992). В качестве маркеров функционального состояния эндотелия исследовали содержание стабильных метаболитов оксида азота ([NOx]) и гомоцистеина (ГЦ) плазмы крови. Уровень [NOx] определяли по суммарной концентрации нитратов и нитритов спектрофотометрически с использованием реактива Грисса (Green L.C., 1982). Определение уровня ГЦ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (Giflix B., 1997).

Результаты и их обсуждение. При проведении реовазографического исследования выявлено, что у детей I подгруппы прирост ПК составил 3,95 (0-11,45)%, что достоверно ниже, чем в группе сравнения. У больных с ДЭ (72,2%) Δ ПК_{макс} составил 2,15 (0–4,8)%, у пациентов без ДЭ – 23,0 (13,8-34)% (U=0, p=0,000016). Во II подгруппе прирост ПК был 5,3 (2,6-13,9)%. У 60,6% детей этой подгруппы выявлены признаки ДЭ, Δ ПК_{макс} составил 2,88 (0,45–4,39)%, при отсутствии признаков ДЭ – 21,2 (13,8-29,5)% (U=0, p=0,000002).

Определен уровень [NOx] у всех пациентов. Было установлено, что концентрация [NOx] в I подгруппе составляла 41,8 (34,55–60,5) мкмоль/л, что значительно выше, чем в группе сравнения, где его величина была равна 22,5 (21,0–25,0) мкмоль/л (p=0,000004). Во II подгруппе содержание [NOx] было 32,7 (23,0-52,5) мкмоль/л, что так же достоверно выше, чем в группе сравнения (p=0,022). Сравнение уров-

ния [NOx] в I и II подгруппах показало, что при ОГН выявлялись более высокие его концентрации, чем при ХГН ($p=0,032$).

Было проанализировано содержание [NOx] в зависимости от варианта течения заболевания. В I подгруппе уровень [NOx] при нефритическом синдроме составлял 37,2 (32,2–64,75) мкмоль/л, при изолированном мочевоом – 47,3 (37,2–56,2) мкмоль/л, нефротическом – 31,1 (23,0–39,2) мкмоль/л. Отмечено, что у детей с изолированным мочевоым и нефритическим синдромами его содержание было практически одинаковым ($p=0,5$). Мы не получили достоверных различий между нефротическим и нефритическим ($p=0,36$), нефротическим и изолированным мочевоым ($p=0,18$) синдромами, что возможно связано с небольшой выборкой больных. Во II подгруппе уровень стабильных метаболитов оксида азота при смешанной форме составлял 22,0 (19,0–23,7) мкмоль/л, при нефротической – 44,5 (24,4–52,5) мкмоль/л, при гематурической – 33,6 (26,0–57,5) мкмоль/л. Высокий уровень [NOx] при гематурической форме ХГН достоверно отличается от аналогичного показателя при смешанной форме ($p=0,025$). Объяснением этому может служить тот факт, что гематурическая форма клинически протекает на фоне удовлетворительного самочувствия ребенка и высокое содержание [NOx] играет защитную роль в сохранении функционального состояния сосудистого эндотелия и препятствует развитию артериальной гипертензии. В то время как при смешанной форме механизмы эти истощены и АГ является фактором, способствующим ухудшению самочувствия пациента.

При изучении уровня [NOx] в зависимости от функционального состояния эндотелия установлен достаточно большой диапазон концентрации стабильных метаболитов оксида азота как в I, так и во II-ой подгруппах. Анализ полученных данных показал, что достоверной разницы в группах с ДЭ и без ДЭ у больных с ОГН и ХГН не выявлено ($p>0,05$). При сравнении содержания [NOx] у пациентов с ДЭ I и II подгрупп нами не выявлено достоверных различий ($p=0,13$), в то время как при сохранении функциональной активности эндотелия уровень [NOx] при ХГН был 31,8 (24,4–44,5) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем при ОГН (45,9 (37,2–66,0) мкмоль/л, $p=0,03$).

Установлена отрицательная корреляционная зависимость уровней ГЦ и [NOx] при ОГН ($R=-0,52$, $p=0,013$). В связи с этим в зависимости от уровня [NOx] мы разделили пациентов на 3 группы: концентрация стабильных метаболитов от 26,0 до 40,0 мкмоль/л, от 41,0 до 60,0 мкмоль/л, и более 60,0 мкмоль/л. Выявлена достоверная разница между группами ($p=0,026$). При повышении концентрации [NOx] более 60,0 мкмоль/л уровень ГЦ составлял 8,11 (6,09–8,72) мкмоль/л, при содержании [NOx] до 40 мкмоль/л – 11,81 (8,96–19,96) мкмоль/л ($p=0,036$). Сравнительный анализ уровня ГЦ у пациентов с ОГН в зависимости от признаков ДЭ показал, что содержание ГЦ при сохране-

нии функционального состояния эндотелия (n=7) составляло 8,95 (7,68–11,8) мкмоль/л, при снижении активности эндотелия (n=15) – 11,07 (8,04–19,78) мкмоль/л (p=0,15).

При ХГН выявлена корреляционная зависимость уровня ГЦ от наличия признаков дисфункции эндотелия (R=-0,54, p=0,026). У пациентов с ДЭ (n=13) концентрация ГЦ составляла 7,03 (6,67–8,97) мкмоль/л, у детей без ДЭ (n=7) – 12,77 (9,36–23,81) мкмоль/л (p=0,031). Проанализирована концентрация ГЦ при разной степени выраженности ДЭ. При сравнительном анализе уровня ГЦ при одинаковой степени повреждения эндотелия при ОГН и ХГН выявлена разница при умеренной степени ДЭ (p=0,03).

Таким образом, более чем у половины пациентов при ОГН и ХГН выявляется ДЭ. Содержание стабильных метаболитов оксида азота повышается как при остром, так и при хроническом течении заболевания, причем значительное повышение его уровня отмечается при ОГН. Изменение концентрации [NOx] в зависимости от клинического варианта течения заболевания не выявлено при ОГН, при ХГН наиболее высокое содержание его отмечается при гематурической форме болезни. У детей при отсутствии признаков ДЭ уровень [NOx] при ХГН достоверно ниже, чем при ОГН. Не выявлено влияния ГЦ на функциональное состояние эндотелия при ОГН, в то время как содержание ГЦ и [NOx] имеют отрицательную корреляционную зависимость. При хроническом течении заболевания на фоне ДЭ содержание ГЦ снижается.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ СИМПАТИКОТОНИИ И ВАГОТОНИИ

Максимович Н.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Регуляция сосудистого тонуса осуществляется при тесном взаимодействии центральных и периферических механизмов.

Наиболее частые нарушения в центральных и периферических звеньях регуляции тонуса сосудов наблюдаются при вегетативной дисфункции. Клинически они проявляются симптомами симпатикотонии или ваготонии.

Считают, что вегетативная дисфункция почти в половине случаев трансформируется в артериальную гипертензию, ИБС и другие формы атерогенных заболеваний [5].

До сих пор нет единого мнения о патогенезе дисрегуляции тонуса сосудов при данной патологии.

Традиционные представления базируются на том, что вегетативная дисфункция является заболеванием с ярко выраженными

нарушениями в центральных звеньях нейроэндокринной регуляции тонуса сосудов [1, 2].

В последние годы получены результаты, которые косвенно свидетельствуют о том, что нарушения кровообращения на периферии при вегетативной дисфункции могут быть связаны со снижением образования оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов [5]. Однако данная проблема изучена недостаточно.

Не исследовано и состояние эндотелийзависимой дилатации сосудов у детей с вегетативной дисфункцией в условиях исходной симпатикотонии и ваготонии.

Цель работы: определить роль эндотелиальной регуляции тонуса сосудов при симпатикотонии и ваготонии у детей с вегетативной дисфункцией.

Материал и методы. Исследования выполнены у 422 детей обоего пола в возрасте от 10 до 16 лет в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. Контрольную группу составили 182 здоровых ребенка. В основную группу вошли 240 детей с вегетативной дисфункцией с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, без сопутствующей патологии.

Из основной группы были сформированы две подгруппы пациентов: с исходной симпатикотонией (1-я подгруппа, $n=158$) и с исходной ваготонией (2-я подгруппа, $n=82$).

Диагностика эндотелий-зависимой дилатации сосудов выполнена при помощи теста с реактивной гиперемией по общепринятой методике с реографическим (Реоанализатор 5А-05, Украина) исследованием пульсового кровотока (ПК) и его максимального прироста ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$) в первые 2 минуты фазы постокклюзионной гиперемии [3].

На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, опросника А.М. Вейна, объективных и инструментальных данных у всех здоровых детей и пациентов подтверждался или исключался диагноз вегетативной дисфункции [1–4].

Диагностика исходной симпатикотонии и ваготонии осуществлена на основании опросника А.М. Вейна и исследования показателей периферической гемодинамики методом реовазографии (Реоанализатор 5А-05, Украина).

Результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами непараметрической статистики при уровне значимости $p<0,05$ и представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя, (25–75) – интерквартильный размах показателя.

Результаты и их обсуждение. Анализ показал, что исходная симпатикотония у пациентов с вегетативной дисфункцией наблюдалась чаще (65,8%), чем исходная ваготония (44,2%, $p=0,003$).

У здоровых детей преобладала исходная нормотония (72%, $p < 0,001$), в то время исходная симпатикотония (20,9%) и ваготония (7,1%) выявлялись реже, чем у пациентов с вегетативной дисфункцией ($p < 0,001$).

$\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в постокклюзионный период, по сравнению с исходными значениями, у пациентов с вегетативной дисфункцией основной группы составил 13 (9–16)% , что было ниже, чем в контрольной группе 19 (16–22)% ($p < 0,001$).

Значение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ у пациентов с вегетативной дисфункцией с исходной симпатикотонией составило 10(8–14)%, что меньше, чем у детей с исходной ваготонией 16 (14-19)% ($p < 0,001$), основной группы 13 (9-16)% ($p < 0,001$) и контрольной группы 19 (16-22)% ($p < 0,001$).

У здоровых детей $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в условиях исходной нормотонии составил 19 (16-24)% и не отличался от его значений у детей с исходной ваготонией и симпатикотонией ($p > 0,05$).

Патологическое снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов или дисфункцию эндотелия более часто обнаруживали среди пациентов с исходной симпатикотонией (62%), чем среди пациентов с исходной ваготонией (16%, $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с вегетативной дисфункцией с исходной симпатикотонией (по сравнению с детьми с исходной ваготонией) почти в 4 раза чаще наблюдается патологическое снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов.

Полученные данные свидетельствуют, что эндотелиальная дисрегуляция тонуса сосудов играет важную роль в формировании вазоконстрикции у пациентов с симпатикотоническим типом вегетативной дисфункции.

Литература

1. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Медицина, 1998. – 412 с.
2. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева. – Минск: Белорусская наука, 2006. – 162 с.
3. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
4. Максимович, Н.А. Эндотелийзависимая вазодилатация и клинические проявления вегетативных расстройств у детей с высоким нормальным артериальным давлением в условиях элиминации управляемых факторов риска / Н.А. Максимович, Л.М. Беляева, Н.Е. Максимович // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10. – № 2. – С. 216–219.
5. Манак, Н.А. Связь между функциональной и органической патологией в кардиологии / Н.А. Манак, В.Н. Гайдук // Здоровоохранение. – 2001. – Т.12. – С. 24–26.

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ

Марченко А.В., Пришляк В.Б.

*Санкт-петербургская медицинская академия последипломного образования,
Россия*

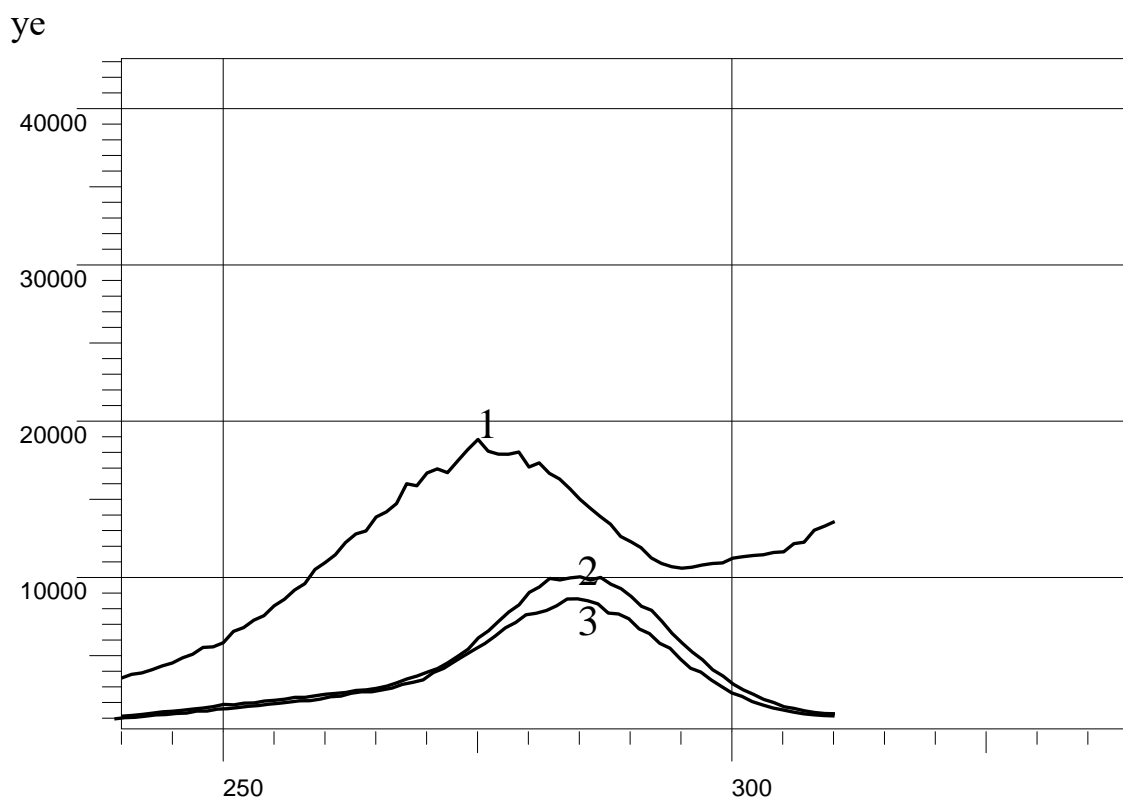
В настоящее время придается большое значение оценке функционального состояния эндотелия. Известно, что в эндотелиальных клетках синтезируются различные биологически активные вещества регулирующие тонус сосудов, неоангиогенез, определяющие атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003). Нарушение функции эндотелия всегда сопровождается усугублением патологического процесса. Одним из показателей дисфункции эндотелия является определение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови. Существующий метод подсчета клеток в камере Горяева во многом субъективен, а поэтому, зачастую, полученные результаты не соответствуют реальной действительности.

Цель исследования – изучить возможность использования спектрофотометрии в оценке дисфункции эндотелия.

Материал и методы. Нами обследовано 24 донора и 68 пациентов страдающих острыми и хроническими заболеваниями, среди которых было 23 женщины и 45 мужчин. Средний возраст больных составил 47 ± 4 лет. У больных забор крови для исследования осуществляли в первые сутки поступления в стационар, до начала медикаментозной терапии. У доноров пробы крови брали до – и через 15–20 минут после кроводачи. Количество циркулирующих эндотелиоцитов определяли по методу Hladovec J. et al. (1978). Раствор, содержащий эндотелиоциты, помещали в специальную кювету и определяли спектры поглощения, возбуждения и спектр люминесценции имеющихся клеток. Спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре СФ-26. Спектры люминесценции и возбуждения люминесценции регистрировались с помощью спектрофлюориметра С-4 (производство ЛОМО). Возбуждение люминесценции осуществлялось 150 Вт Хе лампой в диапазоне 200–400 нм. Спектры люминесценции и возбуждения люминесценции регистрировались в диапазоне 250–300 нм. Обработка спектров проводилась с помощью пакетов программ OriginPro 7.0 и Spectra Lab 2.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у обследованных доноров до взятия крови количество эндотелиоцитов колебалось в пределах $2,8 \pm 0,5 \times 10^4$ (Рис.1, кривая 3), а после кроводачи – $3,6 \pm 0,7 \times 10^4$ (Рис.1, кривая 2). У 11 пациентов страдавших желудочно-кишечным кровотечением с объемом кровопотери до 30% ОЦК количество эндотелиальных клеток увеличивалось до $9,3 \pm 2,1 \times 10^4$ (Рис. 1,

кривая 1). Пик люминесценции в образцах донорской крови приходился на 285 нм, а у больных желудочно-кишечным кровотечением – на 275 нм и интенсивность люминесценции была в 2 раза больше и достигала 1800 усл.ед. Как видно из полученных данных, дозированная кровопотеря в объеме не более 10% ОЦК у доноров не сопровождается дисфункцией эндотелия, а кровопотеря в объеме до 30% ОЦК, при которой развивается системная гипоксия, способствует развитию дисфункции эндотелиальных клеток. Зарегистрированное смещение пика люминесценции объясняется тем, что в сосудистом русле увеличивается количество поврежденных эндотелиоцитов.



НМ

Рис. 1.1 – кривая люминесценции эндотелиоцитов в кровотоке у больных желудочно-кишечным кровотечением; 2 – кривая люминесценции эндотелиоцитов в кровотоке у доноров после кроводачи; 3 – кривая люминесценции эндотелиоцитов в кровотоке доноров до кроводачи.

Обследование больных с острым панкреатитом (23 пациента) показало, что количество эндотелиоцитов в крови резко возрастает до $17,7 \pm 2,3 \times 10^4$, при этом пик люминесценции соответствует 275 нм, а интенсивность увеличивается до 2500 усл.ед. (Рис.2, кривая 1). У 34 пациентов страдавших облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей количество эндотелиоцитов колебалось в пределах $15,3 \pm 1,6 \times 10^4$. Пик люминесценции приходился на 275 нм, а ин-

тенсивность соответствовала 1700 усл.ед. (Рис.2, кривая 2). Значительное увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов связано с эндогенной интоксикацией при остром панкреатите, а у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, ведущим механизмом дисфункции эндотелия является хроническая гипоксия.

уе

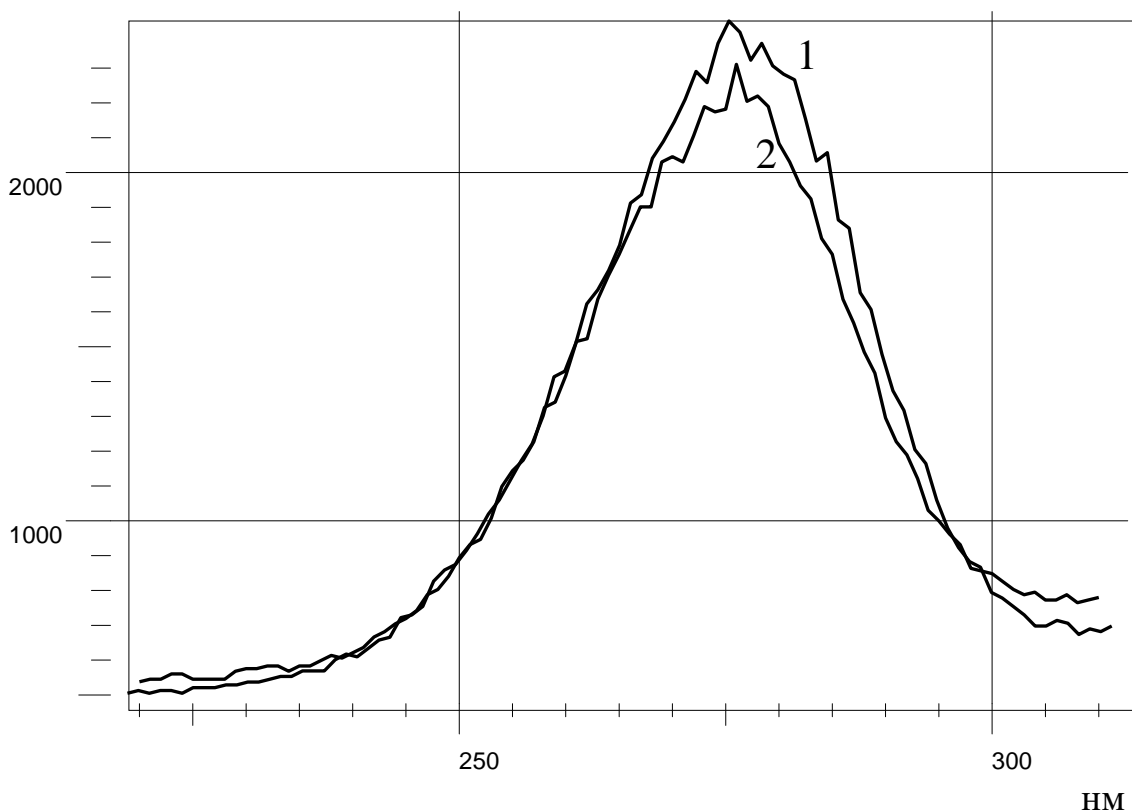


Рис. 2.1 – кривая люминесценции эндотелиоцитов в кровотоке у больных острым панкреатитом; 2 – кривая люминесценции эндотелиоцитов в кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Таким образом, спектроскопический метод исследования позволяет в плазме крови оценить степень дисфункции эндотелия, объективен и коррелирует с общепризнанной методикой подсчета клеток в крови. По интенсивности люминесценции десквамированных эндотелиальных клеток можно оценивать как тяжесть эндотелиальной дисфункции, так и контролировать динамику ее восстановления в процессе проводимых лечебных мероприятий.

Литература

1. Петрищев, Н.Н., Власов, Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины. Механизмы фармакологической коррекции / СПбГМУ. 2003. –184с.

2. Гомазков, О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т36. – №4. – С48–62.
3. Юденфренд, С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине / изд. Мир. – М., 1965. – 481с.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Небылицин Ю.С.¹, Сушков С.А.¹, Солодков А.П.²

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Беларусь,

²УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», Беларусь

Высокая распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, рост осложнений нередко являющихся причиной летальных исходов свидетельствует о недостаточной эффективности существующих лечебных мероприятий, и побуждают к поиску эффективных методов лечения [1].

Цель – оценка эффективности использования в комплексном лечении ТГВ препаратов, корригирующих функциональное состояние эндотелия.

Материал и методы. В исследование включено 95 пациентов (мужчин – 58, женщин – 37) с ТГВ нижних конечностей. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет и составлял $53,6 \pm 14,2$ года ($M \pm \sigma$). В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на три группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов».

Контрольную группу (группа 1) составили 35 пациентов, которым применялась стандартная схема лечения: антикоагулянты прямого и непрямого действия; антиагреганты; компрессионная терапия с использованием эластических бинтов и современного компрессионного трикотажа.

В группу 2 вошли 32 пациента, в комплексную схему лечения были включены препараты: ангиопротектор (ингибитор системы синтеза монооксида азота) – пентоксифиллин, флебопротектор и флеботоник (капилляростабилизирующее средство) из группы сапонинов – раствор L-лизина эсцинат и антиоксидантный препарат – антиоксидантный комплекс.

В группу 3 вошли 28 пациентов, в комплексную схему лечения были включены препараты: пентоксифиллин, L-лизина эсцинат и комбинированный антиоксидантный цитопротектор – ликоред.

Пациенты обследовались до лечения и после его завершения (7 сутки).

В венозной крови определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Содержание стабильных продуктов де-

градации монооксида азота (нитраты/нитриты – NO_2/NO_3) в плазме крови определяли по методу Грисса [2]. Диеновые конъюгаты (ДК) в плазме крови определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [3] после экстракции гептаноизопропиловой смесью 1:3. Далее надосадочную жидкость измеряли спектрофотометрически при длине волны 232 нм дейтериевой лампой. Малоновый диальдегид (МДА) определяли по методу И.Д. Стального, Т.Г. Гаришвили [4] в модификации Л.И. Андреевой и соавт. при помощи 0,6% тиобарбитуровой кислоты.

Оценка клинической эффективности лечения проводилась по выраженности субъективных симптомов: болевой синдром, ощущение отечности, тяжести, дискомфорта. С этой целью использовали визуальную аналоговую шкалу в баллах. Динамику отечного синдрома оценивали путем измерения окружности нижней конечности с помощью градуированной ленты на различных уровнях голени и бедра. Вычисление объема конечности проводили по формуле Kalas (объем конечности равен сумме квадратов длин окружностей, измеренных на разных уровнях нижней конечности). Также для измерения объема конечности применяли иммерсионную волюметрию [5].

Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Statistica – 6» для биологических исследований.

Результаты и их обсуждение. В первой группе пациентов, после проведения стандартного курса лечения, количество ЦЭК снизилось на 21,7% и составило $32 \pm 2,7$ кл/100мкл ($M \pm m$) ($p < 0,05$). В группах пациентов 2 и 3, которым в комплексном лечении назначались препараты, восстанавливающие функциональное состояние эндотелия, отмечалось снижение ЦЭК на 38,5% и 41,6% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$) и они были соответственно $23,6 \pm 2,3$ кл/100мкл и $22,1 \pm 1,8$ кл/100мкл ($M \pm m$).

В первой группе пациентов, получавших стандартное лечение, содержание NO_2/NO_3 на 7 сутки статистически не отличалось от показателей определенных до лечения ($p > 0,05$), оно равнялось $39,5 \pm 3,5$ мкМ/л ($M \pm m$). В группах пациентов 2 и 3 отмечалось достоверное снижение содержания NO_2/NO_3 на 35,2% и 37,2% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Они соответственно группам были следующими – $31,3 \pm 2,4$ мкМ/л и $29,8 \pm 2,9$ мкМ/л ($M \pm m$).

После проведения стандартного лечения у пациентов группы 1, содержание МДА незначительно снизилось. Оно было $86,4 \pm 6,2$ нМ/г белка плазмы ($M \pm m$), но различие с показателями определенными до лечения оказалось недостоверным ($p > 0,05$). Содержание МДА в крови пациентов групп 2 и 3 после лечения снизилось на 33,6% и 32,5% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$) и составляло $67,9 \pm 6,1$ нМ/г белка плазмы и $67,4 \pm 7,2$ нМ/г белка плазмы ($M \pm m$) соответственно.

В группе пациентов 1, получавших стандартное лечение, содержание ДК достоверно снизилось на 45,6% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$), и составляло $108,04 \pm 9,6$ нМ/г липидов ($M \pm m$). Содержание ДК в группах пациентов 2 и 3 достоверно уменьшилось на 60,1% и 63,2% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$) и составляло $79,6 \pm 7,2$ нМ/г липидов и $78,4 \pm 6,1$ нМ/г липидов ($M \pm m$) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что применение стандартного лечения не оказывало воздействия на показатели нитрозилирующего стресса и мало влияло на выраженность окислительного стресса. При применении препаратов восстанавливающих функциональное состояние эндотелия у пациентов второй и третьей групп наблюдались статистически значимые позитивные изменения показателей окислительного и нитрозилирующего стресса. Отмечалось снижение содержания продуктов деградации монооксида азота – NO_2/NO_3 на 35,2% и 37,2%, уменьшение содержания МДА на 33,6% и 32,5%, ДК на 60,1% и 63,2% соответственно. Об улучшении состояния эндотелия при применении данной схемы лечения свидетельствовало снижение количества ЦЭК на 38,5% и 41,6% соответственно.

При оценке клинической эффективности применения комплексов препаратов: пентоксифиллин, L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред, путем бальной оценки симптомов наблюдалось достоверное снижение интенсивности проявлений ТГВ. Объективным показателем эффективности лечения являлось изменение объема нижней конечности, которое достоверно ($p < 0,01$) было ниже в группах пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты пентоксифиллин, L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред.

Заключение. Назначение пациентам с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей препаратов: пентоксифиллин, L-лизина эсцинат, антиоксидантный комплекс/ликоред является патогенетически обоснованным, так как способствует снижению в периферической крови количества циркулирующих эндотелиоцитов, показателей окислительного и нитрозилирующего стресса.

Применение в комплексной схеме лечения препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, приводит к более выраженному снижению субъективных клинических симптомов и объективных показателей у пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Литература

1. Заболевания вен / под ред. Х.С. Фронек ; пер. с англ. под ред. И.А. Золотухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.
2. Модифицированный метод определения NO_3 и NO_2 с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С. Веремей [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования:

- сб. тр. республиканской научно-практической конференции / Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2000. – С.112–115.
3. Гаврилов, В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лабораторное дело*. – 1998. – №2. – С.60–64.
 4. Стальной, Д.М. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Д.М. Стальной, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии* / В.Н. Орехович; под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66–68.
 5. *Флебология: Руководство для врачей* / Савельев В.С. [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.

ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ПЛАЗМАЛОГЕННЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Осипенко А.Н.¹, Марочков А.В.², Акулич Н.В.¹

¹*УО «Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова», Беларусь*

²*УЗ «Могилевская областная больница», Беларусь*

Одними из наиболее важных составляющих развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) являются выраженное расстройство микроциркуляции и существенное изменение клеточного метаболизма [1]. В связи с этим, особую актуальность имеют исследования, направленные на поиск путей восстановления перфузии и коррекции метаболизма тканей и органов при этом синдроме. Перспективным направлением представляется определение патологической роли веществ – вероятных участников развития полиорганной дисфункции. Показано, что при наследственных заболеваниях, вызванных нарушением функции клеточных пероксисом, как и в случае синдрома полиорганной недостаточности, наблюдается нарушение в работе нескольких систем органов, при этом наблюдается дефицит плазмалогенных фосфолипидов, первичная -ОН группа в глицероле которых замещена остатком жирного альдегида, а не остатком насыщенной жирной кислоты [2, 5].

Цель работы: оценка уровня плазмалогенных фосфолипидов при синдроме полиорганной недостаточности различной этиологии.

Материал и методы. Объектом исследования явились 18 человек с полиорганной недостаточностью (35,6±8,7 лет) различной этиологии. Контролем служила кровь 16 практически здоровых добровольцев в возрасте 37,7±3,2 лет.

Преаналитический этап исследования состоял в отделении клеточного компонента от плазмы крови путем центрифугирования. Затем из образцов плазмы крови, используя кислотный этаноллиз, с последующей экстракцией гексаном получали растворы производных жирных альдегидов и жирных кислот. Далее проводился анализ состава и измерение содержания раз-

личных жирных альдегидов и жирных кислот плазмы крови, которые присутствовали в гексановом экстракте в виде соответствующих диэтилацеталей и этиловых эфиров.

Анализ жирных альдегидов и жирных кислот плазмы крови проводился методом капиллярной газо-жидкостной хроматографии. Для этого на хроматографической капиллярной колонке с фазой типа SE-30 (газ-носитель – азот) осуществлялось разделение диэтилацеталей жирных альдегидов и этиловых эфиров жирных кислот, полученных в ходе пробоподготовки из эфиров глицерина и холестерина с различными жирными радикалами. Измерения проводились на газовых хроматографах «ГХ-1000» и «ЦВЕТ-800» (РФ) с пламенно-ионизационными детекторами. Окончательная идентификация осуществлялась с помощью метода хромато-масс-спектрометрии. Для этого использовался хромато-масс-спектрометр «Finnigan DSQ II» (США).

Количественная оценка содержания диэтилацеталей жирных альдегидов производилась в процентном отношении к сумме полученных в ходе пробоподготовки этиловых эфиров жирных кислот. Количественная оценка содержания отдельных жирных кислот производилась в процентном отношении к их общей сумме.

Параллельно на биохимическом анализаторе «Hitachi 912» (Япония) проводилось измерение содержания общего холестерина плазмы крови.

Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни [8]. Изменения считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов в состоянии полиорганной недостаточности, в сравнении с контролем, значительно снижен относительный уровень жирных альдегидов в плазме крови. Так, уровень диэтилацеталей жирных альдегидов по отношению к этиловым эфирам жирных кислот в опытной группе составил всего $0,94 \pm 0,34\%$ против $2,13 \pm 0,42\%$ ($p < 0,001$) в группе контроля.

При СПОН в плазме крови также наблюдается увеличение относительного содержания мононенасыщенных жирных кислот с $18,36 \pm 1,48\%$ до $27,62 \pm 2,27\%$ ($p < 0,001$) и снижение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с $39,72 \pm 2,13\%$ до $30,90 \pm 2,13\%$ ($p < 0,001$). Другими словами увеличение мононенасыщенных жирных и снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот относительно контроля составляет $50,44\%$ и $22,21\%$ соответственно, а уровень жирных альдегидов относительно контроля сокращается на $55,87\%$.

Показано, что, в отличие от триглицеридов, диацилфосфолипиды и плазмалогенные фосфолипиды участвуют в обмене полиненасыщенных жирных кислот с большим числом двойных связей, таких, как арахидоновая, дигомо- γ -гаммалиноленовая и докозагексаеновая, выступая как промежуточное депо, через которое эти жирные кислоты транспортируются к клеточным мембранам [2]. Таким образом, отношение уровня жирных альдегидов к уровню таких

ПНЖК плазмы крови может отражать изменение доли плазмалогенных фосфолипидов в сравнении с долей диацилфосфолипидов. По нашим данным, при СПОН отношение жирных альдегидов к сумме арахидоновой, дигомо- γ -гаммалиноленовой и докозагексаеновой полиненасыщенных жирных кислот равно 0,16, в то время как в группе контроля этот показатель составляет 0,26 ($p < 0,001$). Таким образом, можно заключить, что уровень плазмалогенных фосфолипидов по отношению к диацилфосфолипидам, в сравнении с группой контроля, снижается практически на 40%.

Сниженный относительный уровень жирных альдегидов в плазме крови наблюдался и в случаях, когда спектр жирных кислот не претерпевал значительных изменений, что указывает на возможную прогностическую значимость этого параметра при оценке состояния организма. Данный факт может иметь практическое значение, учитывая, что на сегодняшний день не определены ранние биохимические признаки развития системной дисфункции, отсутствуют и приемлемые для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии лабораторные маркеры, свидетельствующие о высокой вероятности развития тяжелых метаболических нарушений. Кроме того, остаются вопросы, касающиеся проведения адекватной и своевременной терапии СПОН [1].

Существуют данные, что одним из маркеров дисфункции пероксисом является уровень общего холестерина крови. Показано снижение общего холестерина в плазме крови при заболеваниях, связанных с нарушениями биогенеза пероксисом, а также у экспериментальных животных при дефиците этих органелл [3, 4].

В проведенном нами исследовании у пациентов в состоянии полиорганной недостаточности также отмечался низкий уровень общего холестерина плазмы крови ($3,22 \pm 0,74$ ммоль/л), что, с учетом вышесказанного, может являться одним из доказательств дисфункции пероксисом при СПОН.

Заключение. Проведенное исследование показало снижение уровня плазмалогенных фосфолипидов и холестерина в плазме крови пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, что указывает на дисфункцию пероксисом у этих людей.

Литература

1. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Ч. 1) // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 8–13.
2. Khan M., Singh J., Singh I. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin // *Neurochem.* – 2008. – Vol. 106, N 4. – P. 1766–1779.
3. Kovacs W.J., Shackelford J.E., Tape K.N. et al. Disturbed cholesterol homeostasis in a peroxisome-deficient PEX2 knockout mouse model // *J. Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 24, N 1. – P. 1–13.
4. Mandel H., Getsis M., Rosenblat M. et al. Reduced cellular cholesterol content in peroxisome-deficient fibroblasts is associated with impaired uptake of the patient's low density lipoprotein and with reduced cholesterol synthesis // *J. Lipid Res.* – 1995. – Vol. 36, N 6. – P. 1385 – 1391.
5. Schutgens R. B. H., Wanders R. J. A., Niyenhuis A. et al. Genetic diseases caused by peroxisomal dysfunction. New findings in clinical and biochemical studies // *J. Enzyme.* – 1987. – Vol. 38. – P. 161–176.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОР, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ТЯЖЕСТЬ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Чорномидз А.В.

*Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина*

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции в патогенезе острого панкреатита изученная недостаточно. Учитывая системный характер поражения при остром панкреатите, частые нарушения гемодинамики и микроциркуляции, роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе данного заболевания не вызывает сомнений. Поэтому очевидной является целесообразность исследования состояния эндотелия периферических сосудов, с целью ранней диагностики, прогнозирования развития и предупреждения тяжелых форм острого панкреатита.

Материал и методы. Обследовано 52 больных острым панкреатитом. В 32 больных диагностировано легкое течение панкреатита (отечная форма), в 20 обследованных обнаружено тяжелое течение заболевания. Контрольную группу составили 34 практически здоровых обследованных. Уровень в крови стабильных метаболитов NO (NOx) определяли методом Miranda K.M. et al. (2001) в модификации Метельской В.А., Гумановой Н.Г. (2005). Степень повреждения эндотелия оценивалась по количеству десквамированных эндотелиальных клеток (ДЕК) по методу J. Hladovec et al. в модификации Сивак В.В., Тимофиевой Н.В и др. Активность процессов апоптоза определяли за уровнем в плазме крови каспазы-3 по методу Bonomini M. et al. (2004). Для оценки процессов свободнорадикального окисления липидов определяли уровень ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в плазме крови методом Ohkawa H. (1979) в модификации Луцак В. И. (2004), оценивали образование оксирадикалов (ОР) методом Viarengo A. et al. (1999) и проводили определение окислительной модификации белков (ОМБ) методом Мещишен И. Ф. (1998). Уровень активности диастазы мочи исследовали за Каравеем. Обследования проводили в первый день лечения в стационаре. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистических функций программ “Microsoft Office Excel 2007” и “STATISTICA 6.0”. Вычисляли арифметическую величину M , среднюю ошибку средней арифметической m , число вариантов (n), достоверность разницы двух средних арифметических p . Для оценки зависимости и направления взаимосвязи использовали множественный регрессионный анализ.

Результаты и их обсуждение. Установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток, особенно при тяжелом панкреатите (табл. 1). Это свидетельствует об усиленном

разрушении эндотелиальных клеток и как следствие нарушения их функции. С целью изучения причины десквамации эндотелиоцитов определяли уровень продуктов свободно радикального окисления, апоптоза, диастазы мочи и метаболитов оксида азота. При легком течении острого панкреатита обнаружено достоверное повышение уровня ТБК-активных продуктов и снижение окислительной модификации белков. Полученные данные свидетельствуют об активации процессов перекисного окисления липидов и снижение токсического влияния свободных радикалов на белковые соединения, вероятно за счет активации антиоксидантной системы. Установлен также рост уровня метаболитов оксида азота в результате активации индуцируемой синтазы. Об усилении процессов апоптоза при легком течении панкреатита свидетельствует тенденция к росту уровня каспазы-3 ($p=0,15$).

Таблица 1 – Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, показателей свободно радикального окисления, апоптоза и амилазурии у больных острым панкреатитом ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=34)	Легкий панкреатит (n=32)	Тяжелый панкреатит (n=20)
ДЕК, $\times 10^4$ /л	4,81 \pm 0,85	10,34 \pm 1,37*	12,84 \pm 1,34* ^o
НОх, мкмоль./л	25,78 \pm 1,81	41,48 \pm 2,30*	44,60 \pm 1,98* ^o
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	2,33 \pm 0,38	3,32 \pm 0,27*	4,78 \pm 0,32* ^o
ОМБ, нмоль/мг белка	1,06 \pm 0,18	0,68 \pm 0,16*	0,91 \pm 0,19
Оксирадикали, УОФ/мл плазмы	4,26 \pm 1,92	3,91 \pm 0,51	5,26 \pm 0,82* ^o
Каспаза-3, пмоль/ мг белка	18,31 \pm 6,15	20,77 \pm 4,63	34,04 \pm 10,35* ^o
Диастаза, г/(л х ч)	96,82 \pm 22,42	817,87 \pm 303,10*	786,68 \pm 304,68*
Примечания: *- достоверность разницы показателей в сравнении с контролем $p < 0,05$; ^o - достоверность между обследованными группами $p < 0,05$.			

При тяжелом панкреатите, в сравнении с легким течением заболевания, обнаружено увеличение уровня всех маркеров свободно радикального окисления, десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов оксида азота и каспазы-3. Эти данные свидетельствуют о росте уровня эндогенной интоксикации и токсического влияния на эндотелий периферических сосудов. Достоверного диагностического значения активности диастазы мочи не установлено. При тяжелых формах в 30% обследованных в первый день заболевания обнаружен низкий уровень диастазы в пределах 150–250 г/(л х ч).

Для выявления основных факторов определяющих уровень десквамированных эндотелиальных клеток нами проведен множественный регрессионный анализ полученных результатов (табл. 2).

Таблица – Уравнение регрессии зависимости количества десквамированных эндотелиоцитов от полученных показателей

ДЕК = 4,17 + 0,47* Каспаза – 0,37* ОР + 0,46 ТБК-АП + 0,16 NOx – 0,14 ОМБ – 0,08 Диастаза; R2 - 0,59; F (6,44) – 12,78; p<0,0001

Примечание. *- достоверность регрессионной связи p<0,05.

Анализ уравнения регрессии позволил установить достоверную позитивную зависимость уровня десквамированных эндотелиоцитов от активности процессов апоптоза и обратную зависимость от активности образования оксирадикалов.

Таким образом, установлено, что у больных острым панкреатитом в начале заболевания отмечаются достоверные признаки повреждения эндотелия, которые проявляются в росте количества десквамированных эндотелиальных клеток. Более выраженные изменения обнаружены при тяжелом течении панкреатита. Обнаружена тесная зависимость повреждения эндотелия от активации процессов апоптоза и достаточно низкое влияние на данный процесс продуктов свободно радикального окисления и ферментемии. Данный вопрос нуждается в более детальном изучении и, несмотря на это, данная работа дает возможность установить повреждение эндотелия уже на ранних этапах развития заболевания, которое может служить ранним маркером панкреатита и важным прогностическим фактором течения заболевания.

Литература

1. Bonomini M., Dottori S., Amoroso A., Arduini A., Sirolli V. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1–8.
2. Viarengo A., Burlando B., Cavaletto M., Marchi B., Ponzano E., Blasco J. Role of metallothionein against oxidative stress in the mussel *Mytilus galloprovincialis* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. R1612–R1619.
3. Лушак, В.І. Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітураактивні продукти і карбонільні групи білків / В.І. Лушак, Т.В. Багнюкова, О.В. Лушак // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 136–141.
4. Метельская, В.А., Гуманова, Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. // *Клин. лаб. диагн.* – 2005. – № 6. – С. 15–18.
5. Мецишен, І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Буковинський медичний вісник.* – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.
6. Патент 25012 U, Україна. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин у крові / В.В. Сівак, Н.В. Тимофієва, О.Б. Донник та ін. – № 200702080; Заявл. 27.02.07.; Опубл. 25.07.07., Бюл 6.

РАЗДЕЛ III

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В КАРДИОЛОГИИ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Бердовская А.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

В настоящее время сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), как о состоянии, при котором способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается [1].

ДЭ может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) также могут приводить к дисфункции эндотелия [2].

Турбулентные потоки крови, возникающие при естественном течении врожденных пороков сердца (ВПС), способствуют нарушению функции эндотелиоцитов и формированию ДЭ. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции может выступать увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов.

Хроническая гипоксия, возникающая при ВПС не только нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, но и приводит к вазоконстрикторному эффекту. В ответ на гипоксию в результате активации индуцибельной NO-синтазы происходит увеличение синтеза NO.

Материал и методы. Были обследованы 65 детей с естественным течением ВПС (основная группа). Основным критерием при формировании подгрупп было наличие или отсутствие у них патологического снижения эндотелий-зависимой вазодилатации (менее 10%).

Дети были объединены в подгруппы $A_{сдЭ}$ ($n=50$), $A_{бездЭ}$ ($n=15$) в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции эндотелия.

Подгруппы обследованных детей не отличались по полу, возрасту, массе и длине тела ($p>0,05$). Средний возраст обследованных детей составил 13 (8-15) лет. Структура ВПС в параллельных подгруппах статистически однородна ($p>0,05$). В группу сравнения вошли 38 условно здоровых детей.

Диагноз ВПС устанавливался путем комплексного клинико-инструментального обследования детей.

Функциональное состояние эндотелия сосудов определяли неинвазивным методом с использованием пробы с реактивной гиперемией по общепринятой методике [3]. Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации осуществляли по максимальному приросту пульсового кровотока ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$) в предплечье в течение первых 1,5 минут периода реактивной гиперемии после восстановления кровотока в плечевой артерии.

Морфологическое состояние эндотелия оценивали по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови [4]. Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами и последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата и их микроскопирования.

Определение количества стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) в плазме крови проводили с помощью реактива Грисса [5].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических методов. Для сравнения независимых выборок применяли тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в основной группе пациентов с ВПС величина $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ при реактивной гиперемии была ниже (8 (4–11)%), чем у детей группы сравнения (18 (15–22)%, $p < 0,001$). Максимальный прирост пульсового кровотока в подгруппе $A_{\text{сДЭ}}$ составил 3 (1–7)%, что свидетельствовало о ДЭ, а подгруппе $A_{\text{безДЭ}}$ – 14 (12–14)%, $p < 0,001$.

Исследование количества ЦЭК в периферической крови показало, что по сравнению со здоровыми детьми ($5 (4–6) \times 10^4/\text{л}$) их уровень в основной группе пациентов с ВПС оказался выше ($12 (9–14) \times 10^4/\text{л}$, $p < 0,001$). Это указывает на усиление процессов десквамации эндотелия у детей с ВПС ($p < 0,001$). Отрицательная корреляционная зависимость, выявленная у детей с ВПС между $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ с уровнем ЦЭК ($R = -0,85$; $p < 0,001$), подтверждает вышеизложенное.

Исследование содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови позволило получить следующие результаты. У пациентов с ВПС основной группы уровень NO_x составил 39 (31–48) мкмоль, в то время как у условно здоровых детей – 28 (24–32) мкмоль (группа сравнения), ($p < 0,001$). Отрицательная корреляционная зависимость, выявленная у детей с ВПС между $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ и уровнем стабильных метаболитов оксида азота ($R = -0,79$; $p < 0,001$), свидетельствует о гиперпродукции NO.

Осуществлен анализ уровня стабильных метаболитов оксида азота и количества циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с ДЭ и без ДЭ (таблица 1).

Таблица 1 – Уровни ЦЭК и стабильных метаболитов оксида азота в подгруппах пациентов – $A_{сДЭ}$ и $A_{безДЭ}$

Показатель	Подгруппа $A_{сДЭ}$ (n=50)	Подгруппа $A_{безДЭ}$ (n=15)	Группа сравнения (n=38)
	1	2	3
ЦЭК×10 ⁴ /л	15 (12-18)	10 (9-12)	5 (4-6)
NO _x , мкмоль/л	50 (41-64)	34 (33-38)	28 (24-32)

Примечание: $p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$, для всех показателей.

Уровень ЦЭК в крови у пациентов подгруппы $A_{сДЭ}$ оказался выше, чем в подгруппе $A_{безДЭ}$. Количество ЦЭК в крови обследованных в подгруппах $A_{сДЭ}$ и $A_{безДЭ}$ выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Уровень стабильных метаболитов оксида азота у пациентов в подгруппе $A_{сДЭ}$ выше, чем в подгруппе $A_{безДЭ}$, а у пациентов в подгруппах $A_{сДЭ}$ и $A_{безДЭ}$ оказался выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$).

Таким образом, в основной группе пациентов с ВПС в сравнении с условно здоровыми детьми имеет место снижение эндотелий-зависимой вазодилатации ($p<0,001$). У детей с ВПС выявлено увеличение количества ЦЭК и уровня стабильных метаболитов оксида азота по сравнению со здоровыми детьми, $p<0,001$. В подгруппах пациентов с ДЭ выявлено повышение количества ЦЭК и уровня стабильных метаболитов оксида азота по сравнению с аналогичными подгруппами детей без ДЭ ($p<0,05$).

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. – 2001. – №3. – С. 202–208.
2. Celermajer, D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? // J Am Coll Cardiol. – 1997. – P. 325–333.
3. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
4. Максимович, Н.Е. Современные экспериментальные методы оценки состояния морфо-функциональных свойств эндотелия сосудов // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 2. – С. 26–30.
5. Sonoda, M. An assay method for nitric oxide-related compounds in whole blood // Anal. Biochim. – 1997. – V. – 247(2). – P. 417–427.

ОЦЕНКА ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Глуткина Н.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

По данным Всемирной организации здравоохранения около 1,7 миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение [6]. Ожирение повышает риск развития инсулинорезистентности периферических тканей, что является пусковым механизмом в развитии СД 2-го типа [4]. Наличие патогенетической связи между ожирением, артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями послужило основой для выделения их в самостоятельный метаболический синдром, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных, клинических нарушений, включающий ожирение (преимущественно по абдоминальному типу), артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе [3]. У больных с абдоминальным типом ожирения часто встречается сочетание нескольких факторов риска развития ишемической болезни сердца и главными причинами смертности таких больных являются сердечно-сосудистые заболевания – инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность.

Метаболический синдром увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза [3]. Следует отметить, что частота встречаемости данного синдрома у больных с инфарктом миокарда до 45 лет возрастает и составляет около 66% [5]. Наличие метаболического синдрома у больных инфарктом миокарда увеличивает риск развития смертельного исхода в течение ближайших 3-х лет на 29% [4]. Для инсулина, как "атерогенного гормона" одним из наиболее вероятных мест повреждения организма является эндотелий сосудистой стенки, который представляет собой мощную метаболическую систему, выполняющую ряд функций: вазодилатация, ингибирование адгезии лимфоцитов к поверхности эндотелиальных клеток, агрегации тромбоцитов и пролиферации гладких мышечных клеток, которые определяются в значительной степени образованием монооксида азота. Потерю или снижение способности эндотелиальной клетки поддерживать необходимый баланс в продукции данного вещества определяют, как дисфункция эндотелия [2]. Молекула NO является универсальным регулятором физиологических функций организма, и важным компонентом стресс-лимитирующие системы организма [1]. Целью данной работы было оценка вазомоторной функции эндотелия у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при метаболическом синдроме.

Материал и методы. Было обследовано 37 пациентов. Первую группу составили 25 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда обоих полов (20 мужчин, 5 женщин), получающие стандартную терапию (β -блокаторы, статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ). Вторая группа включала в себя 12 пациентов с инфарктом миокарда в подострый период на фоне метаболического синдрома, обоих полов (4 мужчины, 8 женщин), которые получали стандартную терапию (β -блокаторы, а именно небивалол, статины – симвастатин, антиагреганты, ингибиторы АПФ). Дополнительные методы обследования проводились на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания. Осуществлялось исследование эндотелийзависимой и эндотелийнезависимую реакций плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией и на ведение нитроглицерина, соответственно, которую определяли методом реоимпедансографии (Импекард-М, Беларусь). Через 1 минуту после компрессии плечевой артерии (в течение 5 мин с помощью манжеты сфигмоманометра, в которой создается давление, не менее чем на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД пациента) определялось изменение скорости кровенаполнения (dz/dvt). В норме ее величина составляет не менее 10% от исходного уровня. Меньшая степень прироста кровотока оценивается как дисфункция эндотелия. Через 15 минут после данного исследования проводят повторное измерение, применяя нитроглицерин для оценки реактивности гладкомышечного слоя сосуда. В норме ее прирост должен быть не менее чем 19%. Полученные результаты обрабатывались общепринятым методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований у пациентов первой группы было установлено, что к концу 60-суток наблюдается увеличение показателей прироста кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией, а именно с $-2,5 (-8,4;10)$ до $6,82 \pm 5,98\%$ на 1-ой минуте после окклюзии. При проведении пробы с применением нитроглицерина также наблюдается рост данных показателей, а именно с $8 (3,9;10,7)$ до $9 (5;10,7)\%$ на 1-ой минуте после приема нитроглицерина. Эти данные отражают улучшение функционального состояния эндотелия.

У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при метаболическом синдроме выявлено к концу аналогичного периода увеличение прироста кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией (с $-2,6 (-7,4;4,9)$ до $6,03 (4,95;7,9)$ на 1-ой минуте после окклюзии). В условиях осуществления данной пробы с нитроглицерином данные показатели также растут (с $9,15 (7,75;17)$ до $15,85 (11,5;22,5)\%$ на 1-ой минуте после приема данного препарата).

Несмотря на накопление в течение последних лет научных данных о патогенезе и клиническом течении атеросклероза при метаболическом синдроме, в кардиологии отсутствует единый методологический подход к его ранней диагностике и лечению [3]. L-аргинин-NO системы является важной составляющей механизмов, определяющих функциональное состояние эндотелия и его нарушения. При дисфункции эндотелия имеет место нарушения баланса в образовании NO, в реализации его физиологических эффектов и далее его последующей утилизации. Адекватное соотношение между этими процессами определяет биоактивность этой молекулы. При действии кратковременных стрессорных агентов отмечается увеличение продукции оксида азота, а при длительном повреждающем воздействии происходит снижение его продукции, что соответствует стадии истощения стресса [1].

В нашем исследовании в результате проводимой терапии наблюдалось улучшение вазомоторной функции эндотелия. В реализации этого эффекта задействован небивалол и симвастатин, которые оказывают влияние не только на эндотелий, но и на механизмы транспорта кислорода кровью. Как видно из проведенных нами исследований, у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при метаболическом синдроме наблюдается к концу 60-х суток уменьшение проявлений дисфункции эндотелия по сравнению с 25-ми сутками, однако, его степень была меньше, чем у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда без данного синдрома, что обусловлено наличием большего числа факторов риска этой патологии. Восстановление NO-образующей функции эндотелия, судя по улучшению показателей его вазомоторной функции, отражает адекватность проводимой терапии, направленную на коррекцию дисфункции эндотелия через изменение состояния L-аргинин-NO системы.

Литература

1. Ивашкин, В.Т., Драпкина, О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – Гэотар-Медиа. – 2011. – 376 с.
2. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота // Кардиология. – 2010. – Т. 50. № 12. – С. 69–77.
3. Митьковская, Н.П., Григоренко Е.А., Данилова Л.И. Сердце и метаболический риск. – Минск: Беларус. наука, 2008. – 277 с.
4. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-М54 пресс-информ; 2007. – С. 83–103.
5. Чазова, И.Е., Мычка, В.Б., Мамырбаева, К.М., Горностаев, В.В., Двоскина, И.М., Сергиенко, В.Б. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска // Терапевтический архив. – 2004. – Т.72, №6. – С.74–80.
6. Шишкова, В.Н., Ременник, А.Ю., Зотва, Л.И.. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением // Кардиология. – 2012. – Т. 52, №2. – С. 59–64.

СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ АССОЦИИРОВАНА С УРОВНЕМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Дешко М.С., Снежицкий В.А., Панасюк О.В., Жук Я.М.
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь*

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из ведущих проблем современной кардиологии. Персистирование ФП ведет к прогрессирующему нарушению функции эндотелия и снижению упруго-эластических свойств артерий. Среди маркеров сердечно-сосудистых заболеваний отдельное место принадлежит мочевой кислоте (МК). При исследовании в различных популяциях больных показано, что с увеличением концентрации МК однонаправлено изменяется и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Кроме того увеличивается риск развития и рецидивирования ФП.

Цель – оценить обмен МК у пациентов с различными формами ФП и ее взаимосвязь с СРПВ у данной категории больных.

Материал и методы. Обследовано 140 человек, которые были разделены на 4 группы: группа 1 включала пациентов с пароксизмальной ФП, группа 2 – с персистирующей ФП, группа 3 – с постоянной ФП. Группа сравнения была сформирована из пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без анамнеза ФП.

Критериями включения служили наличие любой из вышеперечисленных форм ФП, развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС).

Критериями исключения из исследования явились наличие клапанной патологии сердца, выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше 1 функционального класса по классификации NYHA, нарушения функции щитовидной железы, сахарного диабета, ожирения, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, активного воспалительного процесса любой локализации, другой значимой соматической патологии, предположительной связи между развитием ФП и употреблением алкоголя, кардиохирургическое или интервенционное лечение в анамнезе.

Обследование включало сбор жалоб, анамнез, физикальное исследование, общеклинические анализы, биохимические органические профили, регистрацию электрокардиограммы, трансторакальную эхокардиографию. Дополнительно выполняли следующий объем обследования. Упруго-эластические свойства артерий оценивали на основе измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) реоимпедансографическим методом по времени запаздывания пери-

ферической реовазограммы (на бедренной артерии) относительно центральной (на сонной артерии) (Импекард-М, Интекард, Беларусь). Уровень мочевой кислоты в крови определяли энзиматическим колориметрическим методом.

Некоторые клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные характеристики обследованных групп пациентов приведены в таблице.

Таблица – Характеристика групп пациентов

Параметры*	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст, лет	48 (41-53)	54 (46-60)	55 (49-59,5)	55 (50-59)	<0,01
Пол (м), n (%)	19 (65,5%)	27 (73,0%)	20 (71,4%)	39 (84,8%)	NS
АГ, n (%)	27 (93,1%)	29 (78,4%)	15 (53,6%)	37 (80,4%)	<0,01
ИБС, n (%)	5 (17,2%)	25 (67,6%)	16 (57,1%)	22 (47,8%)	<0,001
ХСН, n (%)	11 (37,9%)	27 (73,0%)	25 (89,3%)	43 (93,5%)	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,9-6,3)	5,2 (4,5-5,7)	5,3 (4,6-6,3)	5,4 (4,7-6,0)	NS
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4-1,9)	1,5 (1,3-1,9)	1,4 (1,1-1,6)	1,6 (1,3-2,0)	NS
ГЛ, ммоль/л	4,5 (4,3-4,9)	4,4 (4,2-4,6)	4,5 (4,2-5)	4,5 (4,1-5,1)	NS
КР, мкмоль/л	87,9 (80,5-92,9)	91,4 (85,0-101,4)	91,0 (81,0-98,6)	95,5 (82-105)	NS
СРБ, мг/л	2,83 (1,05-3,77)	1,96 (0,9-3,25)	2,8 (1,35-4,15)	2,1 (1,4-4,1)	NS
Нсу, мкмоль/л	9,8 (8,6-12,2)	10,4 (9,3-13,6)	10 (8,8-12,1)	11,1 (8,7-13,1)	NS
ЛП, мм	35 (31-38)	37 (34-39)	40 (36-45)	42 (40-46)	<0,001
ФВ, %	64 (60-69)	69 (66-72)	63 (56-72)	57 (50-63)	<0,001
ГЛЖ, n (%)	8 (27,6%)	15 (40,5%)	13 (46,4%)	33 (71,7%)	<0,01
АА, n (%)	9 (31,0%)	22 (59,5%)	20 (71,4%)	31 (67,4%)	<0,05

* ОХС – общий холестерол, ТГ – триглицериды, ГЛ – глюкоза крови, КР – креатинин, СРБ – С-реактивный белок, Нсу – общий гомоцистеин, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), АА – атеросклероз аорты.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Использовали непараметрические (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, ранговая корреляция Спирмена) и параметрические (MANOVA, линейная регрессия) методы анализа.

Результаты и их обсуждение. Концентрация МК в крови была выше у пациентов с постоянной формой ФП (0,29 (0,25-0,34) ммоль/л), $p=0,007$, и персистирующей ФП (0,25 (0,23-0,29) ммоль/л), $p=0,01$, относительно лиц без данной аритмии (0,19 (0,11-0,23) ммоль/л). У пациентов с пароксизмальной ФП уровень МК составил 0,24 (0,18-0,31) ммоль/л (см. рисунок). Данные различия сохраняли значимость и при согласовании по полу и возрасту пациентов и наличию АГ и ИБС у них ($F=3,5$, $p=0,02$).

СРПВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 9,5 (8,8-11,6) м/с; персистирующей формой ФП – 9,8 (8,8-10,7) м/с; постоянной формой ФП – 10,5 (9,3-12,4) м/с; в группе пациентов без ФП – 8,9 (7,9-9,8) м/с. Значимые различия обусловлены более высокой величиной СРПВ у пациентов с постоянной формой ФП относительно лиц без ФП ($p=0,00007$). Различия были значимыми и после согласования групп по полу, возрасту, распространенности АГ, ИБС ($F=5,53$, $p=0,001$).

При анализе всей выборки пациентов связь между МК и СРПВ отсутствовала, однако при выделении отдельно подгруппы пациентов с АГ получили, что величина СРПВ у пациентов с ФП коррелирует с уровнем МК в крови ($R=0,56$, $p=0,02$). Данная ассоциация имела место и при согласовании по полу и возрасту пациентов, наличию у них ФП и ее форме ($\beta=0,58$, $p=0,14$).

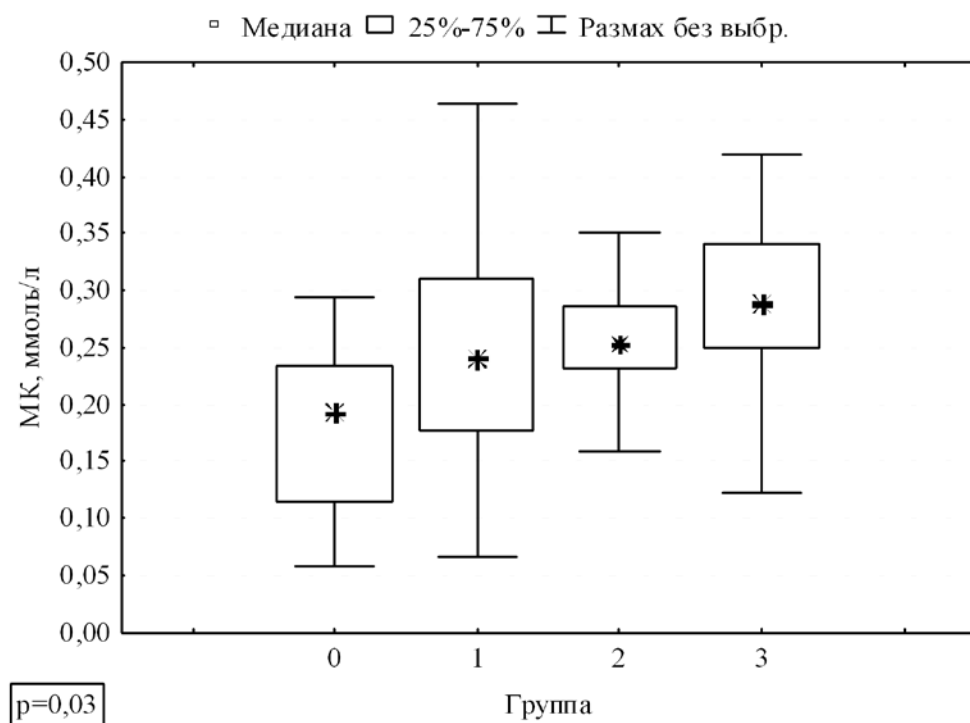


Рисунок – Уровень МК в группах

Полученные результаты согласуются с данными Suzuki et al., 2012, которые свидетельствуют о повышенном уровне МК у пациентов с ФП по сравнению с таковыми без аритмии [1].

На основе этого исследователи предположили, что МК является фактором риска ФП, в патогенезе которой окислительный стресс за-

нимает одну из ведущих позиций. Вместе с тем, нами не была выявлена связь между уровнем МК и развитием либо рецидивированием ФП.

W.C. Tsai et al., 2009, обнаружена связь между СРПВ и МК у пациентов с АГ [2], что совпадает и с нашими данными. Вместе с тем, в указанном исследовании не включались пациенты с ФП.

Заключение. Пациенты с персистирующей и постоянной ФП характеризуются повышенным нормальным уровнем МК в крови по сравнению с обследованными пациентами с АГ и/или ИБС без аритмического анамнеза. У пациентов с АГ повышение МК ассоциировано со снижением упруго-эластических свойств артерий.

Литература

1. Gender-specific relationship between serum uric acid level and atrial fibrillation prevalence / S. Suzuki [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P. 607–611.
2. Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients / W.C. Tsai [et al.] // *Heart Vessels.* – 2009. – Vol. 24, № 5. P. 371–375.

ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Дубовик Т.А., Рачок Л.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Особое положение в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний занимают больные с осложненным течением ишемической болезни сердца. Несмотря на значительные достижения в изучении этиопатогенетических факторов развития, разработке подходов к диагностике и лечению ишемической кардиомиопатии (ИКМП), ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать. Характер прогрессирования заболевания у больных ИКМП обусловлен не только наличием диффузных морфофункциональных изменений и гипоконтрактильности миокарда, но и постоянной гиперактивацией и дисбалансом нейрогуморальных систем и нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия.

Целью исследования явилось изучение изменения функционального состояния эндотелия под влиянием использования курса прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) в предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению больных ИКМП.

Материал и методы. В исследование с использованием метода направленного отбора были включено 70 пациентов мужского пола с установленным диагнозом ИКМП (n= 35 в основной (ОГ) и контроль-

ной (КГ) группах). Средний возраст обследованных составил $57,45 \pm 1,55$ лет и $56,69 \pm 1,32$ года соответственно. Все исследуемые имели указание на перенесенный инфаркт миокарда и II-IV стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA. Пациентам ОГ на этапе подготовки к кардиохирургическому лечению проводили десятидневный курс ПНГ с использованием установки "Био-Нова-204G1" и собственного модифицированного протокола ступенчатой адаптации к гипоксии для больных с ХСН. Всем пациентам была выполнена коронароангиография с анализом характера поражения коронарного русла. Хирургическая реваскуляризация миокарда проводилась при наличии не менее 50% миокарда с накоплением радиофармпрепарата более 50% при условии хорошо развитого дистального русла и отсутствия выраженной правожелудочковой недостаточности. Всем исследуемым выполняли эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда, суточное мониторирование электрокардиограммы. Эндотелиальная дисфункция (ДЭ) исследовалась на основании расчета показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) при выполнении ультразвукового исследования ПА с проведением пробы с реактивной гиперемией (РГ). Оценивалось изменение индекса периферического сосудистого сопротивления Пурсело (RI) и индекса пульсации Гослинга (PI). Изучалась динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия и тяжести ХСН: мозгового натрийуретического пептида (BNP, пг/мл), эндотелина-1 (Э-1, пг/мл), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α , нг/мл), гомоцистеина (Гц, мкмоль/л). Анализировалось течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода, характер периоперационных осложнений.

Результаты и их обсуждение. Исходно тяжесть клинического состояния исследуемых больных в обеих группах определялась нарушением контрактильной функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне дилатации и дезадаптивного характера ремоделирования его полости. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила $29,26 \pm 0,82\%$ в ОГ и $29,06 \pm 1,32\%$ в КГ, КДО ЛЖ и КСИ ЛЖ составил $265,61 \pm 9,35$ мл и $92,14 \pm 3,87$ мл/м² в ОГ и соответственно $271,56 \pm 12,95$ мл и $97,70 \pm 5,14$ мл/м² в КГ. Многососудистое поражение коронарных артерий встречалось в 83,87% в ОГ и 90,63% в КГ, суммарное поражение артерий сердца составило соответственно $45,06 \pm 3,79\%$ и $47,16 \pm 3,79\%$. Уровень BNP составил $643,85 \pm 148,23$ в ОГ и $597,8 \pm 109,2$ в КГ. Исходно пациенты обеих групп характеризовались значительным нарушением вазодилатирующей функции эндотелия с преобладанием пациентов с недостаточной ЭЗВД и вазоконстрикторными реакциями (55% и 18% соответственно в ОГ, 48% и 16% – в КГ). Регистрировалась повышенная концентрация биохимических маркеров ДЭ и тяжести ХСН как в ОГ, так и в КГ: соответственно

уровень Э-1 составил $2,74 \pm 0,18$ и $2,67 \pm 0,22$, ФНО- α – $24,31 \pm 3,7$ и $22,26 \pm 7,61$, Гц – $15,69 \pm 1,2$ и $15,9 \pm 1,22$. После курса ПНГ в ОГ увеличилось количество пациентов с нормальной ЭЗВД с 27% до 60% ($p < 0,05$) и снизилось количество вазоконстрикторных реакций с 18% до 2% ($p < 0,05$), возросло среднее значение показателя ЭЗВД по выборке с $4,53 \pm 1,63\%$ до $8,49 \pm 1,32\%$ ($p < 0,05$). Изменились параметры системного кровотока в ПА: увеличился прирост диаметра ПА после пробы с РГ с $0,17 \pm 0,07$ до $0,37 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), статистически значимо увеличилось значение индекса Гослинга с $3,82 \pm 0,28$ до $4,97 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) исходно и с $3,89 \pm 0,29$ до $5,09 \pm 0,51$, ($p < 0,05$) при пробе с РГ, что отражало улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки ПА и косвенно свидетельствовало об улучшении тканевой перфузии после курса ПНГ. После адаптации к гипоксии увеличилась площадь жизнеспособного миокарда с $86,64 \pm 2,38\%$ до $92,47 \pm 1,72\%$ ($p < 0,05$) и сократилось среднее количество сегментов с умеренным и выраженным нарушением перфузии с $7,13 \pm 0,56$ до $5,35 \pm 0,51$ ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое изменение маркеров ДЭ: снижение Э-1 с $2,74 \pm 0,18$ до $1,98 \pm 0,16$, ФНО- α с $24,31 \pm 3,7$ до $13,20 \pm 3,20$, Гц с $15,69 \pm 1,2$ до $12,33 \pm 0,9$; стабилизация клинического течения ХСН: уровень ВНР снизился с $643,85 \pm 148,23$ до $413,50 \pm 138,57$ ($p < 0,05$). Оперативное вмешательство негативно отразилось на ЭЗВД среди пациентов КГ – увеличилось количество пациентов с вазоконстрикторными реакциями с 16% до 72% ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов ОГ сохранялся достигнутый в предоперационном периоде после курса ПНГ положительный эффект по влиянию на функциональное состояние эндотелия (в 60% встречалась нормальная ЭЗВД, в 20% недостаточная ЭЗВД и в 20% вазоконстрикция), что нашло подтверждение в динамике биохимических маркёров ДЭ. При этом уровень ЭТ-1, ФНО- α и Гц в КГ статистически значимо превышал соответствующие показатели в ОГ – соответственно $1,87 \pm 0,17$; $13,13 \pm 1,3$; $12,33 \pm 1,1$ в ОГ и $2,71 \pm 0,3$; $18,98 \pm 1,9$; $16,4 \pm 1,05$ в КГ ($p < 0,05$). Течение периоперационного периода в ОГ также носило более благоприятный характер. Достоверно реже в ОГ встречалась фибрилляция желудочков и желудочковые нарушения ритма (ЖНР) в ходе восстановления сердечной деятельности после искусственного кровообращения, реже использовалась продленная искусственная вентиляция легких, длительная инотропная поддержка симпатомиметиками. В ОГ достоверно реже развивался синдром низкого сердечного выброса, требующий подключения внутриаортальной баллонной контрпульсации (9,68% в ОГ и 18,75% в КГ), периоперационный инфаркт миокарда (6,45% и 18,75% соответственно, $p < 0,05$), достоверно реже в раннем послеоперационном периоде регистрировались пароксизмы фибрилляции предсердий, ЖНР и ЖНР высоких градаций. Общее время пребывания

в отделении интенсивной терапии, а также длительность нахождения в стационаре в послеоперационном периоде в ОГ была достоверно ниже.

Таким образом, оптимизацию интра- и раннего послеоперационного периода в ОГ мы связываем с существенным воздействием ПНГ на ДЭ, являющейся одним из ключевых механизмов прогрессирования ХСН у больных ИКМП. Использование адаптационной гипокситерапии в предоперационной подготовке больных ИКМП, позволило ограничить выраженность ишемических и реперфузионных повреждений, уменьшить вероятность возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма, в том числе и реперфузионных, способствовало предупреждению значительных нарушений функции ЛЖ и более быстрому восстановлению инотропной функции миокарда после кардиохирургического лечения.

Улучшение функционального состояния эндотелия и эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, а так же активизация адаптационных сдвигов в системе микроциркуляции на фоне курса ПНГ более благоприятно влияет на течение периоперационного периода, а также позволяет улучшить ранние и отдаленные результаты кардиохирургического лечения больных ИКМП.

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний //Сердечная недостаточность. – 2003. – №1. – С.22–25.

АКТИВНОСТЬ L-АРГИНИН ПО СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ САУНЫ

Жадько Д.Д., Зинчук В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Сауна оказывает выраженный эффект на сердечно-сосудистую систему: под действием тепловых процедур повышается частота сердечных сокращений, улучшается коронарное кровообращение и регуляция сосудистого тонуса, повышается центральное венозное давление и сердечный выброс, уменьшается сердечная преднагрузка и постнагрузка, совершенствуется диастолическая функция сердца, увеличивается фракция выброса левого желудочка, минутного объема кровообращения, при этом улучшение микроциркуляции крови в мелких сосудах и системная вазодилатация определяют выраженный гипотензивный эффект термопроцедур, проявляющийся снижением артериального давления [Kluger N., 2011]. В основе вышеизложенных эффектов суховоздушной бани может лежать ее влияние на образова-

ние в организме NO. Следует отметить, что нарушения продукции одного из важнейших регуляторов васкулярного тонуса – монооксида азота, образуемого из аминокислоты L-аргинина и молекулы кислорода под влиянием фермента NO-синтазы, лежит в основе ряда заболеваний, связанных с нарушением микроструктуры и секреторной функции эндотелиоцитов, в первую очередь дисфункции эндотелия [Fleissner F., Thum T., 2011]. В своем исследовании Ohori T. et al. [2012] сообщает о положительном влиянии на функцию сосудистого эндотелия процедуры инфракрасной сауны, основанной на воздействии на организм человека инфракрасных излучателей, радирующей волны длиной 8–12 мкм. В этой связи представляет интерес исследование влияния традиционной процедуры сауны (финской бани) на активность L-аргинин NO системы в организме человека.

В исследовании приняли здоровые нетренированные лица (n=16) и спортсмены (n=16) мужского пола 18–25 лет. Сеанс финской бани включал два тепловых воздействия (5 и 10 минут) при температуре 85–90°C, относительной влажности воздуха 10–15%. До и после сауны измеряли температуру электротермометром МТ1831 (Microlife), а также проводили забор крови из локтевой вены на фоне восстановленного оттока. Исследование проводили с разрешения комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета, Добровольное участие испытуемые подтверждали письменным информируемым согласием. В исследуемых образцах определяли концентрацию стабильных конечных продуктов метаболизма оксида азота – общих нитритов в плазме определяли спектрофотометрически при длине волны 540 нм с реактивом Грисса. Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения «Statistica» (StatSoft, USA). Различия количественных признаков считали статистически значимыми при $p < 0,05$ по критерию Wilcoxon. Данные представлены в виде: медиана (25 перцентиль – 75 перцентиль).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что после процедуры финской бани в группе здоровых нетренированных мужчин температура тела повышается с 36,30 (36,05-36,45) до 38,85 (38,60-39,50) °C ($p < 0,001$). При этом содержание метаболитов оксида азота ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) возрастает с 11,36 (10,00-12,18) до 13,64 (12,36-15,18) мкмоль/л, что составляет прирост порядка 20,1% относительно исходных величин. Означенный рост концентрации общих нитритов после теплового воздействия свидетельствует об увеличении активности L-аргинин NO системы и повышении уровня монооксида азота в организме после процедуры сауны. В группе спортсменов сеанс суховоздушной бани обуславливает подъем температуры тела с 36,40 (36,30-36,75) до 39,00 (38,70-39,35) °C ($p < 0,001$). Указанные изменения температурного гомеоста-

за обуславливают увеличение содержания нитрат/нитритов с 10,70 (9,60–12,40) до 13,50 (12,00–15,00) мкмоль/л, что отражает 26,2%-ный прирост и свидетельствует о повышении NO-продуцирующей активности организма после тепловой экспозиции.

Повышения активности эндотелиальной NO-синтазы можно достичь посредством использования фармакологических и нефармакологических методов. Так, в основе большинства подходов увеличения уровня NO в организме лежит использование доноров оксида азота, лекарственных средств и нитрат-содержащих добавок к пище [Мазур Н.А., 2006], что может негативно отражаться на состоянии здоровья лиц, имеющих повышенную чувствительность к нитратным соединениям либо индивидуальную лекарственную непереносимость.

Ряд способов повышения уровня NO в организме основан на использовании ингаляции оксида азота, что сопряжено с опасностью возникновения осложнений (образование высокотоксичного диоксида азота (NO₂), пероксинитрита (ONOO⁻), развитие метгемоглобинемии и др.) вследствие неконтролируемого образования большого количества NO и его производных [Rolley L. et al., 2011].

В условиях сауны повышение температуры организма, обеспечивая влияние на все звенья гемодинамической цепи, обуславливает снижение общего периферического сопротивления сосудов, вызывает системную вазодилатацию, увеличение емкости сосудистого русла и перераспределение кровотока в пользу периферической составляющей, что наряду с относительным уменьшением объема циркулирующей крови в результате дегидратации, снижением систолического, диастолического и среднего гемодинамического давления, инициирует увеличение минутного объема кровообращения, возрастание которого, в первую очередь, обеспечивается значительным повышением частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца [Бакулин В.С., 2007], при этом, как показывают полученные результаты, в основе гемодинамических изменений при проведении бани также лежит ее эффект на состояние NO-продуцирующей функции эндотелия. Так, в обеих группах после проведения сеанса суховоздушной бани происходит увеличение содержания конечных продуктов метаболизма оксида азота – нитрат/нитритов, свидетельствующее о росте активности эндотелиальной NO-синтазы в условиях сауны и, как следствие, увеличении уровня монооксида азота в организме при осуществлении термопроцедур. Очевидно, в реализации указанных изменений лежит активность L-аргинин NO системы, которая, в свою очередь, влияет на механизмы, обеспечивающие формирование кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

Таким образом, процедура суховоздушной бани может быть использована в качестве немедикаментозного средства оптимизации

функционирования L-аргинин NO системы и профилактики состояний, связанных с нарушением синтеза монооксида азота в организме и, в целом, дисфункции эндотелия.

Литература

1. Бакулин В.С., Макаров В.И., Богомолова М.М., Панина Н.Г. Физиологические критерии регламентации уровня гипертермического воздействия сауны // Вестник ВолГМУ. – 2007. – Т. 23, №3. – С. 6–9.
2. Fleissner F., Thum T. Critical role of the nitric oxide/reactive oxygen species balance in endothelial progenitor dysfunction // Antioxid. Redox. Signal. – №4. – P. 933–948.
3. Мазур Н.А. Клиническая фармакология нитратов и их эффективность // 2006. – Кардиология. – №8. – С. 55–62.
4. Kluger N. Sauna: Cardiac and vascular benefits and risks / N. Kluger. // Presse Med. – 2011. – №10. – P. 895–899.
5. Ohori T., Nozawa T., Ichori H., Shida T., Sobajima M., Matsuki A., Yasumura S., Inoue H. Effect of repeated sauna treatment on exercise tolerance and endothelial function in patients with chronic heart failure // Am. J. Cardiol. 2012. – №1. – P. 100–104.
6. Rolley L., Badeshe H., Boots R.J. 'Safe' methaemoglobin concentrations are a mortality risk factor in patients receiving inhaled nitric oxide // Anaesth. Intensive Care. 2011. – №5. – P. 919–925.

НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ИБС ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Карпова И.С., Манак Н.А., Мацкевич С.А., Соловей С.П.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается обязательным первым шагом в процессе атеросклероза. Здоровый тонус сосудов и нормальное давление поддерживаются постоянным высвобождением оксида азота (NO). Недавно было выявлено, что NO вовлечен также в процессы костного метаболизма [1]. В костях экспрессируются преимущественно eNOS и iNOS; eNOS экспрессируется постоянно и преимущественно в клетках остеобластной линии, а экспрессия iNOS происходит под влиянием медиаторов воспаления в клетках как остеобластов, так и остеокластов и участвует в развитии остеопороза при воспалительных заболеваниях через снижение формирования костной ткани и апоптоз остеобластов. Целью исследования явилось изучение частоты и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с сопутствующим остеопорозом (ОП).

Обследования 100 пациенток среднего возраста $65,7 \pm 0,5$ года с верифицированным диагнозом постменопаузального ОП и хронической ИБС. Контрольную группу составили пациентки хронической ИБС в постменопаузе $56,7 \pm 0,6$ лет с нормальной минеральной плотностью костной ткани (МПК) ($n=30$). Исследование эндотелиальной функции

проводилось с использованием ультразвука высокого разрешения (7,5 МГц) с помощью аппарата АУ-3 «Partner». Изучали диаметр и скорость потока крови в плечевой артерии (ПА) в покое и при реактивной гиперемии (РГ) (эндотелийзависимая релаксация) по методу D. Celermajer [2]. Постишемическую реактивную гиперемию вызывали 3-минутным сжатием плеча манжеткой тонометра при давлении, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД. Рассчитывали коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига [3].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических стандартных отклонений, выраженных как $M \pm SD$ и как число и пропорция больных (n, %). Достоверность различий определяли с помощью t – критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. ИБС и менопауза являются состояниями, ухудшающими функцию эндотелия сосудистой стенки, в основе которой лежит нарушение продукции или действия вазоактивных субстанций. В норме же сохраняется баланс в системе оксид азот/супероксид анион. Подтверждением наличия явлений вазоконстрикции у обследованных больных явилось обнаружение вазомоторной дисфункции при ультразвуковом исследовании плечевой артерии у абсолютного большинства больных ИБС с сопутствующим ОП (97%) в сравнении с больными ИБС с нормальной МПК (76,7%).

В группе лиц с сопутствующим ОП наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели вазомоторной функции эндотелия в исследованных группах ($M \pm SD$)

Показатели	ИБС при нормальной МПК	ИБС + остеопороз
$D_{исх}$, мм	$2,96 \pm 0,11$	$3,15 \pm 0,05$
D_1 , мм	$3,02 \pm 0,08$	$3,32 \pm 0,06$
Δd , %	$4,85 \pm 0,87$	$4,96 \pm 0,92$
V_0 , м/с	$0,34 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,08$ $p < 0,01$
V_1 , м/с	$0,39 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,09$ $p < 0,001$

Продолжение таблицы 1

ΔV , %	$38,1 \pm 8,5$	$24,39 \pm 5,94$
K	$0,23 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,41$
$\lambda_{исх}$, дин/см ²	$23,4 \pm 2,6$	$40,05 \pm 5,57$ $p < 0,02$
λ_1 , дин/см ²	$26,2 \pm 2,9$	$47,45 \pm 6,17$ $p < 0,05$
$\Delta \lambda$, дин/см ²	$17,6 \pm 5,9$	$7,92 \pm 3,68$

Примечание

p – достоверные различия между группами больных

Диаметр ПА и поток-зависимая дилатация ПА после пробы с РГ в обеих группах больных были значительно снижены, в сравнении со здоровыми лицами. Соответственно, наблюдался более низкий коэффициент чувствительности артерии к напряжению сдвига. Однако, скорость кровотока как в исходном состоянии, так и при пробе с РГ у лиц ИБС с ОП была достоверно выше, чем у лиц без сопутствующей патологии ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). К тому же чаще встречались патологические типы реакции на напряжение сдвига (таблица 2).

Таблица 2 – Число больных с дисфункцией эндотелия в исследованных группах (n, %).

Вазомоторные нарушения	Нормальная МПКТ	Остеопороз
Вазодилатация менее 10%	12 (40%)	50 (50%)
Отсутствие вазодилатации на РГ	5 (16,7%)	25 (25%)
Вазоконстрикция в ответ на РГ	3 (10%)	15 (15%)

Заключение. Таким образом, эндотелиальная дисфункция у больных ИБС с сопутствующим постменопаузальным ОП наблюдалась у большего числа лиц, чаще встречались патологические типы реакции на напряжение сдвига. Данные наблюдения требуют дальнейшего изучения, возможно, они обусловлены тем, что согласно литературным данным постменопаузальный ОП утяжеляет течение атеросклероза [4].

Литература

1. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001; 107:1055–61.
2. Celermajer D.E., Sorensen R.E., Gooch V.W. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol.340. – P. 111–115.
3. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология*. – 1997. – №7. – С. 41–46.
4. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial // *JAMA*. – 2002. – 287(7). P. 47–57.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Козловская Е.В.

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

В настоящее время возрос интерес исследователей к роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Выработывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [1]. Показано, что дилатационная кардиомиопатия сопровождается нарушением функций эндотелия с ранних стадий заболевания. По мнению ряда авторов, дисфункция эндотелия коронарных сосудов при данной патологии носит вторичный характер и способствует прогрессированию сердечной недостаточности [2]. Полагают, что основными механизмами эндотелиальной дисфункции сосудов при дилатационной кардиомиопатии являются нарушения в системном метаболизме, нейрогормональной активации, включая ренин-альдостероновую систему и воспалительные механизмы [3]. Установлено, что содержание провоспалительных цитокинов в плазме крови при дилатационной кардиомиопатии тесно коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью нарушения эндотелий-зависимой релаксации сосудов [4]. Кроме того, некоторые исследования выявили взаимосвязь между дисфункцией эндотелиальных клеток и повреждением структуры кардиомиоцитов у больных дилатационной кардиомиопатией [5]. Поскольку нарушение эндотелиальной функции является важным прогностическим фактором и одним из патогенетических механизмов при дилатационной кардиомиопатии, представляется актуальным изучение ультраструктурной организации эндотелия микроциркуляторного русла миокарда при указанной сердечной патологии.

Задачей настоящего исследования явилось электронно-микроскопическое изучение эндотелия микроциркуляторного русла миокарда при дилатационной кардиомиопатии.

Материал и методы. Объектом исследования являлся миокард правого желудочка сердца 4-х больных с клиническим диагнозом дилатационная кардиомиопатия. Исследования проводились на биоптатах, иссеченных прижизненно из миокарда правого желудочка. Материал обрабатывали по общепринятой методике для электронно-микроскопических исследований [6]. Срезы готовили на ультратоме

ЛКВ (Швеция) и просматривали на электронном микроскопе JEM–100 CX (Япония).

Результаты и их обсуждение. Электронно-микроскопические исследования показали, что микроциркуляторное русло миокарда при дилатационной кардиомиопатии характеризуется поражением эндотелия капилляров. Среди плотных межэндотелиальных контактов в стенках микрососудов встречаются соединения в виде щелей, свидетельствующие о повышенной проницаемости эндотелия для компонентов крови в исследуемой области миокарда. Показано, что в стенке большинства капилляров ядра эндотелиоцитов имеют продолговатую форму, в них отмечается перераспределение хроматина с образованием плотных глыбок. Матрикс цитоплазмы в эндотелиальных клетках просветлен, что свидетельствует об умеренно выраженных отечных изменениях цитоплазмы.

Установлено, что дилатационная кардиомиопатия приводит к реактивным изменениям структурной организации внутриклеточных органелл эндотелиальных клеток капилляров. Определяются структурные преобразования в митохондриях эндотелиоцитов. Часть органелл реагирует очаговой гомогенизацией цитоплазматического матрикса и увеличивается в размерах, часть не изменяется и имеет сохранную структуру. В измененных митохондриях отмечается деструкция крист с расширением межкристных промежутков. В цитоплазме практически всех эндотелиальных клеток капилляров наблюдается накопление большого количества секреторных вакуолей различных размеров, что свидетельствует о резком повышении функционального напряжения указанных клеток. Кроме того, в стенках ряда сосудов отмечается большое количество пиноцитозных пузырьков и кавеол, иллюстрирующих степень интенсивности процессов обмена веществ между кровью и миокардом.

При дилатационной кардиомиопатии выявлен стаз форменных элементов крови, в частности эритроцитов, в просвете капилляров, что, свидетельствует о снижении скорости кровотока в микроциркуляторном русле миокарда и ишемизации сердечной мышцы. При этом нарушается проницаемость гистогематического барьера миокарда, результатом чего является миграция форменных элементов в интерстициальное пространство с формированием интракардиальных гематом.

Ультрамикроскопические исследования установили активацию ряда фибробластов в интерстициальном пространстве миокарда, обеспечивающих синтез компонентов межклеточного вещества. Полагаем, что значительное снижение функциональной активности большинства кардиомиоцитов при данной сердечной патологии обуславливает диффузную активацию синтеза белка в фибробластах и новообразование коллагена. Вследствие пролиферации коллагеновых волокон сердечная мыш-

ца становится ригидной. На основании анализа собственных результатов и данных литературы [2] можно заключить, что разрастание соединительной ткани в миокарде при дилатационной кардиомиопатии усугубляет нарушение его трофики и способствует развитию ишемии.

Таким образом, при дилатационной кардиомиопатии эндотелий сосудов микроциркуляторного русла миокарда претерпевает ряд структурных изменений, которые являются морфологической основой важных звеньев патогенеза данного заболевания.

Литература

1. Verma S., Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – С. 546–549.
2. Neglia D., L'Abbate A. Coronary microvascular dysfunction and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Pharmacological Reports*. – 2005. – Vol. 57. – С. 151–155.
3. Drexler H. et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure // *Am. J. Cardiol*. – 1992. – Vol. 69. – С. 1596–1601.
4. Sitges M. et al. Impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in idiopathic dilated cardiomyopathy is related to severe left ventricular dysfunction and elevated serum tumor necrosis factor levels // *Rev. Esp. Cardiol*. – 2005. – Vol. 58. – С. 477–483.
5. Marti V. et al. Coronary endothelial dysfunction and myocardial cell damage in chronic stable idiopathic dilated cardiomyopathy // *International Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 82. – С. 237–245.
6. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. – М. – 1976. – 71 с.

КОРРЕКЦИЯ NO-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОАКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*Курбат О.П., Пыжневская О.И., Отливанова О.В., Горovenko И.И.
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь*

Наиболее важным веществом, синтезируемым эндотелиальными клетками, является монооксид азота (NO), который участвует в регуляции сосудистого тонуса, тормозит ремоделирование сосудов, оказывает антиагрегационный (ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов) и антиатерогенный (блокирует адгезию моноцитов, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием) эффекты [1, 2]. Нарушение баланса между эндотелиальными факторами, и, в первую очередь, развитие дефицита NO, дисфункции эндотелия (ДЭ), способствует возникновению и обострению заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и прогрессирующей стенокардии напряжения (ПСН) [3]. Поэтому диагностика и коррекция ДЭ является одним из перспективных направлений в кардиологии.

Цель исследования – изучить влияние триметазидина на функцию эндотелия у больных прогрессирующей стенокардией напряжения, протекающей на фоне безболевого ишемии миокарда (ББИМ), постинфарктного кардиосклероза и артериальной гипертензии (АГ) II степени.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов с ПСН в возрасте 52 (48-54) года, которые методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Критериями включения являлись: нестабильная стенокардия I и II классов, А и В вариантов (по Е. Braunwald, С.W. Hamm, 2000); перенесенный 1-3 года назад инфаркт миокарда; сопутствующая АГ II степени. В исследовании использовались субъективные и физикальные данные, выполнен общий анализ крови и мочи, определялись биохимические показатели крови, измерялся профиль артериального давления, проводилась электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрическая проба (после выписки). Исследование эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (ЭНЗВД) вазодилатации проводили на 2-е и 13-е сутки после госпитализации с использованием компьютерного реографа «Импекард» («Интекард-Н», Республика Беларусь). ЭЗВД оценивали при сохраненной гуанилатциклазной активности мышечного слоя ($\Delta dz/dt > 19\%$, ЭНВД). В зависимости от полученного результата ЭЗВД была не нарушена ($\Delta(dz/dt) / dz/dt > 12\%$), умеренно ($\Delta(dz/dt) / dz/dt = (-2 \div 12)\%$), выраженно ($\Delta(dz/dt) / dz/dt < (-2 \div -15)\%$), либо резко выраженно снижена ($\Delta(dz/dt) / dz/dt < -15\%$). Все пациенты при поступлении в стационар получали однократно изосорбида динитрат (20-40 мл 0,1% раствора внутривенно), в дальнейшем по требованию использовался нитроглицерин 0,5 мг сублингвально. Так же с первого дня лечения назначались эналаприл 10-20 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота 125 мг в сутки внутрь и гепарин 5000 Ед 4 раза в сутки подкожно. Биспролол 2,5–5 мг в сутки и ловастатин 20 мг в сутки внутрь назначались после исходного исследования, чтобы максимально уменьшить влияние терапии на состояние пациентов. При этом 2-ая группа больных (n=24) с третьих суток дополнительно получала 35 мг триметазидина модифицированного высвобождения (ТРИ-ЗИДИН М, СООО «Лекфарм», Беларусь) 2 раза в день в течение 10 дней.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета STATISTICA 6,0, StatSoft Corp., США. Для сравнения двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения показателя, полученного у одного пациента в динамике – тест Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различие считали до-

стоверным при $p < 0,05$. Все данные представлены медианой и интерквартильным размахом ($Me (Q_{25}-Q_{75})$).

Результаты и их обсуждение. У всех больных ПСН исходно ЭНВД была сохранена, отличий между группами, как и по ЭЗВД, не было ($p > 0,05$ для обоих показателей) (таблица 1). При этом только у 5 (10%) человек ЭЗВД была снижена умеренно, а у 23 (46%) – выражено и у 22 (44%) – резко выражено. Наиболее низкие значения ЭЗВД были в случаях, когда в амбулаторных условиях не проводилась базисная терапия (27 человек), обострения ишемической болезни сердца сопровождались стойким повышением АД (160/95 мм рт. ст. и выше – 15 пациентов), длительность ББИМ была более 20 минут в сутки (27 больных).

Таблица 1 – Показатели функции эндотелия у больных ПСН, в обследованных группах на этапах наблюдения

Показатели	Период наблюдения	1-ая группа, n=26	2-ая группа, n=24
ЭЗВД, %	Исходно	-15,92 (-18,64- -8,25)	-11,59 (-16,65- -4,46)
	После лечения	-2,25 (-12,58-1,12) $p_1 < 0,0001, p_2 < 0,018$	4,41 (-1,74-9,90) $p_1 < 0,0001$
ЭНВД, %	Исходно	32,01 (28,85-34,02)	32,49 (25,13-35,29)
	После лечения	32,63 (26,02-35,85)	32,56 (27,15-35,99)

Примечания:

p_1 – статистически значимая разница показателей до и после лечения

p_2 – статистически значимая разница по сравнению со 2-ой группой

Как видно из таблицы 1, в обеих группах больных после проведенного лечения наблюдалось увеличение ЭЗВД ($p < 0,0001$). При этом умеренное снижение ЭЗВД сохранялось у 13 (50%) больных в 1-ой и у 18 (75%) – во 2-ой группах, выраженное – у 9 (34,6%) и 4 (16,7%), а резко выраженное – у 4 (15,4%) и 2 (8,3%) человек соответственно. ЭНВД не изменилась ($p > 0,05$ для обеих групп). Таким образом, во 2-ой группе, получавшей дополнительно триметазидин, по сравнению с 1-ой группой положительная динамика ЭЗВД была более выражена ($p < 0,018$), при этом положительные значения ЭЗВД были у тех больных, у которых методом суточного мониторирования ЭКГ ишемия миокарда не была зарегистрирована (11 человек) или не превышала 4 минуты в сутки (3 человек)). Это подтверждает выявленное положительное влияние триметазидина на функцию эндотелия (уменьшение уровня эндотелина 1, инфильтрации нейтрофилов, повышение активности эндотелиальной NO-синтазы) и в ряде других исследований [4, 5].

Заключение. Комплексное медикаментозное лечение (нитраты, бисопролол, гепарин, ацетилсалициловая кислота, эналаприл, лова-статин) больных прогрессирующей стенокардией напряжения повы-

шает ЭЗВД. Дополнительное применение к комплексной терапии триметазидина оказывает более значимое положительное влияние на NO-зависимую дисфункцию эндотелия, что рекомендуется учитывать при выборе патогенетической терапии прогрессирующей стенокардии напряжения.

Литература

1. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Зинчук [и др.] ; под общ. ред. В.В. Зинчука. – Гродно, 2006. – 183 с.
2. Задионченко, В.С. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, АП. Сандомирская // Российский кардиологический журнал. – 2002. – №2. – с. 63–66.
3. Клиническая кардиология : руководство для врачей / В.В. Горбачев [и др.] ; под ред. В.В. Горбачева. – Минск : Книжный дом, 2007. – 864 с.
4. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / LD. Monti, E. Setola [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2006. – V.290. – P. E54–E59.
5. Short- and long- term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy / G. Fragasso [et al.] // Am Heart J. – 2003. – V. 146. – P. E18–E25.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МИОКАРДА НА РАННИХ СТАДИЯХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

*Новаковская С.А., Рыжковская Е.Л., Козловская Е.В., Арчакова Л.И.
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь*

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – это первичное поражение миокарда, характеризующееся выраженной дилатацией полостей сердца и нарушением систолической функции желудочков. Заболевание сопровождается синдромом малого сердечного выброса, нарушениями ритма и проводимости, миокардиодистрофией и развитием сердечной недостаточности (СН). Морфологической основой СН является генетическая предрасположенность сердца к перестройке на клеточном уровне, ведущей к ремоделированию миокарда, недостаточной васкуляризации, фиброзу, уменьшению количества функциональных кардиомиоцитов. В последние годы основная роль в развитии СН отводится процессам апоптоза, который рассматривается как мембранозависимый процесс программируемой клеточной гибели.

В индукции апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток центральную роль отводят пептиду ангиотензину II, принимающему непосредственное участие в развитии кардиоваскулярного фиброза, а

также накоплению в организме оксида азота, который в высоких дозах становится медиатором воспалительных и иммунных реакций.

Важное значение в развитии и прогрессировании СН придают провоспалительным цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли – ФНО- α , интерлейкину-1 α , интерлейкину-1 β , интерлейкину-6, интерлейкину-8, которые содержатся в плазме крови больных с ДКМП и оказывают разрушающее действие на внеклеточный коллагеновый матрикс миокарда. Провоспалительные цитокины способствуют повышению генерации свободных радикалов, что является причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии [1]. Содержание провоспалительных цитокинов в плазме крови тесно взаимосвязано с интенсивностью апоптоза и выраженностью эндотелиальной дисфункции. Они играют важную роль в регуляции процессов ремоделирования миокарда и сосудов, способствуют прогрессированию СН, которая сопровождается системной гипоксией.

В настоящее время существует вирусно-иммунная гипотеза развития ДКМП, согласно которой сочетание активной вирусной инфекции и предрасполагающих иммуногенетических предпосылок может привести к хроническому миоцитолузу [2].

Целью исследований явилось изучение ультраструктурной реорганизации сосудов микроциркуляторного русла сердечной мышцы у больных с клиническим диагнозом ДКМП на ранней стадии заболевания.

Материал и методы. Объектом исследования являлся миокард правого желудочка сердца 4 больных ДКМП в возрасте от 20 до 42 лет. Работа выполнена на биоптатах миокарда, полученных путем трансфеморального доступа с использованием направляющего катетера из зоны выходного тракта правого желудочка.

В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Материал обрабатывали по общепринятой методике [3]. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM – 100 CX (Япония).

Результаты и их обсуждение. Электронно-микроскопические исследования биоптатов миокарда больных с ДКМП на ранней стадии заболевания выявили в интерстициальном пространстве капилляры с различной структурной организацией. Одни из них сохраняют свою структурную организацию – эндотелий не изменен, отсутствует периваскулярный отек. В других капиллярах определяются процессы альтерации, сопровождающиеся дистрофическими изменениями эндотелиоцитов и их клеточных органелл. Эндотелиальные клетки в измененных капиллярах гипертрофированы, а их тела занимают почти весь их просвет. Эндотелиальная выстилка капилляров представлена фенестрированным эндотелием и непрерывной базальной мембраной.

Выявляется ряд капилляров со щелевидными контактами в эндотелии и прерывистой базальной мембраной, что дает основание отнести данные контакты между клетками эндотелия к соединениям щелевого типа. В миокарде встречаются также капилляры с замыкающими эндотелиальными контактами, заполненными осмиофильным веществом. На люминальной поверхности эндотелиоцитов определяются многочисленные выросты и инвагинации цитоплазматических отростков, формирующие в эндотелиальной выстилке глубокие бухты, суживающие просвет капилляра. На аблюминальной поверхности эндотелиальных клеток также присутствуют эндотелиальные выросты, образующие плотные замыкающие контакты с перицитами. В цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров выявляется большое количество разной величины пиноцитозных везикул, сосредоточенных преимущественно в толще цитоплазматических отростков.

Характерным для ранней стадии ДКМП является выявление капилляров с отеком перикапиллярной зоны и набуханием базальной зоны эндотелия, свидетельствующих о прогрессировании нарушений трофической функции микроциркуляторного русла миокарда.

Ядра эндотелиоцитов набухшие, имеют округлую форму и увеличены в размерах. Хроматин представлен в виде неконденсированных мелких гранул эухроматина, диффузно рассеянного по всему ядру, и конденсированных гранул гетерохроматина, формирующих объемные скопления вдоль внутренней ядерной мембраны и вокруг ядрышка. Цитоплазма эндотелиоцитов гипертрофирована, в ней сосредоточены цитоплазматические органеллы клеток. Митохондрии немногочисленны, их матрикс просветлен, наблюдается дисккомплексация и расправление крист, повреждение и расплавление мембран. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширены, на мембране выявляется большое количество рибосом. Агранулярная цитоплазматическая сеть развита слабо и определяется в виде единичных структур. В стенке эндотелиоцитов помимо перечисленных клеточных органелл присутствуют объемные лизосомы с мелкодисперсным содержимым, а также электроннопрозрачные вакуоли.

Заключение. Электронно-микроскопические исследования микроциркуляторного русла миокарда больных с ДКМП на ранних стадиях развития заболевания выявили ряд изменений, характерных для процессов альтерации, сопровождающихся дистрофическими изменениями эндотелиоцитов и их клеточных органелл. Синтетическая функция клеток эндотелия снижена, о чем свидетельствует преобладание содержания в их ядрах гетерохроматина. Выявление капилляров с фенестрированным эндотелием и щелевидными эндотелиальными контактами свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки миокарда для различных макромолекул и активации в ней

трансцеллюлярного транспорта веществ. Цитоплазматические выросты на люминальной и аблюминальной поверхности сосудистой стенки значительно увеличивают площадь поверхности эндотелия и создают оптимальные условия для обмена веществ. Многочисленные пиноцитозные везикулы, сосредоточенные в стенке эндотелиоцитов, образуют везикулярные каналы, обеспечивающие транспорт белковых молекул из крови в стенку капилляра. Таким образом, сосуды микроциркуляторного русла миокарда на ранних этапах развития ДКМП находятся в состоянии реактивных компенсаторных изменений, развивающихся в связи с прогрессирующим в сердечной мышце апоптотических процессов и развитием заместительного фиброза.

Литература

1. Buttke T.M., Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // Immunol. Today. – 1994. – V.15. – P. 7–10.
2. Гуревич, М.А., Григорьева, Н.М. Дилатационная кардиомиопатия – современные взгляды на этиологию и патогенез // Клин. мед. – 2001. – Vol. 79, N 5. – P. 4–7.
3. Боголепов Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., 1976. – 71 с.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ

Пашиковская И.Д., Василевская Л.А., Нечипуренко Н.И.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
Минск, Беларусь*

Одной из причин развития дисфункции эндотелия при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) является выраженная интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), недостаточная активность ферментной системы антиоксидантной защиты, что приводит к окислительному повреждению мембранных структур эндотелиальных и нервных клеток. Хроническая церебральная ишемия также стимулирует избыточный синтез оксида азота, приводящего к дисрегуляции вазоконстрикторных и вазодилаторных механизмов, локальным внутрисосудистым воспалительным реакциям [1–2].

Для коррекции функции эндотелия и оксидантного стресса при лечении ДЭ мы применили внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), которое оказывает позитивное влияние на функциональную активность эндотелия. Известно, что максимальное поглощение красного лазерного излучения ($\lambda_{\text{max}}=632 \text{ нм}$) осуществляется преимуще-

ственно биомолекулами гемоглобина, СОД, каталазы, eNOS и др., что обуславливает активацию антиоксидантной и NO-ергической систем, которая приводит к торможению процессов ПОЛ, расширению сосудов микроциркуляторного русла, нормализации локального кровотока [3–5].

Целью исследования явилось изучение функциональных нарушений микрогемодициркуляторных реакций, содержания нитритов и состояния про- и антиоксидантной системы (АОС) крови у пациентов с ДЭ до и после проведения комплексной терапии, включающей ВЛОК.

Материал и методы. Исследования проведены у 25 больных с ДЭ и 24 практически здоровых лиц. Всем пациентам выполняли МРТ или КТ, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий. Больные в составе комплексной терапии получали антиагреганты, антиоксиданты, нейропротекторы; симптоматическую терапию, а также ВЛОК, которое осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3 мВт. Курс лечения составлял 7-8 20-минутных процедур.

Сосудистая реактивность исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К» в условиях выполнения окклюзионной пробы с регистрацией кожной микрогемодинамики (МГД) в области основания тыльной поверхности первого пальца кисти. Показатели максимальных и средних линейных (V_{as} и V_{am}) и объемных (Q_{as} и Q_{am}) скоростей кровотока измеряли до 1-минутной окклюзии плечевой артерии и спустя 1, 2 и 3 мин после декомпрессии. Концентрацию нитритов в плазме крови определяли фотометрическим методом с реактивом Грисса; активность каталазы в плазме – по методу М.А.Королюка, активность СОД изучали по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина в цельной крови. Уровень процессов ПОЛ в плазме крови измеряли по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), по методике, модифицированной В.А.Костюком. Использовали непараметрические методы статистической обработки данных.

Результаты и их обсуждение. Выявленный при проведении теста реактивной гиперемии у здоровых людей прирост значений линейных и объемных скоростей кровотока в течение 2-х мин реперфузионного периода от 20 до 80% оценивали как адекватные сосудистые реакции, свидетельствующие о сохранении вазодилататорных механизмов регуляции функции эндотелия. При увеличении значений менее чем на 20% реакции интерпретировали как недостаточные, более 80% – гиперреактивные; при снижении скоростей кровотока в ответ на декомпрессию по сравнению с исходными показателями сосудистые реакции трактовали как парадоксальные.

До проведения лечения в 52% случаев (13 больных) наблюдали адекватные по направленности гиперреактивные изменения кожной МГД с возрастанием ее скоростных характеристик на 100–150% в течение 3-х мин реперфузионного периода. В 12% случаев реакция была замедленной и недостаточной: прирост значений линейных и объемных скоростей кровотока были ниже, чем у здоровых людей и составил 14–18%. У 8% пациентов зарегистрирована парадоксальная реакция со снижением значений скоростей кровотока в условиях декомпрессии по сравнению с исходными данными. У 7-х больных ДЭ (28%) показатели не изменялись.

После проведения лазерной гемотерапии число пациентов с адекватной реакцией при выполнении теста реактивной гиперемии возросло до 76% (19 человек). Из них у 14 (56%) реакция была адекватной достаточной, у 5 (20%) – адекватной недостаточной, при этом в данной группе пациентов (с адекватной по направленности реакцией) суммарно значения скоростей кровотока превышали исходные на 25 – 80% в течение постокклюзионного периода. Количество больных ДЭ, у которых исследуемые показатели кожной МГД в динамике проведения теста существенно не изменились, снизилось с 28 до 8%. У 4 пациентов (16%) реакция сохранялась неадекватной с развитием парадоксальной вазоконстрикции во время декомпрессии плечевой артерии.

У пациентов с ДЭ на момент госпитализации выявлено повышение содержания ТБК-П до 3,2 (2,6-3,5) мкмоль/л по сравнению с нормой – 2,1 (1,5-2,6) мкмоль/л на фоне сниженной активности СОД на 11% и высокой активности каталазы на 32% по сравнению с данными здоровых лиц, что свидетельствует о нарушении равновесия про- и антиоксидантных ферментных систем крови с интенсификацией процессов ПОЛ. Установлен высокий уровень нитритов в плазме крови – 26,0 (24,8-37,0) мкмоль/л ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми лицами – 23,6 (19,8-25,7) мкмоль/л, который однако не обеспечивал адекватную сосудистую вазодилатацию, обусловленную, вероятно, снижением биодоступности NO.

После применения ВЛОК содержание ТБК-П достоверно уменьшилось до 2,5 (1,9-3,0) мкмоль/л ($p < 0,05$) относительно исходных данных, активность СОД возросла и практически не отличалась от таковой у здоровых лиц. Содержание стабильных продуктов NO нормализовалось и достоверно не отличалось от значений здоровых добровольцев.

Следовательно, комплексное лечение с включением ВЛОК оказывает модулирующее влияние на вазодилататорную функцию эндотелия, что проявляется нормализацией сосудистой реактивности капиллярного звена кожного кровотока в условиях проведения теста реактивной гиперемии и снижением избыточной концентрации стабильных продуктов монооксида азота в крови, а также возрастанием коли-

чества пациентов с адекватной сосудистой реакцией в реперфузионном периоде после выполнения окклюзионной пробы. Лазерная гемотерапия позитивно влияет на динамику показателей ПОЛ-АОС с уменьшением выраженности оксидантного стресса у больных ДЭ, что способствует сохранению мембранных структур эндотелиальных и нервных клеток при хронической церебральной ишемии и может приводить к замедлению темпов прогрессирования патологического процесса.

Литература

1. Румянцева, С.А., Силина, Е.В. Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. – М.: Медицинская книга, 2007. – 60 с.
2. Лобов, М.А., Котов, С.В., Рудакова, И.Г. Патологические, патогенетические и терапевтические аспекты хронической ишемии головного мозга // РМЖ. – 2002. – № 10. – С. 1156–1158.
3. Бриль, Г.Е., Бриль, А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. – 1997. – Т.1, № 2. – С. 39–42.
4. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / Под ред. Н.И. Нечипуренко. – Минск: Бизнесофсет, 2010. – 192 с.
5. Кару, Т. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии // Успехи соврем. биологии. – 2001. – Т. 121, № 1. – С. 110–120.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

*Петухов В.С., Коржель И.А., Хотетовская Ж.В., Яротская Н.Н.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Дисфункция эндотелия (ДЭ) при беременности является причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию, и, таким образом, усугубляет течение анемии [1]. Формируется порочный круг, который приобретает особую значимость в условиях воспаления, когда каскадный синтез провоспалительных цитокинов, способствует развитию оксидативного стресса и ДЭ. При беременности это особенно опасно, поскольку эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих патогенетических звеньев развития гестоза [2], фетоплацентарной недостаточности [3] и фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний в дальнейшей жизни [5]. Установлено, что определение уровня маркеров ДЭ и определение цитокинового профиля позволяет прогнозировать развитие указанных осложнений беременности, достоверно оценивать степень их тяжести и проводить обоснованную терапию [2, 3, 4].

Появление в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) является высокоспецифическим маркером дисфункции эндоте-

лия. Согласно данным исследований [2], повреждение эндотелия у беременных определяется при уровне эндотелиоцитов более 24 клеток в 100 мкл плазмы.

Материал и методы. Нами выполнено определение числа ЦЭК у 103 беременных женщин в I, II и III триместре беременности на фоне ферротерапии и ферропрофилактики. Количество ЦЭК в 100 мкл плазмы крови определяли по методу J. Hladovec и соавт. (1978) Количество белка в ЦЭК определяли по методу Лоури (1951).

Результаты и их обсуждение. Содержание в крови ЦЭК у здоровых небеременных женщин составило 26,5 (21,5; 28,0) кл/100 мкл. В связи с этим, обращает на себя внимание высокое значение этого показателя в I триместре беременности – 40,0 (35,0; 50,0) кл/100 мкл, которое свидетельствует о развитии ДЭ у большинства беременных женщин.

Во II и III триместре беременности на фоне ферротерапии и профилактики функциональное состояние эндотелия улучшалось – количество ЦЭК снизилось до 34,0 (30,0; 38,0) кл/100 мкл и 31,0 (25,0; 39,0) кл/100 мкл соответственно ($p < 0,05$). Нормальные значения числа ЦЭК в III триместре беременности выявлены у 31 женщины (30,1%).

Помимо, подсчета ЦЭК, нами определялась концентрация белка в выделенных эндотелиоцитах. Концентрация белка в ЦЭК была значительно более высокой в I триместре – 141 (44,8; 340,0) мкг/мл. На фоне ферротерапии и профилактики она снижалась во II – 52,3 (23,1; 121,7) мкг/мл и III триместре беременности – 47,4 (26,7; 89,4) мкг/мл, достигая значений здоровых небеременных женщин – 56,6 (48,4; 113,5) мкг/мл.

Корреляционный анализ выявил наличие слабой отрицательной связи между числом ЦЭК во II триместре беременности и уровнем в них белка ($R = -0,21$, $p < 0,05$), а также слабой положительной связи между аналогичными показателями в III триместре ($R = 0,21$; $p < 0,05$). Повышение концентрации белка в ЦЭК может являться признаком развития дистрофии клеток под действием повреждающих факторов. Отсутствие сильной корреляционной связи между числом ЦЭК и концентрацией в них белка объясняется тем, что в кровотоке присутствуют как жизнеспособные клетки, недавно попавшие в кровоток, так и клеточные каркасы – подвергшиеся апоптозу эндотелиоциты.

Изучение влияния анемии на количество десквамированных эндотелиоцитов в I, II и III триместре беременности выявило достоверные отличия в содержании ЦЭК только в I триместре беременности, когда число десквамированных эндотелиоцитов у беременных с анемией (29,0 (27,0; 32,0) кл/100 мкл) было существенно ниже, чем у здоровых беременных (41,0 (35,0; 50,0) кл/100 мкл) и соответствовало таковому у здоровых небеременных женщин. Во II и III триместре коли-

чество ЦЭК у беременных с анемией было несколько более высоким (36,0 (31,0; 41,0) кл/100 мкл и 36,0 (29,0; 45,0) кл/100 мкл соответственно) по сравнению с женщинами, не имевшими анемии (34,0 (29,0; 37,0) кл/100 мкл и 30 (24,5; 37,0) кл/100 мкл соответственно), однако эти различия не были достоверными ($p>0,05$).

При исследовании содержания белка в ЦЭК у беременных с анемией выявлена сходная тенденция. В I триместре беременности у женщин с анемией определялась значительно более низкая концентрация белка в ЦЭК (22,4 (4,6; 48,0) мкг/мл) по сравнению со здоровыми беременными (145,9 (47,0; 359,5) мкг/мл). Во II триместре уровень белка в ЦЭК у беременных с анемией увеличился (36,4 (0,2; 56,2) мкг/мл), а у здоровых женщин уменьшился (59,5 (32,1; 126,1) мкг/мл), но различия все еще оставались значимыми ($p<0,05$). Только в III триместре беременности концентрация белка в ЦЭК достоверно не отличалась у женщин, имеющих анемию (58,1 (32,1; 108,7) мкг/мл) и женщин с нормальным уровнем гемоглобина (47,2 (25,1; 87,5) мкг/л ($p>0,05$)).

Таким образом, трендом для беременных с анемией является увеличение количества ЦЭК с ростом содержания в них белка от I триместра к третьему. Поэтому анемия в III триместре беременности с точки зрения развития эндотелиальной дисфункции более опасна. Для женщин с нормальным уровнем гемоглобина характерно снижения числа ЦЭК и содержания в них белка в течение беременности.

Назначение лечебных доз железа в I триместре не приводит к уменьшению количества ЦЭК – уровень до лечения 29,0 (27,0; 32,0) кл/100 мкл, после лечения – 32,0 (28,0; 38,0) кл/100 мкл ($p>0,05$). При лечении анемии во II триместре беременности нами отмечено протективное действие препаратов железа в отношении эндотелия, о чем свидетельствует снижение уровня ЦЭК с 36,0 (31,0; 41,0) кл/100 мкл до 29,0 (25,0; 34,0) кл/100 мкл ($p<0,05$).

На содержание белка в ЦЭК у беременных с анемией терапия железом значимого влияния не оказывала.

Литература

1. Бурлев, В.А. Неадекватная продукция эритропоэтина у беременных с гестозом и железодефицитной анемией / В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, Н.А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 16–20.
2. Киселева, Н.И. Актуальные проблемы гестоза (патогенез, диагностика, профилактика и лечение) / Н.И. Киселева, С.Н. Занько, А.П. Солодков. – Витебск : ВГМУ, 2007. – 196 с.
3. Климов, В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фето-плацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В.А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 25–28.

4. Сидорова, И.С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, И.Л. Галинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.
5. Endothelial Dysfunction: A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? / A.M. Germain [et al.] // Hypertension. – 2007. – № 49. – P. 90–95.

АЦЕТИЛХОЛИНОВАЯ ПРОБА И СЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ИМПЕДАНСМЕТРИЕЙ ПЛЕЧА – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Полонецкий О.Л., Лаханько Л.Н., Терехов В.И., Полонецкий Л.З.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь,
УЗ «4 городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», Минск, Беларусь*

Одним из важнейших приоритетов клинической кардиологии является ранняя диагностика. Выявление начальных стадий заболевания обеспечивает возможность не только эффективного лечения, но и рациональной профилактики вероятных осложнений.

Среди сравнительно небольшого количества работ по использованию импедансметрии плечевой артерии для оценки вазомоторной функции эндотелия нет ни одного исследования, в котором бы обосновывалась пригодность метода реовазографии для этой цели. Существующий эмпирический подход без убедительного обоснования и верификации препятствует внедрению импедансной технологии оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия, серьезно затрудняет трактовку и использование полученных результатов.

Дисфункция коронарного эндотелия, сопровождающаяся вазоконстрикторной реакцией впервые была продемонстрирована в работе P.L. Ludmer et al. [1]. Внутрикоронарное введение Ach даже при умеренной дисфункции эндотелия коронарных артерий вызывает вазоспазм [2] или минимально выраженную дилатацию, что принято расценивать как раннюю (доклиническую) стадию коронарного атеросклероза.

По мере накопления данных о тесной связи нарушения ВФ эндотелия ПА с атеросклерозом коронарных артерий стала очевидной возможность и целесообразность использования реакции эндотелия плечевой артерии в качестве вполне приемлемого суррогатного маркера коронарного атеросклероза, особенно на начальных стадиях развития заболевания.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) позволяет одномоментно исследовать состояние перфузии миокарда и сократительной способности левого желудочка сердца. Verna E. et al

[3] показали, что дефекты перфузии могут быть ранними маркерами сосудистых изменений при скрытом, субклиническом атеросклерозе. Было выявлено наличие тесной корреляционной связи между суммарным дефектом перфузии и дисфункцией коронарного эндотелия.

Цель настоящего исследования – сопоставление результатов оценки ВФ эндотелия ПА методом импедансметрии с состоянием коронарного эндотелия при внутрикоронарном введении ацетилхолина и миокардиальной перфузией (МП) по данным сцинтиграфии миокарда с Tc – 99 mibi у пациентов ИБС.

Материал и методы. Для оценки ВФ эндотелия был использован метод компьютерной импедансметрии плечевой артерии с реактивной гиперемией на базе АПК «Импекард». В качестве критерия оценки состояния ВФ эндотелия ПА использовался показатель максимальной скорости кровенаполнения $\Delta (dz/dt)_{max}$. [4, 5].

Коронарография проводилась в условиях рентгеноперационной, оборудованной ангиографическим комплексом INNOVA 3100 (США) по стандартной методике.

При проведении пробы с Ach, в устье ЛКА вводился хлорид ацетилхолина (Миохол, Новартис, Великобритания) в дозе 5 мкг и 50 мкг ($2,5 \times 10^{-4}$ ммоль/л и $2,5 \times 10^{-3}$ ммоль соответственно) в разведении на 20 мл физиологического раствора за 2 минуты с интервалом в 5 минут. Реакция коронарных артерий на введение ацетилхолина оценивалась путем измерения диаметра проксимальных и средних сегментов ПМЖВ и ОВ при помощи программного средства Advantage Workstation AW 4.3 – 05, General Electric (США) с точностью до 0,1 мм.

Исследование перфузии миокарда методом сцинтиграфии с Tc – 99mibi проводилось в томографическом режиме на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Nuclear X-Ring/R фирмы Medico (Венгрия) по однодневному протоколу (покой/нагрузка) с использованием оригинального программного пакета по обработке перфузии миокарда по 13-сегментарной модели левого желудочка, процентному накоплению РФП в миокарде с реконструкцией и ориентацией по короткой и длинной оси сердца с качественной и количественной оценкой результатов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 5.5, StatSoft Corp., США для медикобиологических исследований.

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением находилось 43 пациента в возрасте от 40 до 74 лет с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, ФК II-III.

Коронарография выполнена всем включенным в исследование пациентам. 12 пациентам из этого количества была проведена проба с Ach. Изменения диаметра коронарных артерий оценивались в процентах к

исходному состоянию соответствующего сегмента сосуда и находились в диапазоне отрицательных значений от $-7,6\%$ до $-40,2\%$.

Вазомоторная функция эндотелия ПА оценивалась с использованием компьютерной импедансметрии. Результаты измерений ВФ эндотелия находились в пределах от $-4,4\%$ до $-26,8\%$. При сопоставлении показателей ВФ эндотелия с усредненными значениями диаметра КА после внутрикоронарного введения ACh коэффициент корреляции по Spearman составил $0,856$ ($p < 0,008$).

У 31 пациента было проведено исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии методом компьютерной импедансметрии одновременно с оценкой состояния миокардиальной перфузии по технологии SPECT с Tc – 99 mibi, что обеспечило корректность сопоставления результатов, полученных двумя технологиями. Коэффициент корреляции по Spearman составил $0,742$ при $p = 0,00006$.

При проведении сцинтиграфии с Tc – 99mibi дефекты перфузии (ДП) обнаружены у 28 из 31 пациента. Локализация ДП в большинстве случаев (96%) совпадала с бассейном стенозированной артерии.

В ряде работ последних лет продемонстрирована достоверная корреляционная взаимосвязь дефектов перфузии миокарда и дисфункции эндотелия как коронарных, так и плечевой артерий [6, 7]. В исследовании Hasdai et al [6] показано, что дисфункция коронарного эндотелия связана с возникновением дефектов миокардиальной перфузии. При этом наибольшее ухудшение вазомоторной функции эндотелия отмечалось при локализации дефекта перфузии в бассейне стенозированной артерии (-35%) и, в меньшей степени, при отсутствии дефекта перфузии (-25%).

Заключение. Выявленная нами тесная корреляция между ВФ эндотелия плечевой артерии и дефектами перфузии миокарда подтверждает влияние сосудистого эндотелия на состояние миокардиальной перфузии и позволяет рассматривать дефекты перфузии не только как убедительный критерий ишемии миокарда, но и как признак наличия предшествующей ей дисфункции коронарного эндотелия.

Наличие тесной корреляционной связи ($r = 0,856$) с высокой степенью достоверности ($p < 0,008$) между изменениями импедансных показателей ВФ эндотелия плечевой артерии и диаметра коронарных артерий при ацетилхолиновой пробе свидетельствует о возможности использования импедансметрии ПА с реактивной гиперемией в качестве косвенного метода неинвазивной оценки дисфункции коронарного эндотелия.

Литература

1. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. // Engl J Med. – 1986. – 315. – С. 1046–1051.

2. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. // *Circulation*. – 1991. – 83. – С. 391–401.
3. “False-Positive” Myocardial Perfusion Scintigraphy Findings in Patients with Angiographically Normal Coronary Arteries: Insights from Intravascular Sonography Studies. Edoardo Verna, Luca Ceriani, Luca Giovanella, et al. // *The Journal of Nuclear Medicine*. – Vol. 41. – No. 12. 2000. – P. 1935–1940.
4. Полонецкий О.Л. Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии. // «Сердце», Москва. – 2009. Том 8. №4(48). – С. 221–225.
5. Полонецкий Л.З., Полонецкий О.Л., Лаханько Л.Н. Патент РБ на изобретение № 14804, «Способ диагностики доклинической стадии атеросклероза». Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 2011.05.25.
6. Evaluation of patients with minimally obstructive coronary artery disease and angina. Hasdai D, Cannan CR, Mathew V, Holmes DR Jr, Lerman A. // *Int J Cardiol*. – 1996. – 53. – P. 203–208.
7. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. Jassim AI Suwaidi, Shuichi Hamasaki, Stuart T. Higano, et al. // *Circulation*. – 2000. – 101. – P. 948–954.

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Поплавская Э.Э., Лис М.А., Гуляй И.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

В патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС), одной из форм которой является стабильная стенокардия напряжения (ССН), имеется ряд общих патогенетических механизмов, среди которых важная роль отводится нарушению функции эндотелия [2]. На развитие дисфункции эндотелия оказывает влияние активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1], особенно при снижении антиоксидантной активности ферментов крови (например, каталазы), а также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [5]. Однако, в литературе имеется недостаточно сведений, которые носят противоречивый характер, о состоянии ПОЛ, уровне ЦИК и их влиянии на показатели функции эндотелия у больных ХОБЛ и у больных ХОБЛ, протекающей в сочетании с ССН. Это может быть связано с неоднородностью обследуемых групп, неучтенной сопутствующей патологией, нозологической формой ИБС. Поэтому целью нашего ис

следования являлось установление роли ПОЛ, активности каталазы и уровня ЦИК в развитии нарушения функции эндотелия у больных ХОБЛ в период обострения и у больных ХОБЛ в период обострения, протекающей в сочетании с ССН.

Материал и методы. Обследовано 28 больных только с ХОБЛ в период обострения заболевания, и 49 – с ХОБЛ в период обострения, протекающей в сочетании с ССН 2 ФК и сопутствующей АГ 2 степени. Возраст больных составлял 45–66 лет. Контрольную группу составили 23 практически здоровых человек (40–55 лет).

Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводили реовазографическим методом с применением пробы с реактивной гиперемией [3]. Продукцию NO в организме оценивали по суммарному содержанию нитратов/нитритов в плазме крови [6].

Активность ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах общепринятыми методами [4]. Активность каталазы в эритроцитах определяли по методу М.А. Королук (1988).

ЦИК определяли в крови методом, основанным на физико-химическом осаждении их раствором полиэтиленгликоля (Д.К. Новиков, 1996).

Полученные данные обработаны при помощи программы STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильного расстояния. Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмана.

Результаты и их обсуждение. У больных ХОБЛ (таблица 1), при сравнении с контрольной группой лиц, наблюдалось снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), нитратов/нитритов плазмы крови ($p < 0,001$), уровня ДК в плазме крови ($p < 0,001$) и в эритроцитах ($p < 0,01$). МДА ($p < 0,01$) в плазме крови и ЦИК ($p < 0,001$) были повышены, а МДА и активность каталазы в эритроцитах не отличались от значений в контрольной группе.

При сочетанной патологии также отмечалось снижение ЭЗВД ($p < 0,001$) и уровня нитратов/нитритов ($p < 0,001$), которое было более выражено по сравнению с группой с ХОБЛ ($p < 0,001$ для исследованных показателей). Вышеуказанные изменения ЭЗВД и уровня нитратов/нитритов, вероятно, обусловлены более выраженным повышением в этой группе больных уровня ДК и МДА и в плазме крови, и в эритроцитах ($p < 0,001$ для ДК и МДА по сравнению с группой больных ХОБЛ), снижением активности каталазы ($p < 0,001$). Уровень ЦИК также был повышен.

Таблица 1 – Показатели функции эндотелия, перекисного окисления липидов и уровня циркулирующих иммунных комплексов

Показатель	Группа ХОБЛ, n=28	Группа ХОБЛ +ССН, n=49	Группа контроля, n=23
ЭЗВД, %	5,7 [-0,2;11,3] p<0,001	-14,1 [-18,7;-10,5] p<0,001	20,2 [11,6;26,7]
нитраты/нитриты, мкмоль/л	13,64 [11,90;16,52] p<0,001	11,60 [9,06;12,23] p<0,001	20,29 [17,99;27,53]
ДК (плазма), $\Delta D_{233}/мл$	1,91 [0,94;2,68] p<0,001	3,28 [1,99;6,00] p<0,001	0,78 [0,46;1,66]
МДА (плазма), мкмоль/л	2,16 [1,76;2,61] p<0,01	2,75 [2,12;3,53] p<0,001	1,83 [1,32;2,04]
ДК (эритроциты), $\Delta D_{233}/мл$	10,22 [6,93;12,84] p<0,01	13,56 [10,60;17,40] p<0,001	7,44 [4,08;8,52]
МДА (эритроциты), мкмоль/л	10,13 [6,31;12,39] p>0,05	12,10 [9,21;14,20] p<0,001	8,11 [6,05; 8,94]
Каталаза, ммоль $H_2O_2/мин/гHb$	31,11 [26,75;39,42] p >0,05	30,42 [26,46;36,10] p<0,001	37,54 [31,80;43,98]
ЦИК, у.е.	50 [30,0;82,0] p<0,001	56 [36,0;92,0] p<0,001	29 [19,5;34,0]

Примечание: p – вероятность ошибки для критерия Манна-Уитни по сравнению с группой практически здоровых лиц

В обеих группах была установлена отрицательная корреляционная зависимость между ЭЗВД и уровнем ДК в плазме крови ($p<0,05$) и МДА в эритроцитах, а также между ЭЗВД и ЦИК ($p<0,05$), и положительная - между ЭЗВД и активностью каталазы ($p<0,05$).

Таким образом, у больных ХОБЛ и у больных с сочетанной патологией имеется нарушение функции эндотелия, которое в большей степени проявляется у больных с ХОБЛ, протекавшей в сочетании с ССН, что может быть связано с более выраженной активацией процессов ПОЛ в этой группе больных и снижении у них активности каталазы в эритроцитах, а также с повышением в обеих группах уровня ЦИК, которые, учитывая их отрицательную корреляционную зависимость с ЭЗВД также участвуют в развитии эндотелиальной дисфункции.

Заключение. У больных ХОБЛ имеется нарушение вазомоторной функции эндотелия, развивающееся, как вследствие повышения ДК и МДА в плазме крови, ДК в эритроцитах, так и повышении уровня ЦИК.

При ХОБЛ, протекающей в сочетании с ССН нарушения функции эндотелия проявляются в большей степени, чем в группе ХОБЛ и обусловлены наиболее выраженной активацией ПОЛ, снижением активности каталазы в эритроцитах и повышением уровня ЦИК, что необходимо учитывать в терапевтической практике.

Литература

1. Бова, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современные подходы к диагностике и лечению: методические рекомендации / А.А. Бова, Д.В. Лапицкий. – Минск : Асобны, 2007. – 56 с.

2. Зарубина, Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е.Г. Зарубина, Е.А. Мишина, М.А. Осадчук // *Клин. Медицина*. – 2006. – №5. – С. 31–34.
3. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонецкий [и др.] // *Медицинская панорама*. – 2005. – № 7. – С. 40–43.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.
5. Масенко, В.П. Клиническая иммунология в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе / В.П. Масенко, К.А. Зыков / *Кардиологический вестник [Электронный ресурс]*. – 2010. – №2. – Режим доступа <http://www.consilium-medicum.com/article/20177>. – Дата доступа : 29. 09. 2011.
6. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 1998. – Vol. 274. – № 2. – P. 177–188.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Пырочкин В.М., Володько Ю.С., Мирончик Е.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. Распространенность ИБС очень высока, особенно в старших возрастных группах. Риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом почти линейно. Причины ИБС различны, а факторы патогенеза многочисленны. Очевидно, что в основе патогенеза атеросклероза, лежит дисфункция эндотелия и нарушение эластических свойств сосудов. По данным нескольких многолетних проспективных исследований, повышение скорости пульсовой волны (СПВ) рассматривается как маркер развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от них [1].

Целью настоящей работы явилось исследование функционального состояния эндотелия плечевой артерии и скорости распространения пульсовой волны у пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения (СН) ФК 2 в сочетании с артериальной гипертензией 2-й степени риском 4 в пожилом и среднем возрасте.

Материал и методы. В исследование включены 62 пожилых пациента (классификация ВОЗ), из них 28 мужчин и 34 женщины, страдающих стабильной стенокардией напряжения ФК 2, в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 2-й степени риском 4 (по классификации ВОЗ), недостаточностью кровообращения ФК 1-2 степени (НУНА). Возраст пациентов составил 67,3 [62,6;71,6] года. Все пожилые пациенты были разделены на группу 1А и 1В. В группу 1А включено 28 пожилых

мужчин, возраст которых составил 67,0 [62,1;71,3] года. Группу 1В составили 34 пожилые женщины, возраст, которых - 69,5 [64,8;71,7] года. Кроме того, для группы сравнения было обследовано 28 пациентов среднего возраста (классификация ВОЗ), страдающих стабильной стенокардией напряжения ФК 2, в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 2-й степени риском 4 (по классификации ВОЗ), недостаточностью кровообращения ФК 1-2 степени (NYHA), которые также разделены на 2 группы: 2А и 2В. Группу 2А составили 16 мужчин среднего возраста, в возрасте 53,3 [47,9;54,3] года. Группу 2В составили 12 женщин в возрасте 54,63 [53,0;57,0] лет. В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц, разделенные на 2 группы 3А и 3В. В группу 3А включены 15 практически здоровых мужчин в возрасте 50,1 [49,4;51,5] года. Группу 3В составили 15 практически здоровых женщин в возрасте 50,1 [49,9;52,6] года. Состояние функции эндотелия, а также показатель, характеризующий эластические свойства сосудов – скорость распространения пульсовой волны оценивали методом реовазографии с помощью аппаратно-програмного комплекса «Импекард-М» [2]. Нарушение эластических свойств сосудов расценивали при увеличении показателя скорости распространения пульсовой волны более 10,2 мм/с. Все результаты исследования статистически обработаны пакетом программ «Статистика 5.5» для непараметрических величин.

Результаты и их обсуждение. При изучении эластических свойств сосудов было определено, что скорость распространения пульсовой волны у всех пациентов была выше, чем у здоровых мужчин и женщин. В группе 1А она составила 12,8 [9,7;15,8] мм/с, в группе 1В – 12,2 [8,65;19,15] мм/с, в группе 2А – 11,5 [8,9;15,8] мм/с, в группе 2В – 8,45 [6,85;11,0] мм/с. У здоровых мужчин (группа 3А) скорость распространения пульсовой волны составила – 7,35 [5,1;8,2] мм/с, у здоровых женщин (группа 3В) – 6,6 [4,3;7,1] мм/с. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что у пожилых пациентов, как мужчин, так и женщин отмечается более высокая скорость распространения пульсовой волны, чем у мужчин и женщин среднего возраста. Это указывает на то, что с возрастом ухудшаются эластические свойства сосудов. У пожилых мужчин СРПВ была на 0,7 мм/с больше, чем у женщин, а у мужчин среднего возраста на 3,05 мм/с больше, чем у женщин среднего возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что у мужчин пожилого и среднего возраста по сравнению с аналогичными группами женщин отмечаются более выраженные нарушения эластических свойств сосудов. Исследование функционального состояния эндотелия плечевой артерии у здоровых лиц, выявило, что у 85% (13) здоровых мужчин и 92% (14) здоровых женщин отсутствует дисфункция эндотелия. Нарушение функционального состояния эндотелия умеренной степени выраженности бы-

ло у 15% (2) здоровых мужчин и у 8% (1) здоровых женщин. У мужчин среднего возраста (групп 2А) у 50% (8) функция эндотелия была сохранена, а у 50%(8) выявлено нарушение функции эндотелия: 13%(4) – умеренная и выраженная дисфункция и у 24% (4) резко выраженная дисфункция эндотелия. В группе 2В (женщины среднего возраста) у 38%(5) функция эндотелия сохранена и у 62%(7) наблюдалось нарушение функционального состояния плечевой артерии.

У пожилых мужчин (группа 1А) исходно функция эндотелия плечевой артерии была в норме у 17% (5), а у 83% (23) отмечалась дисфункция эндотелия различной степени выраженности. Среди пожилых женщин (группа 1В) у 46% (16) отсутствовало нарушение функционального состояния эндотелия и у 54% (18) имелась дисфункция эндотелия различной степени выраженности.

Заключение. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что у пожилых мужчин отмечается более выраженное нарушение функции эндотелия плечевой артерии, чем у пожилых женщин.

1. У пациентов пожилого и среднего возраста с ИБС стабильной стенокардией напряжения ФК 2 в сочетании с артериальной гипертензией II степени риском IV и недостаточностью кровообращения ФК 1-2 степени (NYHA) скорость распространения пульсовой волны значительно больше, чем у практически здоровых лиц, что указывает на нарушение эластических свойств сосудов. У мужчин пожилого и среднего возраста отмечается более выраженные нарушения эластических свойств сосудов, чем у женщин пожилого и среднего возраста, о чем свидетельствует более высокий показатель скорости распространения пульсовой волны.

2. У обследованных пациентов пожилого и среднего возраста по сравнению с контрольной группой выявлено нарушение функционального состояния эндотелия плечевой артерии. У пожилых мужчин – у 83% (23), а у пожилых женщин – у 54% (18) пациентов отмечалась дисфункция эндотелия плечевой артерии различной степени выраженности. У мужчин среднего возраста дисфункция эндотелия выявлена у 50% (8) пациентов, а у женщин среднего возраста – у 62% (7) пациентов, которая носила преимущественно умеренный характер по сравнению с мужчинами.

Литература

1. Недогода, С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби // Артериальная гипертензия. – 2006. – Том 01. – №4. – С. 35 – 45.
2. Полонецкий, Л.З. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонецкий и [др.] // Мед. панорама. – 2005. – №7. – С.40 – 43.

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Соловей С.П., Мацкевич С.А., Карпова И.С., Денисевич Т.Л.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

На современном этапе требования к антиангинальной терапии не ограничиваются наличием только данного эффекта, препараты должны обладать оптимальным протективным действием в отношении пораженных органов-мишеней [1]. В течение последних 20 лет было доказано, что эндотелий – это активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом таких заболеваний как ИБС, сахарный диабет. Сохраненная функция эндотелия является одним из важнейших механизмов нормального регулирования сосудистого тонуса. Однако при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) эндотелиальная дисфункция (ЭД) наблюдается настолько закономерно, что в настоящее время предлагается использовать один из показателей этой дисфункции, уровень вазопрессорного гормона эндотелина (ЭТ), в числе предикторов риска прогрессирования ИБС и ее осложнений [2].

Потенцирование продукции ЭТ-1 может вызываться механическим напряжением, физическими (гипоксия, стресс) и гуморальными факторами (нейрогормоны и гормоны окислительного стресса) [3]. Известно, что такой класс антиангинальных препаратов как бета-адреноблокаторы (ББ), обладая доказанным кардиопротективным действием, снижает частоту возникновения внезапной смерти и повторного инфаркта миокарда у лиц с ИБС. Поскольку все сердечно-сосудистые осложнения в 3–4 раза чаще встречаются в условиях нарушенного углеводного обмена, правомочно считать, что пациенты, страдающие ИНСД, являются группой максимально нуждающихся в терапии ББ [4].

Имеются неоднозначные мнения относительно влияния ББ на функциональное состояние эндотелия. Особый интерес приобретают исследования, где сопоставляются новые высокоселективные, с дополнительными свойствами ББ. С этих позиций мы определена цель настоящего исследования – оценить и сравнить действие ББ карведилола и бисопролола на состояние сосудистого эндотелия при лечении пациентов, страдающих ИБС и ИНСД.

Материал и методы. Под наблюдением в течение 6 месяцев находились пациенты со стабильной стенокардией I–III ФК и сопутствующим ИНСД (63 чел.). В ходе исследования формировались две группы лечения: в I группе (29 чел.) в качестве ББ назначался карве-

диллол 25–50 мг/сут, во II группе (34 чел.) – бисопролол 5–10 мг/сут. В остальном – медикаментозная терапия была индивидуализированной и в целом между группами не различалась (иАПФ, амлодипин, индапамид, аспирин, по показаниям – пролонгированные нитраты/молсидомин по гибкой схеме). Гипогликемическая терапия включала диабетон, метформин.

Средний возраст пациентов в группах составил $57,9 \pm 1,11$ и $58,3 \pm 1,01$ лет соответственно. У всех участников регистрировалась АГ I–III степени. Стаж ИБС равнялся $7,9 \pm 0,88$ и $7,5 \pm 0,87$ лет, стаж диабета – $6,5 \pm 0,89$ и $7,4 \pm 1,15$ лет в I и II группах соответственно. Частота выявления перенесенных в прошлом инфарктов миокарда (31,0% – в I группе и 32,4% – во второй), также как и встречаемость курильщиков в группах не отличались.

Оценка вазомоторной функции эндотелия проводилась, используя ультразвук высокого разрешения 7,5 МГц по методу D. Celermajer (1992) [5]. Измеряли диаметр плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией – эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД). Рассчитывали коэффициент чувствительности к напряжению сдвига (К).

Используя метод твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией на микропланшетном иммуноферментном анализаторе SUNRISE Reader (Австрия), определяли уровень ЭТ-1. Величина концентрации гормона в группе здоровых лиц составила $3,64 \pm 0,28$ пг/мл.

Данные представлены в виде среднего значения (М) \pm стандартная ошибка среднего (m). При сравнении количественных показателей использовали критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходное измерение процента изменения диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией выявило очень низкие значения у пациентов обеих групп: $2,18 \pm 1,01\%$ – в первой и $3,51 \pm 0,44\%$ – во II группах. Низким оказался и К: $0,07 \pm 0,02$ – в группе принимавших карведилол и $0,18 \pm 0,02$ – в группе бисопролола. Однако уже спустя 3 месяца терапии наблюдалась положительная динамика. Так, на фоне приема карведилола прирост диаметра составил $7,72 \pm 2,11\%$ с достоверным отличием от исходного значения. В 2 раза увеличивался и К – $0,14 \pm 0,04$. Во II группе мы также регистрировали некоторое улучшение сосудодвигательной функции – прирост диаметра равнялся $5,52 \pm 1,12\%$. Спустя 6 месяцев положительная динамика в группах сохранялась: величина показателя составляла соответственно $7,95 \pm 1,68\%$ и $6,19 \pm 1,28\%$.

При измерении величины ЭТ - 1 в крови мы обнаружили следующую закономерность. При умеренном исходном повышении гормона ($< 5,5$ пг/мл) его снижение происходило при назначении как карведилола, так и бисопролола. При значительном

же повышении ($>5,5$ пг/мл) достоверное снижение концентрации отмечалось лишь при назначении карведилола: устойчивое снижение спустя 3 месяца терапии (на 13,4%, $p=0,05$) и достоверное уменьшение концентрации к 6 месяцу лечения (на 34,6%, $p=0,03$). В группе леченных бисопрололом мы отмечали лишь тенденция к снижению данного показателя через 6 месяцев лечения. Тот факт, что назначение карведилола приводило к снижению исходно высокого уровня ЭТ-1, может являться подтверждением благоприятного воздействия препарата на функциональное состояние эндотелия.

Заключение. У пациентов, страдающих ИБС и ИНСД отмечаются признаки выраженной ЭД. Однако на фоне лечения ББ сосудодвигательная функция эндотелия улучшается, причем при назначении карведилола – с достоверным отличием от исходного состояния, что благоприятно в плане дальнейшего прогноза заболевания.

Полученная заметная разница в положительном эффекте воздействия карведилола в сравнении с бисопрололом на функциональное состояние эндотелия может объясняться наличием вазодилататорных свойств у препарата, его антиоксидантной активностью. Нейтрализация супероксидного аниона, инактивирующего оксид азота, и торможение экспрессии ЭТ под влиянием карведилола способствуют нормализации сосудорасширяющей функции эндотелия [6].

Выявленные особенности эффектов действия ББ следует учитывать при подборе фармакотерапии кардиологическим пациентам, в том числе с коморбидными состояниями, такими как ИНСД, взаимно отягчающими течение заболевания и прогноз жизни.

Литература

1. Task-orce Members, Lopez-Sendon J., Swedberg K. et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society o Cardiology // Eur. Heart J. 2004. – №25. – P. 1341–1362.
2. Титов, В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии / В. Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 5. – С. 3–10.
3. Rask-Madsen C., Ihlemann N., Krarup T. et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease//Diabetes.-2001. – 50. – P. 2611–2618.
4. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. Am J Med 2004; 116(suppl 5A):76–8S.
5. Celermajer D.E., Sorensen R.E., Gooch V.W. e.a. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in Children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol.340. – P.111–115.
6. Lopez-Sendon J., Swedberg K. et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society o Cardiology // Eur. Heart J. 2004. №25. P. 1341–1362.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Суджаева О.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Физическая реабилитация способствует восстановлению функции эндотелия у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Однако, влияние ФР на функциональное состояние системы кровообращения лиц, имеющих только факторы риска без патологии сердечно-сосудистой системы, в доступной литературе представлены недостаточно.

Цель: оценить влияние разработанной комплексной программы реабилитации на физическую работоспособность (ФРС) пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Рандомизировано 67 пациентов с МС: в основной группе 1 (ОГ1) ФР представлена разработанным подходом, индивидуализированным с учетом веса пациента и толерантности к физической нагрузке (ТФН). В ОГ2 ФР осуществлялась традиционно, всем пациентам назначался лозартан: начальная доза 50 мг в сутки, при отсутствии достижения целевого артериального давления (АД) по данным суточного мониторинга через 1 месяц постоянного приема доза увеличивалась до 100 мг в сутки. В КГ медикаментозная и физическая реабилитация проводились традиционно. В ОГ1 вошло 23 пациента, из них 14 (61%) – мужчины, 9 (39%) женщины, в ОГ2 – 24 пациента, 21 (88%) мужского пола, 3 (12%) – женского, КГ составили 20 пациентов, из которых 13 (65%) мужчины, 7 (35%) – женщины ($p>0,05$). У всех включенных в исследование имелась АГ. Нарушения углеводного обмена диагностированы у 10 (43%) пациентов ОГ1, у 8 (33%) – ОГ2 и у 6 (30%) – КГ ($p>0,05$). Возраст пациентов ОГ1 – $44,1\pm 1,9$ лет, ОГ2 – $42,3\pm 2,2$ года, КГ – $47,0\pm 2,6$ лет ($p>0,05$). СпироВЭП проводилась с помощью комплекса «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro по непрерывной ступенчато возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, до появления общепринятых критериев прекращения нагрузочных исследований.

Результаты и их обсуждение. СпироВЭП проведена исходно у 23 пациентов ОГ1, у 20 – ОГ2 и у 19 – КГ. У 4 пациентов ОГ2 и у 1 пациента КГ не была проведена ВЭП из-за АД в покое 220/120 мм рт ст. Показатели ФРС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка физической работоспособности у пациентов с метаболическим синдромом на этапах реабилитации ($M\pm m$)

Показатели	Тест	ОГ1	ОГ2	КГ
ЧСС исходно, уд/мин	I	$79,7\pm 2,4$	$82,9\pm 1,9$	$77,8\pm 2,9$
	II	$72,3\pm 2,4^*$	$80,1\pm 2,1^{\wedge}$	$68,9\pm 3,4^{\circ, \infty, *}$

	III	71,3±2,6**	79,0±3,0 [^] , **	77,7±2,6 ^{oo}
САД исходно, мм рт ст	I	138,0±3,0	139,8±2,5	140,3±2,4
	II	131,4±3,5	132,7±2,7*	130,±2,9*
	III	125,4±3,0**	133,3±3,5 [^] , **	123,3±2,9 ^o
ДАД исходно, мм рт ст	I	89,5±1,7	91,0±1,5	91,1±1,9
	II	84,6±2,1*	85,9±2,0*	85,0±2,2*
	III	81,5±2,4**	88,0±2,5 [^]	85,0±1,9
Максимально достигнутая мощность нагрузки - ТФН, Вт	I	117,8±9,0	130,0±7,9	100,0±12,9
	II	142,1±10,1*	147,3±9,7*	141,7±13,0*
	III	136,8±10,9**	150,0±12,5 **	132,1±20,2
Максимально достигнутая ЧСС, уд/мин	I	128,7±4,6	128,3±2,6	119,2±4,3 ^o , ^{oo}
	II	129,6±3,6	130,2±2,7	121,8±5,6
	III	133,4±4,4	131,5±3,0	127,7±8,7
Максимально достигнутое САД, мм рт ст	I	218,0±3,5	217,0±6,0	226,7±2,4 ^o , ^{oo}
	II	213,9±4,4	225,2±3,6 [^]	214,2±6,2 ^o
	III	195,3±6,6*, **, ***	226,0±3,1 [^]	200,0±6,5 ^o
Максимально достигнутое ДАД, мм рт ст	I	107,3±4,9	108,8±3,0	111,4±2,6
	II	95,0±3,8*	103,2±2,9*, [^]	97,9±3,4*, ^o
	III	95,0±3,2**	105,0±3,6 [^]	94,3±4,5
Ишемия миокарда (n абс., %)	I	3 (13%)	5 (25%)	0
	II	2 (9%)	1 (5%)	1 (8%)
	III	1 (6%)	0	2 (25%) ^o , ^{oo}
Гипертензивная реакция (>230/120 мм рт ст), (n абс., %)	I	15 (65%)	14 (70%)	15 (79%)
	II	12 (55%)	18 (82%)	8 (67%)
	III	5 (29%)**, ***	12 (71%) [^]	2 (25%) ^o
VO2 макс, мл/кг/мин	I	20,9±1,2	15,8±1,2	13,6±1,5 ^{oo}
	II	19,0±0,9	17,1±1,1	16,6±0,5 ^{oo} , *
	III	17,1±1,2	18,5±1,1**	14,9±1,3 ^o , ^{oo}

Примечания:

* p<0,05 – достоверность различия показателей ОГ1, ОГ2 и КГ -2 тест - в сравнении с 1 тестом внутри групп; **p<0,05 – достоверность различия показателей ОГ1, ОГ2 и КГ -3 тест - в сравнении с 1 тестом внутри групп; *** p<0,05 – достоверность различия показателей ОГ1, ОГ2 и КГ -3 тест - в сравнении со 2 тестом внутри групп; [^] p<0,05 – достоверность различия показателей ОГ1 и ОГ2; ^op<0,05 – достоверность различия показателей ОГ2 и КГ; ^{oo}p<0,05 – достоверность различия показателей ОГ1 и КГ.

Во всех группах при I тесте пациенты достигли сопоставимой мощности (табл. 1, p>0,05). В КГ рост пропульсивной способности миокарда осуществлялся за счет большего, чем в ОГ1 и ОГ2 прироста САД и меньшего прироста ЧСС (табл. 1, p<0,05), что приводило к достижению более низкого максимального потреблением кислорода – 13,6±1,5 мл/кг/мин в сравнении с ОГ1 – 20,9±1,2 (p<0,05). В ОГ1 у 3 (18%) из 23 и у 5 (25%) из 20 обследованных ОГ2 развивалась безболевая депрессия сегмента ST, в КГ ишемия миокарда не выявлена. Через 1 месяц спироВЭП проведена у 22 пациентов ОГ1, у 22 пациентов ОГ2 и у 12 – КГ. В ОГ1 все пациенты смогли выполнить тест, в ОГ2 1

(5%), а в КГ 2 (17%) пациентов не смогли пройти обследование из-за повышения АД в покое. Во всех группах выявлен рост ТФН по данным спироВЭП (табл. 1, $p < 0,05$). При II тесте в ОГ1 и ОГ2 отмечалось уменьшение числа лиц с ишемией до 2 (9%) и 1 (5%), соответственно, в КГ напротив, у 1 (8%) пациента появилась ишемия миокарда, отсутствовавшая ранее. Через 6 месяцев спироВЭП проведена у 17 пациентов ОГ1, у 15 ОГ2 и у 6 – КГ. В ОГ1 и ОГ2 наблюдалось дальнейшее уменьшение ЧСС, САД и ДАД в покое (табл. 1, $p < 0,05$). В КГ при III тесте ЧСС, САД и ДАД были сопоставимы с выявленными исходно (табл. 1, $p > 0,05$). В ОГ1 ТФН при III тесте составила $136, \pm 10,9$ Вт, т.е. стала больше, чем исходно – $117,8 \pm 9,0$ Вт ($p < 0,05$). У пациентов ОГ2 ТФН также выросла от $130,0 \pm 7,9$ Вт при I тесте до $150,0 \pm 12,5$ Вт – при III тесте ($p < 0,05$). В КГ существенной динамики максимальной достигнутой мощности ФН при спироВЭП не наблюдалось (табл. 1, $p > 0,05$). В ОГ1 рост ТФН достигался за счет уменьшения числа пациентов с чрезмерным подъемом АД при спироВЭП более, чем в 2 раза – от 65% при I тесте до 29% – при III тесте ($p < 0,05$). В ОГ2 число пациентов с гипертензивной реакцией не изменилось (70% и 71%, соответственно, $p > 0,05$). В КГ при III тесте сопоставимая с исходным уровнем мощность физической нагрузки достигалась при условии, что у 25% обследованных отмечалось чрезмерное повышение АД, тогда как исходно 79% пациентов реагировали неадекватным подъемом САД и/или ДАД ($p > 0,05$). Рост ТФН при более благоприятном реагировании параметров гемодинамики, выявленный через 6 месяцев в ОГ1 и ОГ2, сопровождался уменьшением числа ишемических реакций: в ОГ1 от 13% при I тесте до 6% – при III обследовании ($p > 0,05$). В ОГ2 при I тесте ишемия миокарда при спироВЭП спровоцирована у 25% обследованных. Через полгода приема препаратов реакция параметров гемодинамики в процессе нагрузки стала более адекватной, вследствие чего ни у одного из обследованных ишемия миокарда при спироВЭП выявлена не была. В КГ напротив, исходно ни у одного из обследованных ишемия миокарда при спироВЭП спровоцирована не была, через 1 месяц появилась у 1 пациента, а через 6 месяцев – у 2 25% обследованных, что может отражать развитие ИБС, как осложнения АГ.

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Суджаева О.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) – ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной артерии является

высокоэффективным методом лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСИСТ) во всем мире. Однако, чем больше вмешательств проводится, тем более остро встает вопрос развития рестеноза в подвергшихся вмешательству сосудах, а также прогрессирования коронарного атеросклероза в нативных артериях. Одним из возможных механизмов развития рестеноза после ЧКВ называют эндотелиальную дисфункцию. В то же время физическая реабилитация (ФР) является общепринятым способом коррекции эндотелиальной функции у пациентов с хронической ИБС. В Республике Беларусь накоплен достаточно большой опыт использования физических тренировок (ФТ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в различные сроки после развития заболевания, свидетельствующий об их несомненной положительной роли в эффективном восстановлении физической работоспособности (ФРС), нормализации психологического статуса и вторичной профилактике ИБС [1]. Внедрение в клиническую практику инвазивных методов восстановления коронарного кровотока поставили более сложные задачи, связанные с безопасностью активизации пациентов. Большинство исследователей указывают на благотворное воздействие физического аспекта реабилитации на течение и исходы острого коронарного синдрома, в том числе и ИМ [2–4]. Однако, у пациентов после выполнения ЧКВ в остром периоде ИМ вопросы физической активизации освещены недостаточно.

Цель: разработать методику физических тренировок (ФТ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) после ЧКВ и оценить ее эффективность.

Материал и методы. Рандомизировано 50 пациентов, госпитализированных в РНПЦ «Кардиология» с ОКСИСТ в срок от 2 до 10 часов от момента появления симптомов. Коронарный кровоток восстановлен методом ЧКВ – проведены ангиопластика и стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии. В основную группу (ОГ) вошло 19 пациентов, из них 3 (16%) – женщины, ФР осуществлялась согласно разработанному подходу. В КГ вошел 31 пациент, из них 9 (29%) – женщины; ФР в КГ осуществлялась традиционно. Средний возраст пациентов ОГ составил $51,1 \pm 1,8$ лет, КГ – $52,5 \pm 1,3$ лет ($p > 0,05$). Курс ФТ на велоэргометре начинали после стабилизации состояния на 8–17 сутки от момента развития ИМ (в среднем на $11,3 \pm 0,8$ сутки). В стационаре проведено 2–4 тренировки (в среднем $2,3 \pm 0,4$ ФТ), амбулаторно – от 3 до 27 (в среднем $12,6 \pm 2,4$ тренировки).

В основу использованного подхода положен дифференцированный индивидуализированный метод ранних ФТ на велоэргометре пациентов с ИМ и консервативным лечением, разработанный Альхимовичем В.М. и соавт. (1986г.) [1], а также разработанный в лаборатории реабилитации БелНИИ кардиологии метод ФР пациентов после чрескожной коронарной ангиопластики у пациентов с хронической ИБС [5].

Разработанная программа ФТ включала индивидуализированные в зависимости от выявленной при спировелоэргометрической

пробе (спироВЭП) пороговой мощности нагрузки, реакции параметров гемодинамики – частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Начальная тренирующая мощность составляла 50% пороговой, длительность составляла 30 минут. При хорошей переносимости тренирующая мощность увеличивалась на 10 Вт 1 раз в неделю, вплоть до достижения уровня 100% пороговой. После окончания стационарного этапа реабилитации пациенты в течение 3 месяцев продолжали начатый курс ФТ амбулаторно 3 раза в неделю.

СпироВЭП проводилась с помощью аппаратно-программного комплекса «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro по непрерывной ступенчато возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, до появления общепринятых критериев прекращения нагрузочных исследований [6].

Результаты и их обсуждение. При I тесте пороговая мощность нагрузки была сопоставима в обеих группах и составила в ОГ $79,2 \pm 5,8$ Вт, в КГ – $77,8 \pm 4,9$ Вт ($p > 0,05$). Максимально достигнутая ЧСС составила, соответственно, $104,3 \pm 2,4$ и $100,6 \pm 2,5$ уд/мин ($p > 0,05$). Ишемия миокарда послужила причиной прекращения теста у 6 (32%) пациентов ОГ и у 2 (7%) обследованных КГ ($p < 0,05$). Осложнений, послуживших причиной прекращения курса ФТ, не развилось ни у одного из включенных в исследование пациентов ОГ. Только 1 пациент отказался продолжать курс ФТ амбулаторно. Через 3 месяца максимально достигнутая тренирующая мощность в среднем по группе составила $66,3 \pm 6,7$ Вт, т.е. лишь $77,8 \pm 4,8\%$ от рассчитанной пороговой мощности, только 2 (17%) пациентов из 19 смогли достигнуть 100% порогового уровня мощности нагрузки. Лимитировало наращивание тренирующей мощности субъективные причины (невозможность педалирования вследствие детренированности), а также неадекватный прирост АД. При обследовании через 3 месяца от момента развития ИМ пороговая мощность составила в ОГ $110,0 \pm 9,0$ Вт, т.е. достоверно больше, чем исходно – $79,2 \pm 5,8$ Вт ($p < 0,05$). В КГ при II тесте максимально достигнутая мощность составила $93,8 \pm 5,4$ Вт, что также больше, чем исходно ($p < 0,05$). Однако, ишемия миокарда послужила причиной прекращения теста у 4 (23%) обследованных, что больше, чем исходно – 7%. В ОГ напротив, отмечалось уменьшение числа лиц с ишемией миокарда от 32% при I тесте до 14% - при II ($p < 0,05$). И если исходно ишемия миокарда чаще выявлялась в ОГ, то через 3 месяца она спровоцирована у большего числа пациентов КГ, чем ОГ. Рост ТФН в ОГ в совокупности с уменьшением числа ишемических реакций при спироВЭП может свидетельствовать об улучшении эндотелиальной функции и замедлении прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов, прошедших курс ФТ. Увеличение числа лиц с ишемией миокарда, выявленное в КГ, может являться следствием как прогрес-

сирования атеросклероза нативных сосудов, так и развития рестеноза в месте выполнения ЧКВ.

Заключение. Разработанная программа ФТ на велоэргометре хорошо переносится, приверженность пациентов высокая, способствует росту ТФН.

Литература

1. Альхимович, В.М. Восстановительное лечение больных инфарктом миокарда с использованием ранних индивидуализированных физических тренировок // Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Минск, 1986.
2. Статико-динамические тренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией / А.Н. Сумин, Е.В. Варюшкина, Д.В. Дорошин и др. // Кардиология. – 2000. – №3. – С. 16–20.
3. Mechanism(s) of improvement of myocardial thallium uptake after a long-term moderate exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy / R. Belardinelli, D. Georgiou, G. Cianci e. a. // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19. – P. 4. – abstr. P. 175.
4. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure / Weigl C., Fiehn E., Ostertag-Fien T. e. a. // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19. – P. 226. – abstr. P 1264.
5. Казаева, Н.А. Эффективность программы реабилитационных мероприятий при использовании эндоваскулярного и консервативного методов лечения больных хронической ИБС // Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. – Минск, 2003. 20с.

ВАЗОАКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С НАРУШЕНИЯМИ ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Трисветова Е.Л., Паторская О.А., Томчик Н.В., Вараницкая Н.М.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь,

УЗ «9 городская клиническая больница», Минск, Беларусь,

ГУ «432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», Минск

В течение последнего десятилетия кардинальным образом переосматриваются представления о биологической роли эндотелия в организме. В клиническую практику прочно внедряется новый термин – дисфункция эндотелия, для диагностики которой наиболее часто применяются нагрузочные пробы с использованием функциональных воздействий (окклюзия, гипертермия) и фармакологических веществ, стимулирующих выработку NO эндотелиоцитами (АЦХ, АТФ, АДФ, брадикинин) и свидетельствующих о зависимой от эндотелия релаксации сосудов. Параллельно с ними выполняются нагрузочные пробы с использованием доноров NO (нитропруссид натрия, нитроглицерин, L-аргинин), свидетельствующие о независимой от эндотелия релакса-

ции сосудов. Данный методологический подход позволяет оценить сохранность NO-синтазной активности эндотелия и нитринергического гуанилатциклазного миогенного механизма релаксации сосудов.

Для стимуляции NO-синтазной активности эндотелия и диагностики дисфункции применяется краткосрочная 5-и минутная окклюзия артериального кровотока плеча. Учитывая общедоступность и неинвазивность пробы с окклюзией плечевой артерии, она получила широкое распространение в качестве скринингового метода диагностики дисфункции эндотелия в клинической практике и позволяет произвести объективную оценку NO-синтазной активности эндотелия сосудов.

Известно, что при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), сопровождающихся нарушениями ритма и проводимости, часто встречается соматоформная вегетативная дисфункция, дисбаланс электролитов. Одним из факторов, инициирующих аритмию, называют изменение состояния сосудистой стенки, проявляющееся повышенной проницаемостью, и хрупкостью сосудов, неполноценностью эндотелиальной выстилки и, как следствие, нарушением функциональной активности эндотелия. Исследователями установлено, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, патология желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфункция вегетативной нервной системы). Оценка функционального состояния эндотелия у людей молодого возраста позволит прогнозировать сосудистые нарушения и обосновывать применение медикаментозных средств, улучшающих состояния эндотелиальной функции.

Целью исследования явилось изучение вазоактивной функции эндотелия у мужчин молодого возраста с ННСТ и аритмиями сердца.

Материал и методы. Обследовано 19 мужчин в возрасте 19–25 лет с признаками ННСТ, находящихся на лечении в отделениях 9 ГКБ и 432 ГВКМЦ г. Минска. Группу контроля составили 5 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту, без признаков ННСТ. Программа обследования включала сбор анамнеза, жалоб, общий осмотр с оценкой врожденных морфогенетических признаков, выполнение общеклинических исследований, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, стоп, позвоночника, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, эхокардиографическое исследование. Вазоактивная функция эндотелия оценивалась по модифицированной методике, предложенной Celermajer D.S. и соавторами, нормальной считали функцию эндотелия при увеличении диа-

метра плечевой артерии в пределах 9–13%, другие показатели рассматривали как патологические: <9% считали сниженной, >13% – повышенной функцией эндотелия. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Statistica 6.0 и Biostat 2008 v 5.5.0.0., оценивали нормальность распределения признаков по критерию Shapiro-Wilk, достоверность различий оценивали по Student при нормальном распределении и по Mann-Whitney при распределении, отличном от нормального. Различия считали статистически достоверными с вероятностью безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил 19,9 лет (Q_{25} 19; Q_{75} 20,25). По совокупности признаков дисморфогенеза у 8 лиц диагностирована марфаноидная внешность, у 8 – первичный ПМК, у 3 – марфаноподобный фенотип. На стандартной ЭКГ в покое у всех пациентов отметили синусовый ритм, отсутствие ишемических изменений и нарушений ритма, у 18 пациентов выявлены нарушения проводимости: неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 3 пациентов (2 с марфаноидной внешностью, 1 с марфаноподобным фенотипом), миграция водителя ритма из синусового узла по предсердиям – у 4 пациентов (3 с первичным ПМК, 1 с марфаноподобным фенотипом), синдром CLC – у 4 пациентов (3 с марфаноидной внешностью, 1 с первичным ПМК), синдром ранней реполяризации желудочков – у 11 пациентов (5 с марфаноидной внешностью, 4 с первичным ПМК, 2 с марфаноподобным фенотипом). Отметили тенденцию к преобладанию миграции водителя ритма у лиц с первичным ПМК по сравнению с другими фенотипами ННСТ, $p=0,08$.

В контрольной группе среднее значение увеличения диаметра плечевой артерии составило $10,8 \pm 0,75\%$. Нарушение функции эндотелия определили у 18 пациентов с ННСТ, выявлено 3 типа реакции на окклюзию плечевой артерии: отсутствие увеличения диаметра плечевой артерии, недостаточное увеличение диаметра, чрезмерное увеличение диаметра. В исследуемой группе пациентов инерционную реакцию на пробу с реактивной гиперемией установили у 13 лиц (7 – с марфаноидной внешностью 4 – с первичным ПМК, 2 – с марфаноподобным фенотипом), гиперергическую – у 5 лиц (все лица с синдромом ранней реполяризации желудочков: 3 – с первичным ПМК, 1 – с марфаноидной внешностью, 1 – с марфаноподобным фенотипом). У лиц с чрезмерной вазодилатацией в ответ на пробу с реактивной гиперемией отметили тенденцию к более частому выявлению синдрома ранней реполяризации желудочков по сравнению с лицами, отвечающими на пробу недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии, $p=0,056$. Отсутствие изменения диаметра плечевой артерии (0%) выявлено у 4 лиц, у 9 лиц диаметр плечевой артерии составил $4,6 \pm 0,93\%$, показатель достоверно меньше по сравнению с контрольной группой ($p=0,0003$).

У 5 пациентов увеличение диаметра плечевой артерии составило $22,6 \pm 3,19\%$, что достоверно превышало показатель контрольной группы ($p=0,007$). При сравнении увеличения скоростных показателей кровотока в плечевой артерии установлено достоверное отсутствие различий между пациентами с ННСТ – $117,9 \pm 4,33\%$ и контрольной группой – $113,5 \pm 1,18\%$ ($p=0,61$).

Таким образом, у мужчин молодого возраста с ННСТ наблюдается нарушение вазоактивной функции эндотелия. Для лиц с марфаноподобной внешностью с нарушениями проводимости сердца и синдромом ранней реполяризации желудочков характерен инерционный тип вазомоторной функции эндотелия на пробу с реактивной гиперемией, что указывает на ремоделирование сосудистой стенки. Выявленные признаки являются проявлением системного процесса, затрагивающего многие органы и системы организма, что в дальнейшем повышает риск развития у таких лиц заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью // Кардиология. – 1998. – 3. – С. 37–41.
2. Трисветова Е.Л., Вараницкая Н.М., Ермолкевич Р.Ф. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у мужчин молодого возраста // Дисфункция эндотелия. – 2008. – С. 217–220.
3. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента // Витебск. – 1999. – 149 С.
4. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol.340. – P. 1111–1115.

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ С КАПТОПРИЛОМ И АНАПРИЛИНОМ У КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Халепо О.В., Молотков О.В., Кузьменков А.Ю., Сенягин Д.В.
ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Россия,
Смоленск*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ), выходят на первый план по уровню летальности и инвалидизации населения экономически развитых стран. Среди факторов риска развития ИБС одним из ведущих является курение, кото-

рое оказывает выраженное негативное влияние на состояние микроциркуляторного русла за счет образования свободных радикалов, повреждающих эндотелий микрососудов и действия свободных радикалов, уже содержащихся в табачном дыме [3]. Курение снижает способность микрососудов к эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшает биодоступность оксида азота, повышает высвобождение катехоламинов и само по себе оказывает катехоламиноподобный эффект [5, 6]. Установлено, что табакокурение приводит к выраженному снижению тканевого кровотока [4], что в свою очередь ухудшает трофику органов и тканей. Отметим, что нарушения состояния транспиллярного обмена, возникающие в результате курения особенно опасны для больных ИБС, и в первую очередь ИМ, клиническое течение которого во многом определяется состоянием системы микроциркуляции. В этой связи особо важным представляется изучение компенсаторных резервов системы периферического кровообращения у курящих больных ИМ, позволяющих в условиях патологии справляться с предъявляемыми к организму повышенными нагрузками. Среди используемых в кардиологии нагрузочных проб [1] особого внимания, по нашему мнению, заслуживают фармакологические тесты с каптоприлом и анаприлином, поскольку эти препараты широко используются с лечебной целью в клинической практике у больных ИМ.

Материал и методы. Обследовано 27 мужчин в возрасте 40–55 лет с первичным трансмуральным ИМ и стажем курения не менее 10 лет. Состояние периферического кровообращения изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии на 10 сутки развития первичного ИМ в зоне Захарьина–Геда для сердца на правом предплечье [2].

После регистрации исходного состояния микрокровотока все больные были разделены на 2 группы. У пациентов 1-й группы (n=13) был выполнен острый сублингвальный фармакологический тест с каптоприлом (25 мг), а у пациентов 2-й группы (n=9) - тест с анаприлином (40 мг). У всех больных через 10 минут наблюдалось снижение артериального давления не менее чем на 10 мм рт.ст., после чего вторично проводили изучение состояния системы микроциркуляции. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «NCSS Statistical and Data Analysis Software» 2003.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что как каптоприл, так и анаприлин приводили к снижению показателя микроциркуляции (ПМ) и его среднеквадратичного отклонения (δ), характеризующего вазомоторную активность микрососудов. Однако уменьшение уровня перфузии при действии анаприлина у больных ИМ оказалось более выраженным, чем после введения каптоприла. Так, в 1-й группе (после приема каптоприла) величина ПМ и δ оказа-

лись меньше исходных значений соответственно на 15,7% ($p=0,03$) и 37,65% ($p=0,002$), а у пациентов 2-й группы (после приема анаприлина) эти показатели снизились соответственно на 23,9% ($p=0,004$) и 42,4% ($p=0,03$).

Изучение показателей, характеризующих механизмы регуляции микроциркуляции показало, что прием каптоприла приводил к снижению максимальной амплитуды эндотелиальных колебаний микрососудов (на 25%, $p=0,04$). Введение анаприлина более значительно угнетало активные механизмы регуляции микрогемодинамики: у больных 2 группы максимальная амплитуда эндотелиальных ритмов снизилась на 43,3% ($p=0,006$), амплитуда в диапазоне нейрогенных ритмов – на 31% ($p=0,03$), а амплитуда колебаний, опосредованная миогенной активностью гладких миоцитов микрососудов – на 32,2% ($p=0,03$).

При оценке показателей, характеризующих пассивные механизмы регуляции микрогемодинамики, установлено, что введение каптоприла не оказывало заметного влияния на показатели, характеризующие пассивные механизмы регуляции системы периферического кровообращения у больных ИМ. Следует подчеркнуть, что введение анаприлина приводило к снижению максимальной амплитуды колебаний микрососудов в диапазоне сердечных ритмов (отражающих состояние артериального притока в систему микроциркуляции) на 38,3% ($p=0,005$) и дыхательных экскурсий (дающих информацию о состоянии венозного оттока) на 51,1% ($p=0,0008$) у таких больных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что введение как каптоприла, так и анаприлина больным ИМ приводило к снижению уровня кровотока в системе микроциркуляторного русла, однако механизмы их действия были различны. Подчеркнем, что после введения каптоприла у больных ИМ выявлено снижение одного активного механизма контроля микрогемодинамики (эндотелиальной активности микрососудов) при сохранности пассивных механизмов регуляции. При выполнении пробы с анаприлином обнаружено угнетение всех трех активных механизмов контроля в системе микроциркуляторного русла. Обращает на себя внимание и снижение выраженности пассивных механизмов контроля, что может отражать реализацию влияний анаприлина на сократительную способность миокарда и β -адренорецепторов бронхов на уровне системы периферического кровообращения.

Полученные данные, отражающие снижение тканевого кровотока у больных ИМ при введении анаприлина требуют дальнейшего детального анализа их роли и значения в клиническом течении заболевания. Однако уже сейчас эти результаты следует учитывать при назначении больным ИМ β -блокаторов в клинической практике, поскольку существенное угнетение

периферического кровотока у таких пациентов может неблагоприятно сказываться на течении и прогнозе заболевания.

Литература

1. Корнеев Н.В., Давыдова Т.В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. – М.: МЕДИКА. – 2007. – 286 с.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей/ Под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова. – М., 2005. – 256 с.
3. Ambrose J.A., Barua R.S. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease // Journal of Am. College Cardiol. – 2004. – Vol .43 (10). – P. 1731–1737.
4. Monfrecola G. The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers //Dermatology. – 1998; 197(2). – P. 115–118.
5. Neunteufl T., Heher S., Koster K. et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002: 39. – P. 251–256.
6. Zhu B., Parmley W.W. Hemodynamic and vascular effect of active and passive smoking // Am. Heart J. – 1995; 130. – P. 1270–1275.

РАЗДЕЛ IV
ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА, ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ
И ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
ПРИ ЛАКУНАРНЫХ ИНФАРКТАХ МОЗГА**

*Анацкая Л.Н., Нечипуренко Н.И., Матусевич Л.И., Пашковская И.Д.
ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
Минск, Беларусь*

Важным патогенетическим звеном в развитии церебральной микроангиопатии и лакунарного инфаркта мозга (ЛИМ) является дисфункция эндотелия. В механизме ее развития большое значение имеют окислительный стресс, повышенная продукция ряда вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, ангиотензин II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли. Существенное значение в прогрессировании функционального нарушения эндотелия и гемодинамических изменений имеют интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной защиты у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, что продемонстрировано в ряде клинико-биохимических исследований. Фактором, усугубляющим нарушение эндотелиальной функции при гиперхолестеринемии, считают также генерацию избыточного количества эндотелий-зависимого супероксида, который стимулирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и способствует повреждению мембран эндотелиоцитов гидроксильными радикалами [1, 2]. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии, сопровождаемая оксидантным стрессом и повышением концентрации ЛПНП, приводит к увеличению инфильтрации липидов в сосудистой стенке, развитию аутоиммунного воспаления в микрососудистом русле с низким уровнем IgM и высоким содержанием IgG, антител к окисленным ЛПНП, что служит факторами возникновения ЛИМ [1, 2].

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы явилось изучение ряда показателей липидного обмена, ПОЛ, антиоксидантной системы и эндотелина у пациентов с ЛИМ при церебральной микроангиопатии в зависимости от церебральной гемодинамики.

Материал и методы. Исследования выполнены у 15 больных с ЛИМ на фоне хронической ишемии головного мозга при церебраль-

ной микроангиопатии, средний возраст которых составил 61 ± 7 лет, в 1-е – 3-и сутки от момента заболевания, доставленных в 3-е неврологическое отделение клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Критерием исключения явились пациенты с факторами высокого и среднего риска церебральной эмболии. Клинический диагноз ЛИМ устанавливался на основании характерных клинических признаков (лакунарных синдромов), характерных факторов риска, данных нейровизуализации (РКТ или МРТ головного мозга), дуплексного сканирования и доплерографии брахиоцефальных артерий, осмотра сосудов глазного дна, позволяющих исключить другие патогенетические варианты инфаркта мозга.

Оценку состояния липидного обмена проводили по следующим показателям: общий холестерол, холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерол липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды. Количество холестерола ЛПОНП и ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{триглицериды} / 2,2$; $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС общ} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$. Активность процессов ПОЛ в плазме крови определяли по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) по методике, модифицированной В.А. Костюком [3]. Активность каталазы в плазме исследовали по методу [4]; активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови изучали по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [5]. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли тест-наборами фирмы «DRG» на иммуноферментном анализаторе фирмы «BioTek» производства США.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием параметрических методов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди факторов риска (ФР) ЛИМ у пациентов с церебральной микроангиопатией необходимо отметить высокую частоту встречаемости АГ – в 96,7% случаев, хронической сердечной недостаточности – в 66,7 % случаев, а также гиперлипидемии – у 63,3% пациентов. Средний показатель количества микроангиопатических ФР составил $2,3 \pm 0,8$, т.е. у большинства пациентов отмечалось сочетание двух ФР.

Анализ показателей мозгового кровотока в магистральных артериях головы и артериях основания мозга по данным ультразвуковой доплерографии показал, что ЛИМ развивался на фоне статистически достоверной цереброваскулярной недостаточности в бассейнах среднемозговых, переднемозговых и основной артерий ($p < 0,05$).

Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов в остром периоде ЛИМ составила $1,8 \pm 1,1$ пг/мл и находилась в диапазоне

от 0,1 до 3,98 пг/мл, при этом превышая в 5,1 раза нормальные значения (менее 0,35 фмоль/мл), что отражает выраженность вазоконстрикции и взаимосвязанной с ней церебральной гипоперфузии при ЛИМ.

Пациенты с ЛИМ характеризовались умеренными нарушениями липидного обмена с повышением концентраций общего холестерина до $5,66 \pm 0,98$ ммоль/л (норма менее 5,17 ммоль/л) и триглицеридов до $2,22 \pm 1,03$ ммоль/л (норма менее 1,7 ммоль/л); снижением содержания ХС ЛПВП до $1,23 \pm 0,21$ ммоль/л (норма не менее 1,54 ммоль/л), что сопровождалось увеличением коэффициента атерогенности на 23% и свидетельствовало о наличии риска развития сосудистой патологии у обследованных больных.

На момент госпитализации у пациентов с ЛИМ установлено увеличение содержания ТБК-П в крови до $3,5 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами ($2,4 \pm 0,3$ мкмоль/л). Также выявлена тенденция к снижению активности СОД на 13% на фоне повышения активности каталазы на 68% ($p < 0,05$) по сравнению с нормой. Полученные данные указывают на интенсификацию процессов ПОЛ с накоплением вторичных продуктов, вызывающих окислительное повреждение мембранных структур эндотелиальных клеток, при дисбалансе ферментативной системы антиоксидантной защиты в условиях гипоксического повреждения мозга.

Заключение. Таким образом, в остром периоде ЛИМ при церебральной микроангиопатии достоверные нарушения церебральной гемодинамики были обусловлены выраженной эндотелиальной дисфункцией, которая развилась при резком повышении уровня эндотелина-1, умеренном нарушении липидного обмена, активации реакций ПОЛ на фоне дисбаланса ферментативного звена антиоксидантной системы организма.

Литература

1. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2011. – Vol. 82. – P. 126–135.
2. Stevenson S.F., Doubal F.N., Shuler K. et al. A Systematic Review of Dynamic Cerebral and Peripheral Endothelial Function in Lacunar Stroke Versus Controls // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. e434–e442.
3. Костюк, В.А., Потапович, А.И. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях // Вопросы мед. химии. – 1987. – № 3. – С.115–118.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16–19.
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С «ИСТИННОЙ» АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ «БЕЛОГО ХАЛАТА»

Бекезин В.В., Факих Ибрахим Мунир
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», Россия,
Смоленск

Сведения о состоянии сосудистой реактивности больных ожирением и артериальной гипертензией (АГ) ограничиваются публикациями о взрослых пациентах [1, 5], а литературные данные о детях и подростках – практически отсутствуют. Для косвенной оценки эндотелиальной дисфункции (функциональной констрикции сосудов) чаще применяют пробы с использованием сфигмографического или доплерографического методов исследования [2-6]. С этой целью наиболее часто в литературе [2] используют показатель расширения диаметра артерии на фоне различных проб (потокзависимая вазодилатация), а также процентное соотношение линейной скорости кровотока после пробы к ее исходному уровню [1, 2].

В связи с этим определилась цель нашего исследования – изучить особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и АГ в зависимости от уровня АД.

Материал и методы. Было обследовано 66 детей и подростков с ожирением и АГ в возрасте 11–17 лет (табл. 1).

Таблица 1-Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей

Параметры	Группы	
	1-я (n=32)	2-я (n=34)
Лабораторные данные (M±m):		
ИРИ базальный (мкЕД/мл):	15,6±1,7	29,5±3,1*
НОМА-R	1,7±0,09	5,4±0,07*
ОХ (ммоль/л)	4,13±0,08	5,12±0,05*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	271±26,4	366±21,3*
Клинические данные:		
Миокардиодистрофия (абс. %)	2 (6,3 %)	7 (20,6 %)
Жировой гепатоз (абс. %)	2 (6,3 %)	5 (14,7 %)
Сахарный диабет 2 типа (абс. %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)
Ожирение (абс. %):		
1 степень	18 (56,3 %)	3 (8,8 %)*
2 степень	10 (31,2 %)	16 (47,1 %)
3 степень	4 (12,5 %)	15 (44,1 %)
ИМТ (кг/м ²) (M±m)	27,2±1,89	33,4±1,21*
ОТ/ОБ (M±m)	0,84±0,02	0,89±0,01*

*- достоверность различий (p<0,05) между параметрами у детей 1-й и 2-й групп

У обследованных детей определяли антропометрические (масса тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) (см)), гормональные (иммунореактивный инсулин (ИРИ) ($\text{мкЕд}/\text{мл}$)) и лабораторные (гликемия натощак ($\text{ммоль}/\text{л}$), общий холестерин ($\text{ммоль}/\text{л}$)), мочевиная кислота ($\text{мкмоль}/\text{л}$)) параметры.

Все обследованные дети в зависимости от уровня АД по результатам СМАД были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 ребенка с ожирением и АГ «белого халата». 2-ю группу составили 34 ребенка с ожирением и «истинной» АГ. Клинико-лабораторная характеристика детей 1-й и 2-й группы свидетельствовала о более высокой частоте регистрации ожирения III степени и выраженных изменений лабораторных показателей у детей с «истинной» АГ (табл. 1). Выявленные изменения у детей 2-й группы свидетельствовали о формировании у них метаболического синдрома. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых детей 11–17 лет со средними по возрасту и полу антропометрическими параметрами. При этом достоверных возрастнo-половых различий между детьми контрольной, 1-й и 2-й групп не регистрировалось.

Для уточнения вклада в процесс сосудистого ремоделирования функциональной вазоконстрикции, то есть эндотелиальной дисфункции (ЭД), у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой. При этом скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивали методом объемной сфигмографии до и после проведения физической нагрузки (30 приседаний за 1 минуту) с последующим расчетом процента изменения СРПВ ($\% \text{ СРПВ} = ((\text{СРПВ}_{\text{исх}} - \text{СРПВ}_{\text{фн}}) / \text{СРПВ}_{\text{исх}}) \cdot 100$) на каротидно-радиальном сегменте (КРС) сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10% СРПВ на фоне физической нагрузки ($\% \text{ СРПВ}$), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [1, 2]. Все обследованные дети и подростки с ожирением получали гипокалорийное питание с учетом индивидуальных характеристик (возраста и пола) и дозированные физические нагрузки (ЛФК). Медикаментозная терапия не проводилась.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft.

Результаты и их обсуждение.

Таблица 2 – Динамика СРПВ у детей с ожирением и АГ и детей контрольной группы на фоне физической нагрузки

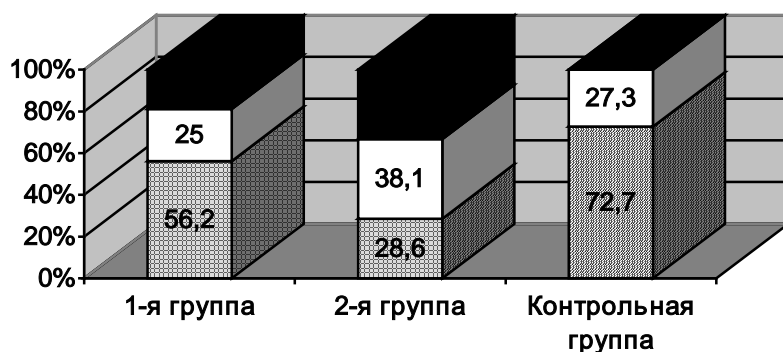
Параметры объемной сфигмографии (справа)	Группы		
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=21)	Контрольная группа (n=15)
Предплечье (КРС): СРПВ(исх) м/с	6,18±0,34	6,78±0,31*	5,21±0,35
СРПВ(фн) м/с	6,01±0,33* “	7,02±0,30*	4,32±0,35
% СРПВ (%)	29,6±1,21* “	15,3±0,68*	39,6±2,35

*-достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами контрольной группы и детьми 1-й и 2-й групп

“-достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами у детей 1-й и 2-й групп

Полученные результаты показали, что у детей с АГ «белого халата» более часто регистрировалась адекватная реакция сосудов на физическую нагрузку, проявляющаяся снижением СРПВ на фоне пробы более чем на 10% по сравнению с исходной СРПВ. В то время как у детей с «истинной» АГ на фоне более высоких ($p < 0,05$) исходных параметров СРПВ регистрировалось сохранение ее (СРПВ) высоких параметров и после пробы с физической нагрузкой (табл. 2). Так патологический результат данной пробы (изменение % СРПВ после пробы не более чем на 10%) выявлялся у 71,4% детей 2-й группы, что свидетельствовало об ЭД.

При индивидуальном анализе состояния эндотелийзависимой вазодилатации у больных с ожирением и «истинной» АГ были выделены 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\%$ СРПВ) и вазоконстрикция (% СРПВ от -10% и менее). При этом у детей 2-й группы вазоконстрикция регистрировалась в 1,77 раза чаще, чем у детей 1-й группы ($p < 0,05$). У детей контрольной группы патологическая ответная реакция в виде вазоконстрикции не определялась (рис. 1). Вазоконстриктивный вариант ответа на физическую нагрузку, наиболее часто регистрируемый у детей с «истинной» АГ, характеризовал стойкую, малообратимую вазоконстрикцию, подтверждающую развитие процессов ремоделирования сосудов.



■ Адекватная вазодилатация □ Неадекватная вазодилатация ■ Вазоконстрикция

Рис. 1. Варианты ответной реакции сосудов на пробу с физической нагрузкой по данным объемной сфигмографии у обследованных детей

Таким образом, необходимо проведение своевременных и, в первую очередь, немедикаментозных мероприятий (гипокалорийная диета, физические нагрузки), направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ее развития, т.е. уже у детей с ожирением и АГ «белого халата» – до формирования у них «истинной» АГ.

Литература

1. Воробьев С.В., Мишина Е.В., Сирицына Ю.В., Гусова З.Р., Егорова Н.А. Влияние квинаприла на эндотелиальную дисфункцию артерий и функциональное состояние калликреин-кининовой системы у больных артериальной гипертензией//Вестник ВолГМУ. – 2006. – №1. – С.41–44.
2. Демченко, Е.А., Вахрамеева, Н.В., Бутомо, М.И., Николаева, О.Б., Шляхто Е.В. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией//Вестник аритмологии. – 2006. – №41. – С. 33–38
3. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Колганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Сердечная недостаточность. – 2005. – Том 6. – №1. – С.16–18.
4. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки//Вестник ВолГМУ. – 2006. – №1. – С.3–8.
5. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор)//Кардиология. – 2005. – №1. – С.63–71.
6. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В., Абраменкова Н.Ю., Уатве Т., Нитта С.И. Новый автоматизированный метод определения распространения скорости пульсовой волны//Функциональная диагностика. – 2004. – №1. – С. 33–39.

РОЛЬ «ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИЩИ» В КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Беляева Л.Е.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Дисфункция эндотелия, являющаяся одним из важнейших патогенетических механизмов возникновения эссенциальной артериальной гипертензии [32], может развиваться у пациентов задолго до стойкого повышения у них артериального давления. В настоящее время существует достаточно большое количество методов, позволяющих выявлять наличие дисфункции эндотелия кровеносных сосудов у пациентов, однако все они не лишены недостатков [12], ограничивающих широкое использование этих методов в практике врачей первичного звена, на которых возложены основные задачи по выявлению артериальной гипертензии. Вместе с тем, хорошо известно, что дисфункция эндотелия развивается под действием самых разнообразных факторов: курения, малоподвижного образа жизни, «западного» стиля питания, проживания в неблагоприятных экологических условиях, инфекционных заболеваний, злоупотребления алкоголем, частых

стрессовых ситуациях и т.п. Поэтому предупреждение развития и/или коррекция дисфункции эндотелия посредством модификации образа жизни пациента, являются актуальными задачами, решение которых позволит уменьшить частоту сердечно-сосудистых катастроф. Примечательно, что такой способ коррекции дисфункции эндотелия, в отличие от медикаментозной терапии, при правильном использовании практически лишен побочных эффектов. Важнейшая роль как в профилактике, так и в коррекции дисфункции эндотелия принадлежит правильному питанию. Идея эта не нова – еще Гиппократ утверждал, что «лекарство должно быть пищей, а пища – лекарством».

В начале 90-х годов XX века в научной медицинской литературе появился термин «функциональная пища» [40]. «Функциональная пища» – пища, являющаяся частью обычного рациона человека, при употреблении которой наблюдаются позитивные изменения функционирования органов или систем органов в физиологических условиях, уменьшается риск развития хронических заболеваний или замедляется их прогрессирование [16]. Особое действие «функциональной пищи» на организм человека не связано с эффектами основных макронутриентов. Цель исследования – изучить имеющиеся в научной литературе сведения о характере влияния важнейших компонентов «функциональной пищи» на характер течения артериальной гипертензии и возможность коррекции с их помощью дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов при этой форме патологии.

Материал и методы. Важнейшими проявлениями дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов при артериальной гипертензии являются увеличение сосудистого тонуса, нарушение механизмов эндотелийзависимой вазодилатации, утрата атромбогенных свойств эндотелиоцитов, развитие воспаления в сосудистой стенке, а также нарушение ангиогенеза вследствие уменьшения количества клеток-предшественниц эндотелиоцитов и/или нарушения их функциональной активности [13, 38, 40].

L-аргинин и дисфункция эндотелия. Одним из способов коррекции дисфункции эндотелия кровеносных сосудов является вмешательство в характер протекания NO-синтазной реакции. Несмотря на достаточно широкую распространенность аминокислоты L-аргинина в составе белков сои, арахиса, грецких орехов, рыбы и злаков, суточное потребление современным человеком этой аминокислоты при «западном» типе питания составляет от 3 до 6 г [44]. При этом лишь незначительное количество L-аргинина после пассажа через печень используется для NO-синтазной реакции. Важно, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы доступность L-аргинина в качестве субстрата для NO-синтазы снижена, во-первых, из-за повышения активности L-аргиназы, и, во-вторых, из-за накопления эндогенного инги-

битора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [13,17]. Последний, особенно в условиях дефицита кофактора NO-синтазной реакции тетрагидробиптерина, способствует преимущественному образованию в ходе этой реакции не оксида азота, а супероксидного радикала, что приводит к развитию «окислительного» стресса и обусловленной им дисфункции эндотелия. Поэтому как внутрисосудистое введение L-аргинина, так и увеличение потребления этой аминокислоты с продуктами питания способно эффективно предупреждать или корректировать дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов, особенно на ранних стадиях развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анализ результатов 11 рандомизированных исследований показал выраженный гипотензивный эффект L-аргинина: при его введении в организм в дозе 4-24 г/сут. систолическое АД (САД) снижается в среднем на 5,39 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) – в среднем на 2,66 мм рт. ст. [10]. Эффекты, вызываемые L-аргинином, можно условно разделить на две группы: (1) зависимые от действия NO и (2) не зависимые от действия оксида азота [30,33]. К первой группе эффектов L-аргинина относятся: расслабление сосудистых гладкомышечных клеток; подавление апоптоза эндотелиоцитов; стимуляция процессов неоангиогенеза; подавление продукции супероксидного радикала в сосудистой стенке; уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию; подавление агрегации тромбоцитов, а также уменьшение продукции эндотелина-1 (ЭТ-1). Эффекты L-аргинина, относящиеся ко второй группе, такие как: увеличение образования плазмينا и активация процессов фибринолиза, снижение образования тромбоксана В₂ и фибрина, подавление процессов взаимодействия тромбоцитов с фибрином, уменьшение вязкости крови, снижение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также повышение чувствительности периферических органов и тканей к действию инсулина подавляют воспаление в сосудистой стенке и способствуют уменьшению вероятности тромбообразования. Однако, иногда введение в организм L-аргинина, особенно в высоких дозах, сопровождается неблагоприятными эффектами [1], что отчасти можно объяснить накоплением в этих условиях гомоцистеина с последующим развитием «окислительного» стресса [21]. Поэтому есть основания полагать, что увеличение потребления продуктов питания, содержащих L-аргинин, может использоваться для профилактики развития и коррекции дисфункции эндотелия без серьезных побочных эффектов.

Полифенолы и дисфункция эндотелия. Полифенолы – наиболее распространенная группа химических соединений растительного происхождения, являющихся важнейшими компонентами «функциональной пищи». Среди полифенолов наиболее многочисленна группа флавоноидов, которыми богаты чай, красное вино, шоколад, абрикото-

сы, вишни и яблоки [29]. Уникальность физико-химических свойств полифенолов заключается в их способности растворяться как в липидной, так и в водной фазах [35]. Это свойство полифенолов объясняет их способность к взаимодействию со структурными компонентами кавеол эндотелиоцитов кровеносных сосудов [28]. Полифенолы, освобождая эндотелиоцитарную NO-синтазу (эНОс) от связи с кавеолином-1, а также посредством изменения активности протеинкиназ, ассоциированных с NO-синтазой, способны повышать активность этого фермента [26]. Кроме того, посредством подавления активности НАДФН-оксидазы полифенолы способствуют уменьшению скорости инактивации оксида азота супероксидным радикалом. Наряду со снижением продукции ЭТ-1 и уменьшением активности АПФ под действием полифенолов, это может привести к снижению сосудистого тонуса при артериальной гипертензии. Немаловажно, что полифенолы обладают антиоксидантным действием и снижают скорость окисления ЛПНП, ЛПОНП, токоферола и каротиноидов; подавляют продукцию тромбосана A_2 в тромбоцитах и снижают экспрессию гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP $IIb/IIIa$, а также обладают способностью подавлять интенсивность воспаления [5, 18, 34, 37], в том числе и в сосудистой стенке, которое имеет место у пациентов с артериальной гипертензией. Противовоспалительное действие полифенолов комплексное, и заключается в: (1) подавлении активности фосфолипазы A_2 , циклооксигеназы и липоксигеназы с последующим уменьшением образования медиаторов воспаления – метаболитов арахидоновой кислоты; (2) предотвращении активации факторов транскрипции, мишенью для действия которых являются гены, кодирующие вещества, участвующие в развитии воспаления; (3) экспрессии гена NAG-1, активируемого нестероидными противовоспалительными препаратами, кодирующего одноименный белок со свойствами, подобным таковым противовоспалительных цитокинов семейства TФР- β ; (4) уменьшении образования конечных продуктов гликозилирования и/или повышении синтеза растворимых форм рецепторов для них [2,3,47]. Кроме того, некоторые полифенолы, в частности, ресвератрол, способны замедлять старение культуры эндотелиальных клеток путем повышения активности в них теломеразы и увеличивать количество клеток-предшественниц эндотелиоцитов [20, 43].

Предполагается, что в современных условиях при употреблении 5 порций овощей и фруктов в день человек получит в среднем не менее 500 мг полифенолов. Однако результаты имеющихся исследований показывают, что среднестатистические американцы в среднем получают всего 20-25 мг/сут. полифенолов [7]. Кстати, в последнее время получены интересные и убедительные данные о том, что овощи, главным образом листовые, и фрукты, содержащие нитраты в высо-

ких, но не превышающих допустимые нормы концентрациях, могут служить источником для образования эндогенного оксида азота путем, независимым от действия эНОс, даже при снижении ее активности на фоне артериальной гипертензии и накоплении ADMA [19, 27].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что адекватное потребление полифенолов сможет не только позитивно влиять на механизмы регуляции тонуса кровеносных сосудов, но и подавлять развитие воспаления в сосудистой стенке, что будет способствовать как улучшению течения артериальной гипертензии, так и замедлению скорости атерогенеза.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) и заболевания сердечно-сосудистой системы. Источником этих кислот являются растительные масла, и, главным образом – жиры, содержащиеся в морепродуктах. Из α -линоленовой кислоты растительного происхождения образуются эйкозапентановая (ЭПК) и докозагексановая кислоты (ДГК). Эти кислоты уже в готовом виде содержатся в жирных сортах холодноводных рыб. Впервые способность ω -3 ПНЖК снижать АД, благоприятно влиять на функциональную активность тромбоцитов, липидный спектр крови и уменьшать частоту развития аритмий были описаны у гренландских эскимосов. Недавно японские исследователи, сравнивая характер течения артериальной гипертензии и выраженность дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов у пациентов разных общин (земледельцев и рыболовов), обнаружили, что у последних, наряду с более низкими цифрами АД, концентрация ADMA в крови и соотношение толщины внутреннего и среднего слоев сонных артерий более низкие [45].

В экспериментах, выполненных на животных, а также при обследовании пациентов, страдающих как артериальной гипертензией, так и ишемической болезнью сердца установлено, что продолжительное (в течение нескольких недель или нескольких месяцев) введение в организм ω -3 ПНЖК способствует не только снижению повышенного артериального давления, но также повышению как базальной, так и стимулированной активности эНОс; улучшению выраженности эндотелийзависимого «индуцированного потоком» снижения тонуса кровеносных сосудов, подавлению активности локальной ренин-ангиотензиновой системы в сосудистой стенке, а также предотвращению «ремоделирования» целевых контактов между клетками сосудистой стенки [9, 11, 15, 22, 41, 42, 46]. Обращает на себя внимание и тот факт, что ω -3 ПНЖК и их метаболиты обладают выраженными противовоспалительными свойствами. Так, связываясь с Toll-like рецепторами макрофагов, они способны предотвращать активацию факторов транскрипции, играющих ключевую роль в развитии воспаления; подавлять активность фосфолипазы A_2 и конкурировать с арахидоновой

кислотой за связывание с циклооксигеназой и фосфолипазой; вызывать образование медиаторов воспаления с низкой провоспалительной или даже противовоспалительной активностью; изменять структуру кавеол и влиять на передачу внутриклеточных сигналов, а также изменять фенотипические свойства самых различных клеток. Кроме того, ω -3 ПНЖК стимулируют продукцию адипоцитами адипокинов с противовоспалительными свойствами [8]. Эти сведения создают теоретическую базу для обоснования использования ω -3 ПНЖК в схеме комплексной профилактики и лечения не только артериальной гипертензии, но и с целью замедления прогрессирования атерогенеза, скорость которого неизбежно ускоряется у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Таким пациентам рекомендуется употреблять, как минимум, 2 порции (~227 г) жирной морской рыбы (тунца, сардин, форели, семги, сельди, скумбрии) в неделю, что эквивалентно потреблению 450 мг ЭПК и ДГК [14].

Пищевые волокна, пребиотики, пробиотики и артериальная гипертензия. Установлено, что пищевые волокна стимулируют всасывание кальция из кишечника, что может способствовать снижению общего периферического сосудистого сопротивления, а, следовательно, и снижению артериального давления [39]. Кроме того, потребление пищевых волокон в достаточных количествах способствует уменьшению выраженности системного воспаления, что подтверждается снижением содержания в крови С-реактивного белка и некоторых провоспалительных цитокинов [23]. Эти данные, наряду с уменьшением содержания в крови атерогенных липопротеинов и повышением чувствительности периферических органов и тканей к инсулину, свидетельствуют о прямом воздействии пищевых волокон на ряд причин, приводящих к дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов. Известно, что многие пищевые волокна являются пребиотиками. Пребиотики – не перевариваемые олиго(сахариды), которые, избирательно ферментируясь, способны оказывать специфическое действие на состав и/или активность кишечной микрофлоры и позитивное действие на здоровье человека в целом [36]. Суточное потребление пищевых волокон должно составлять не менее 25-30 г, в то время как в современных условиях при «западном» стиле питания из-за употребления рафинированной пищи количество поступающих в организм пищевых волокон не превышает 9 г/сут. [23].

Вопросы использования пробиотиков в схеме комплексного лечения артериальной гипертензии пока мало изучены. Основное внимание исследователей привлекало изучение влияния ферментированных пробиотиками молочных продуктов на величину АД. Показано, что потребление лиофилизированного молока, ферментированного лактобактериями, в течение 4 недель у пациентов, страдающих арте-

риальной гипертензией (I ст.), способствовало снижению САД и ДАД в среднем на 11,2 и 6,5 мм рт. ст., соответственно [1]. Отчасти такое гипотензивное действие кисломолочных продуктов объясняется присутствием в их составе пептидов, обладающих способностью подавлять активность АПФ [24]. Однако имеются основания полагать, что пробиотики могут модулировать функциональную активность клеток иммунной системы и снижать выраженность системного воспаления низкой интенсивности [25], наблюдающегося при стойком и продолжительном повышении АД, а значит, способствовать устранению одной из причин дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов при этой форме патологии.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности важнейших компонентов «функциональной пищи» предотвращать развитие или уменьшать выраженность дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов при артериальной гипертензии, способствуя тем самым снижению артериального давления и замедлению прогрессирования осложнений этой формы патологии. Содержание важнейших компонентов «функциональной пищи» наиболее высоко в овощах, фруктах, цельных злаках, кисломолочных продуктах и морепродуктах. Вышеперечисленные продукты питания являются основными составными частями «средиземноморской» диеты и «диеты для предотвращения артериальной гипертензии» или «DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension» [6, 31].

Заключение. Для профилактики развития артериальной гипертензии и в схеме ее комплексного лечения необходимо рекомендовать пациентам различные сочетания «средиземноморской» диеты или «DASH», в качестве источников важнейших компонентов «функциональной пищи», которые способны предотвращать или корригировать дисфункцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов.

Литература

1. Aihara, K. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension / K. Aihara // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 257–265.
2. Beauchamp, G.K. Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil / G.K. Beauchamp // *Nature.* – 2005. – Vol. 437. – P. 45–46.
3. Bengmark, S. Advanced glycation and lipoxidation end products - amplifiers of inflammation: the role of food / S. Bengmark // *J. Parent. Enteral. Nutr.* – 2007. – Vol. 31. – P. 430–440.
4. Bóger, R.H. L-arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial and dangerous / R.H. Bóger // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 46–51.
5. Carluccio, M.A. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals /

- M.A. Carluccio, [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 622–629.
6. Chen, S.T. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial / S.T. Chen [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010. – Vol. 3. – P. 484–489.
 7. Chun, O.K. Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruits and vegetables in the American diet / O.K. Chun // *J. Sci. Food Agric.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1715–1724.
 8. de Roos, B. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease / B. de Roos, Y. Mavrommatis, I.A. Brouwer // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158. – P. 413–428.
 9. Dlugasova, K. Modulation of connexin-43 by ω -3 fatty acids in the aorta of old spontaneously hypertensive rats / K. Dlugasova // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 63–69.
 10. Dong, J.Y. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / J.Y. Dong, [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162. – P. 959–965.
 11. Fisher, R. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct rennin inhibitors improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension / R. Fisher [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51 (Pt 2). – P. 540–546.
 12. Flammer, A.J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular disease / A.J. Flammer, T.F. Lüscher // *Eur. J. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 140. – P. 1–9.
 13. Giannotti, G. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction / G. Giannotti, [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1389–1397.
 14. Harris, W.S. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids / W.S. Harris // *J. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. S50–S52.
 15. Harris, W.S. N-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in human / W.S. Harris [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65. – P. 459–464.
 16. Health Canada, 2000. Standards of evidence for evaluating foods with health claims. Fact sheet 1.
 17. Heffernan, K.S. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging / K.S. Heffernan [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 17–23.
 18. Herman, F. Dark chocolate improves endothelial and platelet function / F. Herman // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 119–120.
 19. Hord, N.G. Dietary nitrates, nitrites, and cardiovascular disease / Hord N.G. // *Curr. Ather. Rep.* – 2011. – Vol. 13. – P. 484–492.
 20. Huang, P.H. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability / P.H. Huang, [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 869–871.
 21. Jahangir, E. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism / E. Jahangir, [et al.] // *Vasc. Med.* – 2009. – Vol. 14. – P. 239–248.

22. Jayasooriya, A.P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces hypertension in TG/mRen-2/27 rats / A.P. Jayasooriya // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2008. – Vol. 78. – P. 67–72.
23. Lattimer, J.M. Effects of dietary fibers and its components on metabolic health / J.M. Lattimer, M.D. Haub // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 2. – P. 1266–1289.
24. Li, G. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects / G. Li [et al.] // *Nutr. Res*. – 2004. – Vol. 24. – P. 469–486.
25. Liong, M.T. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments / M.T. Liong // *Nutr. Rev.* – 2007. – Vol. 65. – P. 316–328.
26. Lorenz, M.A. constituent of green tea, epigallocatechin gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation / M. A. Lorenz, [et al.] // *Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 6190–6195.
27. Lundberg, J.O. NO-synthase independent NO generation in mammals / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396. – P. 39–45.
28. Majkova, Z. The role of caveolae in endothelial cell dysfunction with a focus on nutrition and environmental toxicants / Z. Majkova, M. Toborek, B. Henning // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 14, № 10. – P. 2359–2370.
29. Manach, C. Polyphenols: food sources and bioavailability / C. Manach // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 727–747.
30. McConell, G.K. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism / G.K. McConell // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 46–51.
31. McKeown, P.P. Symposium on “dietary management of disease”. Session 4. CVD, diabetes and cancer. Evidence for the use of the Mediterranean diet in patients with CHD / P.P. McKeown [et al.] // *Proc. Nutr.Soc.* – 2010. – Vol. 69. – P. 45–60.
32. Panza, J.A. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J.A. Panza [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 22–27.
33. Preli, R.B. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation / R.B. Preli, K.P. Klein, D.M. Herrington // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 162, № 1. – p. 1–15.
34. Ramprasath, V.R. Anti-atherogenic effects of resveratrol / V.R. Ramprasath, Jones P.J.H. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64. – P. 660–668.
35. Rice-Evanc, C.A. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids / C.A. Rice-Evanc, N.J. Miler, G. Paganga // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20. – P. 933–956.
36. Roberfroid, M. Prebiotics: the concept revisited / M. Roberfroid // *J. Nutrition*. – 2007. – Vol. 137. – P. 830S–837S.
37. Schewe, T. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper // T. Schewe, Y. Steffen, H. Sies // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 476. – P. 102–106.
38. Shantsila, A. Persistent macrovascular and microvascular dysfunction in patients with malignant hypertension / A. Shantsila [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 490–496.
39. Streppel, M.T. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / M.T. Streppel [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 150–156.

40. Swinbanks, D. Japan explores the boundary between food and medicine / D. Swinbanks, J. O'Brien // *Nature*. – 1993. – Vol. 364. – P. 180.
41. Tagawa, H. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with coronary artery disease / H. Tagawa [et al.] // *J. Cardiovas. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33. – p. 633–640.
42. Theobald, H.E. Low-dose docosahexaenoic acid lowers diastolic blood pressure in middle-aged men and women / H.E. Theobald [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 973–978.
43. Wang, X. Resveratrol-induced augmentation of telomerase activity delays senescence of endothelial progenitor cells / X. Wang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2011. – Vol. 124. – P. 4310–4315.
44. Wu, G. Arginine nutrition and cardiovascular function / G. Wu, C.J. Meininger // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 11. – P. 2626–2629.
45. Yano, Y. Regional differences in hypertensive cardiovascular remodeling between fishing and farming communities in Japan / Y. Yano [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 437–443.
46. Yin, K. Effect of fish oil feeding on blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats / K. Yin, Z.M. Chu, L.J. Beilin // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 235–239.
47. Yoon, J.H. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties / J.H. Yoon, S.J. Baek // *Yonsei Med. J.* – 2005. – Vol. 46. – P. 585–596.

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА ПРИ НАЧАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Гончар И.А.¹, Степанова Ю.И.², Бончковская Т.Ю.¹

¹*ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
Минск, Беларусь*

²*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Беларусь*

В основе ишемии при остром инфаркте головного мозга (ИГМ) находится сложный каскад взаимодействия свертывающей системы крови, эндотелия сосудистой стенки, нейронов и глиальных клеток мозга [1]. Под действием кислородного голодания происходит активация эндотелиальных клеток, стимуляция неоангиогенеза, направленного на увеличение доставки кислорода и питательных веществ в ишемизированную нервную ткань [2]. В опубликованных работах рассматриваются патогенетические механизмы регулирования ангиогенеза с участием сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [1–3], в то же время отсутствуют исследования, посвященные изучению экспрессии СЭФР при ИГМ в зависимости от выраженности атеросклеротического ремоделирования артерий мозга.

Цель исследования – определить уровень СЭФР при остром ИГМ в зависимости от выраженности атеросклеротического стенозирования брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 42 пациента с острым ИГМ, госпитализированных в первые 48 ч заболевания. Средний возраст обследованных – 70,3±9,7 г., мужчин было 22 (52,4%) чел. (таблица 1). Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев; средний возраст 56,0±6,2 г. Медиана оценки по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) исходно составила 5 баллов, медиана оценки по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на момент выписки – 3 балла. В 20 (47,6%) случаях очаг ИГМ локализовался в левом каротидном бассейне артерий (КБА), в 9 (21,4%) – в правом КБА, в 13 (31,0%) – в бассейне задней мозговой циркуляции. В соответствии с критериями TOAST, у 21 (50,0%) чел. причиной развития инсульта была макроангиопатия, у 7 (16,7%) – кардиоэмболия, у 8 (19,0%) – микроангиопатия, в 6 (14,3%) случаях диагностированы инсульты вследствие множественных (или других) причин.

По данным ультразвукового исследования пациенты с инсультом разделены на 2 группы: группа «Стеноз 30–49%» из 16 чел. с атеротромботическим стенозированием до 50% просвета магистральной артерии головы (МАГ) и группа «Субстеноз» из 26 чел. с начальным атеросклеротическим поражением церебральных артерий, не достигающим 30% просвета МАГ.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов с ИГМ

Характеристики	Всего (n=42)
Возраст, годы	70,3±9,7
Количество мужчин	22 (52,4%)
Артериальная гипертензия 3 ст.	11 (26,2%)
Сахарный диабет	10 (23,8%)
Мерцательная аритмия	15 (35,7%)
Сердечная недостаточность ≥ Н2а ст.	22 (52,4%)
Постинфарктный кардиосклероз	4 (9,5%)
Патология периферических артерий	6 (14,3%)
Курение	2 (4,8%)
Злоупотребление алкоголем	10 (23,8%)
Прогрессирующее клиническое течение ИГМ	10 (23,8%)
Гиперхолестеринемия	22 (52,4%)
Гипертриглицеридемия	15 (35,7%)

Примечание. Данные представлены в виде: n (%), среднее значение ± стандартное отклонение.

Кровь для определения уровня СЭФР забирали из локтевой вены с 8.00 до 8.30 ч утра в первые сутки госпитализации. Медиана времени от развития симптомов инсульта до взятия крови составила

23,5 ч. Иммуноферментный анализ концентрации СЭФР («BioТес», США) проводили с использованием реагентов «R&D Systems» (США). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ данных не выявил статистически значимых различий клинических характеристик пациентов двух основных групп, в связи с чем количественные данные пациентов групп «Стеноз 30–49%» и «Субстеноз» объединены в таблице 1.

Содержание СЭФР в обеих группах пациентов с ИГМ достоверно превышало уровень фактора роста в контрольной группе ($p < 0,0001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень васкулоэндотелиального фактора роста у участников исследования

Характеристика	Стеноз 30-49% (n=16)	Субстеноз (n=26)	Контроль (n=12)	p 2-3	p 2-4	p 3-4
ВЭФР, пг/мл	143,7 {127,7;158,3}	263,2 {230,9;360,5}	57,2 {45,9;67,69,3}	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание. Данные представлены в виде: медиана {Q1; Q3}.

В то же время обнаружена достоверная разница уровня СЭФР у пациентов с различной степенью атеротромботического стенозирования МАГ. Так, содержание СЭФР в группе «Субстеноз» достигало 306,2 пг/мл, а в группе «Стеноз 30–49%» – 143,8 пг/мл ($p < 0,0001$). Высокий уровень СЭФР в группе «Субстеноз» свидетельствует об активно протекающем процессе неоангиогенеза в атеромах церебральных артерий пациентов, у которых ИГМ развился вследствие атероартериальной эмболии с поверхности атеросклеротической бляшки. Более высокая концентрация фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИГМ при начальном стенозическом поражении магистральных артерий головы может быть обусловлена активным процессом атеросклеротического ремоделирования артерий.

Под действием СЭФР активируется пролиферация эндотелиоцитов, рост атеросклеротической бляшки, который завершается ремоделированием артерии, после чего вновь сформированный церебральный сосуд приобретает стабильное состояние [4]. Показано, что неоангиогенез определяется балансом между стимуляторами и ингибиторами роста сосудов: при низком уровне СЭФР рост новых микрососудов блокируется или протекает с низкой интенсивностью, при высоком - наблюдается активация неоангиогенеза [1, 2].

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало повышение уровня СЭФР при ИГМ на фоне субстенозического пора-

жения МАГ, свидетельствующее об активно протекающем процессе неоангиогенеза в атеромах церебральных артерий, что необходимо учитывать при проведении вторичной профилактики ИГМ с использованием антитромботических, антигипертензивных, сосудорегулирующих лекарственных средств.

Литература

1. Bogoslovsky T., Spatz M., Chaudhry A., Maric D., Luby M., Frank J., Warach S. Stromal-Derived Factor-1 α Correlates With Circulating Endothelial Progenitor Cells and With Acute Lesion Volume in Stroke Patients // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 618–625.
2. Hayashi T., Hayashi T., Noshita N., Sugawara T., Chan P.H. Temporal profile of angiogenesis and expression of related genes in the brain after ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2003. – Vol. 23 (2). – P. 166–180.
3. Slevin M., Krupinski J., Slowik A., Kumar P., Szczudlik A., Gaffney J. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 in serum of patients with acute ischemic stroke // Stroke. – 2000. – Vol. 31 (8). – P. 1863–1870.
4. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W., McManus B.M. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 1673–1690.

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА И СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Еремина Н.М., Хурса Р.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Оценка адаптационных возможностей организма все чаще рассматривается как один из важных критериев здоровья, так как современное понимание болезни включает в себя и представление о механизмах адаптации и компенсации [1]. Установленная в последние годы роль эндотелия сосудов как активного органа, определяет его огромное значение в поддержании гомеостаза, а дисфункция эндотелия лежит в основе патогенеза кардиоваскулярных заболеваний. В настоящее время отмечается существенное омоложение артериальной гипертензии (АГ), которая ранее считалась уделом лиц зрелого возраста. Поэтому с целью выявления группы риска развития АГ и ранней диагностики, особенно у молодых людей, чрезвычайно важно распознавать проблемы здоровья на этапе нарушения адаптации и сосудодвигательных свойств эндотелия, что делает возможным проведение целенаправленных профилактических мероприятий.

Цель исследования – комплексное изучение состояния адаптации и сосудодвигательной функции эндотелия у практически здоровых молодых людей для выявления ранних нарушений.

Материал и методы. В амбулаторных условиях обследовано 120 практически здоровых молодых людей (основная группа, №1) и 45 пациентов того же возрастного периода (до 35 лет) с впервые установленной АГ 1–2 степени (группа сравнения, №2). Средний возраст пациентов составил $24,7 \pm 0,3$ и $28,4 \pm 0,6$ лет соответственно. Скрининговая оценка иммунно-эндокринной составляющей адаптации проводилась по опроснику самооценки самочувствия и лейкоцитарной формуле общего анализа крови (метод Л.Х. Гаркави и соавт.) [2], нервно-психической адаптации – по многомерной шкале И.Н. Гурвича [3]. Состояние адаптации оценивалось качественно: отвечающее физиологической норме (ФН), напряжение механизмов адаптации (НА) или срыв адаптации (СА).

Вазомоторная функция (ВФ) эндотелия оценивалась по реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией методом импедансной кардиографии с использованием отечественного преобразователя с программным обеспечением «Импекард-М».

Результаты и их обсуждение. Результаты скрининга иммунно-эндокринного статуса и нервно-психической адаптации в группах сравнения приведены в таблице. Ожидается, что в группе гипертонзивных пациентов было больше лиц, имеющих отклонения в обеих составляющих адаптации, указывающие на худшее состояние здоровья у них, чем в группе №1. Особенно велика была доля лиц со срывом адаптации в нервно-психической составляющей (40,0%), что подчеркивает связь АГ с нарушениями в нервно-психической сфере. Однако и у практически здоровых молодых людей выявлены различные отклонения от оптимума адаптации, также наиболее выраженные в ее нервно-психической составляющей: у 9,2% по Л.Х. Гаркави, у 28,3% по И.Н. Гурвичу (табл.).

Таблица – Состояние адаптации в группах наблюдения, % (абс.)

Составляющие адаптации	Группа №1 (здоровые) (n=120)			Группа №2 (АГ) (n=45)		
	ФН	НА	СА	ФН	НА	СА
Иммунно-эндокринная (по Л.Х. Гаркави)	64,2% (77)*	26,7% (32)	9,2% (11)*	33,3% (15)	37,8% (17)	28,9% (13)
Нервно-психическая (по И.Н. Гурвичу)	39,2% (47)*	32,5% (39)	28,3% (34)	17,8% (8)	42,2% (19)	40,0% (18)

Примечание. *- $P < 0,05$ по сравнению с группой №2

Испытуемые обеих групп были разделены на 3 подгруппы: А – лица без нарушений адаптации по данным обоих методов, В – лица с нарушением адаптации по одному из них, С – лица с нарушением обеих составляющих адаптации. Среди здоровых не имели нарушений 32,5% (39 чел.); в группу В вошли 38,3% (46 чел.), в группу с явным

нарушением адаптации (С) – 29,2% (35 чел.). В группе №2 подгруппа А составила только 17,8% (8 чел.), подгруппа В – 15,6% (7 чел.), что достоверно меньше, чем в группе №1 ($P=0,01$); подгруппа С оказалась наиболее многочисленной – 66,7% (30 чел.), что достоверно больше, чем в группе практически здоровых ($P<0,001$). Таким образом, у большинства больных АГ имеются явные нарушения регуляторных механизмов, однако и среди молодых практически здоровых людей нередко латентные нарушения здоровья, судя по состоянию их адаптации.

Изучение ВФ сосудов при пробе с реактивной гиперемией показало, что в группе практически здоровых большинство (61,7% – 74 чел.) не имели нарушения ВФ эндотелия, умеренно выраженное нарушение ВФ было выявлено у 10,0% (12 чел.), выраженное и резко выраженное нарушения – у 21,7% (26 чел.) и 8 чел. (6,7%) соответственно. У пациентов с АГ не имели нарушения ВФ эндотелия только 15,6% (7 чел.), что высоко достоверно меньше, чем в группе здоровых ($P<0,001$). Умеренно выраженное нарушение ВФ в этой группе было у 20,0% (9 чел.), выраженное и резко выраженное нарушения имели большинство: 42,2% (19 чел.) и 22,2% (10 чел.) соответственно.

Таким образом, среди практически здоровых молодых людей у 38,3% лиц выявлены различные нарушения ВФ сосудов. При этом в подгруппе С (лица с нарушением адаптации по двум составляющим) нарушения ВФ сосудов были у 45,7% (16 чел.), тогда как в подгруппе А (без нарушения адаптации) доля таких лиц была меньшей – 33,3% (13 чел.). Хотя достоверных отличий между группами А и С не получено ($P>0,05$), но тенденция к ухудшению ВФ при ухудшении адаптации имеется. В контрольной группе пациентов с АГ, как в подгруппе А, так и в подгруппе С, нарушения ВФ сосудов имели по 87,5% испытуемых. Складывается впечатление, что ВФ сосудов при состоявшейся АГ не имеет прямой связи с адаптацией, хотя это вопрос, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Проведенные исследования позволили среди практически здоровых молодых людей выделить группу лиц с выраженными нарушениями адаптации, из которых половина имела и нарушения ВФ сосудов, что позволяет отнести их к категории людей, имеющих латентные нарушения здоровья и нуждающихся в углубленном обследовании и динамическом наблюдении.

Заключение.

1. У практически здоровых молодых людей нередко выявляются нарушения адаптационных систем организма: в разной степени у 35,8–60,9%, наиболее выраженные в нервно-психической составляющей адаптации.

2. Проведенное исследование выявило среди практически здоровых молодых людей 38,3% лиц с различными нарушениями вазомоторной функции сосудов.

3. Среди практически здоровых молодых людей с выраженными нарушениями адаптации (иммунно-эндокринной и нервно-психической составляющих в совокупности) доля лиц с нарушениями вазомоторной функции сосудов составила 45,7%, что является поводом для их углубленного обследования и дальнейшего динамического наблюдения.

4. Используемые методы скрининговой оценки адаптации и неинвазивный реовазографический метод исследования вазомоторной функции сосудов просты в исполнении, не требуют использования сложного оборудования и доступны для применения в амбулаторных условиях.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учеб. пособие. – Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656с.
3. Гурвич, И.Н. Социальная психология здоровья / И.Н. Гурвич. – СПб.: Питер, 1999. –348 с.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Журова О.Н.¹, Подпалов В.П.¹, Солодков А.П.²

*¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь,*

²УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», Беларусь

Исследования последних лет показали, что повышенная вариабельность АД (VarAD) является существенным фактором, отражающим неблагоприятное течение и прогноз у пациентов с АГ. Она ассоциируется с ранним развитием поражения органов мишеней и высокой частотой развития инсульта [1, 2].

Однако, до сих пор остается недостаточно изученной связь повышенной VarAD и развития дисфункции эндотелия как раннего доклинического признака поражения сосудов [3].

Цель исследования: оценить взаимосвязь изменения VarAD с нарушением вазодилатирующей функции эндотелия у лиц с артериальной гипертензией I степени.

Материал и методы. В соответствии с целью исследования обследовано 57 мужчин в возрасте 35-55 лет. Критериями включения в

основную группу АГ I степени были: повышение САД от 140 до 160 мм рт. ст. и/или ДАД от 90 до 100 мм рт.ст (n=36). Группа практически здоровых лиц была сформирована из полностью обследованных здоровых мужчин соответствующего возраста (n=21).

Различий между контрольной группой и группой АГ I степени по индексу массы тела ($27,9 \pm 0,15$; $29,4 \pm 0,16$ ($p_1 > 0,05$)) соответственно и курению ($0,1 \pm 0,02$; $0,2 \pm 0,01$ ($p_1 > 0,05$)) соответственно выявлено не было. Длительность заболевания у пациентов группы АГ I степени составила $3,4 \pm 0,4$ года.

Регистрация АД и ЧСС в течение суток проводилась аппаратом «ТМ2421» (Япония). ВарСАД и ВарДАД в дневное и ночное время рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения АД. ВарАД считалась нормальной: для САД - 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД - 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Пациентов относили к группе повышенной ВарАД при превышении хотя бы одного из четырех показателей выше верхней границы нормы [4]. В зависимости от значений ВарАД пациенты основной группы были разделены на две группы: I группу составили пациенты с нормальной ВарАД (n=24), II группу – с повышенной ВарАД (n=12). Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов предплечья осуществлялась методом импедансной веноокклюзионной плетизмографии с проведением пробы на реактивную гиперемия [5].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась при помощи статистических пакетов: Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0, SPSS 17.0.

Результаты и их обсуждение. По результатам СМАД в контрольной группе повышенная ВарАД выявлена у 4 человек (19,1%), среди пациентов с АГ I степени – 12 (33,3%). Из них у 68,5% повышение вариабельности АД регистрировалось в дневные часы, а у 18,7% – как в дневной, так и в ночной период суток, изолированного повышения ВарАД в ночной период времени не было.

Анализ данных СМАД показал отсутствие различий в средних показателях САД, ДАД, АД_{ср}, индексов нагрузки давлением (НИПСАД и НИПДАД) за все периоды наблюдения в группах АГ I степени с нормальной и повышенной ВарАД, которые были достоверно выше в сравнении с группой практически здоровых лиц. ЧСС_{сут} в группе АГ I степени была выше в сравнении с контрольной группой ($68,5 \pm 0,2$ уд/мин) и составляла $74,3 \pm 0,2$ уд/мин ($p < 0,05$). В группе пациентов с АГ I степени с повышенной ВарАД выявлено повышение ЧСС_{сут} ($78,3 \pm 0,5$ уд/мин), в сравнении с группой практически здоровых лиц ($68,5 \pm 0,2$ уд/мин $p < 0,05$), и тенденция к увеличению в сравнении с АГ I степени с нормальной ВарАД ($72,8 \pm 0,4$ уд/мин $p > 0,1$).

По данным СМАД выявлено увеличение лиц с недостаточным снижением САД и ДАД в ночные часы в группах АГ I с нормальной и повышенной ВарАД в сравнении с группой практически здоровых лиц. Так общее количество лиц с недостаточным снижением САД в ночные часы среди больных АГ I степени с нормальной и повышенной ВарАД (74,1%, $p < 0,05$ и 61,4%, $p < 0,05$ против 47,7% у группы практически здоровых лиц).

В контрольной группе нарушения ЭЗВД выявлено не было. У пациентов с АГ I степени нарушение ЭЗВД было выявлено у 17 (44,4%), которая была распределена следующим образом: у пациентов с АГ I степени с нормальной ВарАД у 9 (37,5%), АГ I степени с повышенной ВарАД у 8 (61,5%), ($p < 0,05$).

ЭЗВД сосудов предплечья в группе АГ I с повышенной ВарАД была достоверно ниже в сравнении с группой контроля ($19,0 \pm 1,21\%$ против $29,4 \pm 0,22\%$, $p < 0,05$ соответственно) и имела тенденцию к различиям в сравнении с группой АГ I степени с нормальной ВарАД ($19,0 \pm 1,21\%$ против $26,5 \pm 0,65\%$, $p < 0,1$ соответственно). Группа АГ I степени с нормальной ВарАД не имела различий в сравнении с группой практически здоровых лиц ($26,5 \pm 0,65\%$ против $29,4 \pm 0,22\%$, $p < 0,05$ соответственно).

По данным логистического регрессионного анализа не было выявлено достоверной связи повышения ВарАД у мужчин с АГ I степени с возрастом ($df=1$; χ^2 Вальда=0,237; $p > 0,05$), курением ($df=2$; χ^2 Вальда=0,675; $p > 0,05$) и индексом массы тела ($df=2$; χ^2 Вальда=0,720; $p > 0,05$), что можно объяснить, по-видимому, относительно узким возрастным диапазоном обследуемых, отсутствием различий в ИМТ, единичным числом курящих лиц и небольшим объемом выборки. Вместе с тем, в дальнейших расчетах поправка на возраст проводилась.

Наиболее значимыми параметрами, связанными с повышенной ВарАД у мужчин с АГ I степени по данным однофакторного анализа являлись: ЧСС_{сут} ($df=2$; χ^2 Вальда=5,94; $p < 0,01$) и нарушение ЭЗВД ($df=2$; χ^2 Вальда=5,07; $p < 0,02$). Достоверной связи со среднесуточными параметрами АД по данным СМАД выявлено не было.

Заключение. Повышение ВарАД ассоциирует с увеличением ЧСС_{сут} и нарушением ЭЗВД у пациентов мужского пола с АГ I степени. 2. Повышенная ВарАД у лиц мужского пола с АГ может рассматриваться как дополнительный фактор, усугубляющий повреждение сосудистой стенки.

Литература

1. Сиренко, Ю.Н. Значение суточного мониторинга артериального давления для диагностики и лечения артериальной гипертензии // Доктор. 2000;2:21–24.
2. Carati G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. /G.Carati., L.Ulian, C.Santuccini et al.// Hypertension. 1995; 13:27–34.

3. Eto M. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. / Eto M., Toba K., Akishita M. et al.// Hypertens Res 2003;26:991–998.
4. Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)./ G.Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al.// Eur. Heart J 2007;28:1462–1536.
5. Подпалов, В.П. Метод оценки вазомоторной функции эндотелия сосудов предплечья с использованием веноокклюзионной плетизмографии. Инструкция по применению/ В.П. Подпалов, О.Н. Журова// Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив. – метод. (офиц. изд.). – Минск: ГУ РНМБ, 2007. – Вып.8. – Т.1–7. – С.3–6.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ АГРЕГАЦИИ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ СУСПЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Козловский В.И., Дубас И.О.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Определено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) после перенесенной внегоспитальной пневмонии (ВП) отмечалось усугубление расстройств микроциркуляции, в частности, повышение агрегации клеточных элементов крови, а также частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Наиболее доступным и широко распространенным антиагрегантным препаратом для вторичной и первичной профилактики ССЗ и их осложнений в настоящее время остается аспирин. Однако показания для назначения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии не разработаны.

Цель – разработать дифференцированный подход к назначению кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (Полокарда) у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии с целью профилактики поражений сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. Обследовано 195 человек с АГ II степени и ВП (мужчин – 111(56,9%), женщин – 84 (43,1%), средний возраст – 57,2±10,2 лет).

Степень АГ определяли на основании классификации ВОЗ (1999). Риск развития инсульта или инфаркта миокарда устанавливался в соответствии со стратификацией риска ВОЗ (1999). Диагноз ВП устанавливался на основании данных клинического обследования [2].

Пациенты получали антибактериальную терапию из группы пенициллинов (тиментин 9,6 г/сут), цефалоспоринов (цефотаксим 3,0-6,0 г/сут, цефтриаксон 1–2 г/сут), макролидов (азитромицин 0,5 г/сут, кларитромицин 1 г/сут), фторхинолонов (ципрофлоксацин 0,8-1,6 г/сут, левофлоксацин 1 г/сут), аминогликозидов (амикацин 1,0–1,5 г/сут). Антигипертензивная терапия проводилась препаратами из группы ингибиторов АПФ (эналаприл 20-40 мг/сут, лизиноприл 10-20 мг/сутки), блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем 180 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сутки), диуретиков (гидрохлортиазид 25-50 мг/сут), β -адреноблокаторов (метопролол 25–100 мг/сут).

Адреналин-индуцированную агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) оценивали по методу Born G. (1962) с помощью агрегометра AP 2110 «СОЛАР». Исследование агрегации ЛТС проводили в 1, 10-15 сутки лечения в стационаре. Повторные исследования ежемесячно в течение 6 месяцев выполняли у 119 пациентов.

Оценка исходов и числа различных событий у пациентов с АГ II степени в течение 6 месяцев после ВП включала регистрацию количества гипертонических кризов (ГК), транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов, нестабильных стенокардий (НС), инфарктов миокарда (ИМ), пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализаций в кардиологическое отделение, обращений в поликлинику по поводу ССЗ.

Материал обработан с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ВП и АГ II степени средний уровень САД при поступлении в пульмонологическое отделение был $153,5 \pm 20,8$ мм рт.ст., ДАД – $92,3 \pm 11,1$ мм рт.ст., ЧСС – $87,7 \pm 12,6$ уд. в мин. К концу стационарного лечения наблюдалось статистически значимое снижение САД до $130,4 \pm 10,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД – до $80,7 \pm 4,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ЧСС – до $77,9 \pm 5,8$ уд. в мин. При выписке все пациенты отмечали улучшение самочувствия, рентгенологически исчезала инфильтрация легочной ткани. На фоне антигипертензивной терапии и стабильного снижения АД все пациенты отмечали ослабление или исчезновение клинических проявлений артериальной гипертензии.

Исходно степень и скорость агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии составили соответственно $35,7 \pm 11,3\%$ и $18,8 \pm 7,2\%/мин$. К 10-15 суткам обследования не отмечалось статистически значимого снижения степени и скорости агрегации ЛТС (соответственно $34,4 \pm 11,6\%$ и $18,9 \pm 7,2\%/мин$; $p > 0,05$).

У 119 пациентов с АГ II степени в постпневмоническом периоде в течение 6 месяцев ежемесячно производилось исследование агрега-

ции ЛТС. В результате выделено 3 типа изменений показателей агрегации ЛТС: 1 тип – снижение агрегации ЛТС (34 человека (28,6%)); 2 тип – отсутствие значимой динамики агрегации ЛТС в течение периода наблюдения (27 человек (22,7%)); 3 тип – нестабильность изменений агрегации ЛТС (58 человек (48,7%)).

Определены показатели, коррелирующие с отсутствием и нестабильностью агрегации ЛТС у пациентов с АГ II степени после ВП: возраст пациента ($r=0,55$; $p<0,05$), уровень мочевины ($r=0,28$; $p<0,05$), количество лейкоцитов ($r=0,21$; $p<0,05$) в 1 сутки лечения, СОЭ в 1 и 10-15 сутки лечения (соответственно $r=0,36$ и $r=0,4$; $p<0,05$), I и II функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA ($r=0,68$; $p<0,05$), наличие дыхательной недостаточности ($r=0,59$; $p<0,05$), длительность АГ ($r=0,5$; $p<0,05$), гипертрофия миокарда левого желудочка ($r=0,43$; $p<0,05$), адгезия лейкоцитов в 1 и 10-15 сутки лечения (соответственно $r=0,43$ и $r=0,51$; $p<0,05$), деформируемостью эритроцитов (ДЭ) в бестромбоцитарной плазме в 1 и 10-15 сутки лечения (соответственно $r=0,52$ и $r=0,56$; $p<0,05$), ДЭ в физиологическом растворе в 1 и 10-15 сутки лечения (соответственно $r=0,32$ и $r=0,33$; $p<0,05$).

С помощью логит-регрессионного анализа и выявленных факторов сформирована модель прогноза нестабильности и отсутствия динамики агрегации ЛТС у пациентов с АГ II степени в течение 6 месяцев после ВП.

$Y = 5,18 - 0,031 * \text{Возр.} - 0,021 * \text{СОЭ} - 0,11 * \text{Ст.агр.}_2 - 0,022 * \text{Ск.агр.}_2$ ($\chi^2 = 51,02$; $p<0,0001$), где Возр. – возраст пациента; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; Ст.агр.₂ – степень агрегации ЛТС на 10-15 сутки лечения в стационаре; Ск.агр.₂ – скорость агрегации ЛТС на 10-15 сутки лечения в стационаре.

Чувствительность прогноза составила - 81%, специфичность – 70%, прогностическая ценность положительного прогноза – 85%, прогностическая ценность отрицательного прогноза – 36,4%.

Оценка возможности повышения эффективности снижения агрегации ЛТС у пациентов с АГ II степени с нестабильностью или отсутствием изменений агрегации ЛТС после перенесенной ВП произведена у 43 человек.

С помощью предложенной модели прогноза у 13 пациентов был выявлен 1 тип изменения агрегации ЛТС (снижение агрегации ЛТС).

У 30 человек были выявлены 2 и 3 типы динамики агрегации ЛТС, из них 18 пациентам в дополнение к антигипертензивной терапии была назначена кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты (Полокард) в дозе 75 мг в сутки в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Эффективное снижение агрегации ЛТС (1 тип изменения агрегации ЛТС) в течение 12 месяцев наблюдения получено у 44,4% (8) пациентов. У 10 пациентов (55,6%) отмечалось сохра-

нение динамики показателей, соответствующей критериям 2 (4 человек) и 3 (6 человек) типов агрегации ЛТС (нестабильность или отсутствие изменений агрегации ЛТС).

12 пациентам с прогнозируемыми 2 и 3 типами агрегации ЛТС кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты (Полокард) в дополнение к антигипертензивной терапии не назначалась. Через 12 месяцев наблюдения у всех пациентов отмечалось сохранение нестабильности или отсутствия изменений агрегации ЛТС.

Заключение. Обоснована возможность снижения агрегации клеточных элементов с помощью кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (Полокарда) у пациентов с АГ II степени после перенесенной ВП.

Литература

1. Козловский, В.И. Агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и деформируемость эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии / В.И. Козловский, И.О. Дубас // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 54–61.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г. [и др.]. – Москва, 2010. – с. 106.

АССОЦИАЦИЯ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ, ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Козловский В.И., Селезнева О.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Беларусь

В настоящее время убедительно показано, что тромбоциты участвуют в целом ряде патологических процессов. Выброс значительного числа биологически активных веществ, таких как серотонин, гистамин, тромбоксан А₂, может обуславливать изменения не только сосудистого тонуса, но и тонуса бронхиального дерева [1]. Следует отметить, что и у пациентов с первичной активацией тромбоцитов, наблюдающейся при ряде заболеваний, можно ожидать значительное повышение тонуса бронхиального дерева – так называемый вторичный эффект. Ограничение проходимости бронхов отмечено уже при первой степени артериальной гипертензии (АГ) [2]. Повышение агрегационной активности тромбоцитов наблюдается также и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3].

Особое значение имеет сочетание АГ и ХОБЛ, при котором может происходить усиление расстройств агрегации клеточных элементов крови, усугубление сердечной недостаточности и существенное

нарушение бронхиальной проходимости. Исследование агрегации КЭК у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ позволит выделить группу пациентов, имеющими повышенную активацию тромбоцитов, ассоциированную с неблагоприятными исходами, а также разработать лечебную тактику, направленную на блокаду функции клеточных элементов крови.

Цель настоящего исследования – изучить выраженности агрегации КЭК у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ и определение взаимосвязи данного показателя с характером АГ и тяжестью ХОБЛ.

Материал и методы. Во время фестиваля «Славянский базар в Витебске» в июле 2009–2011 гг. методом случайного выбора проводили скрининговое обследование жителей города, включавшее сбор анамнеза по патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, жалоб на кашель, одышку, мокроту. У респондентов измерялось артериальное давление (АД), массу тела, рост, пиковую скорость выдоха (ПСВ). Обследовано 3889 человек: 1040 мужчин (26,7%) и 2849 женщин (73,3%) – от 15 до 91 лет. Средний возраст составил $47,7 \pm 15,0$ лет.

В стационаре г. Витебска обследовано 105 пациентов (35 мужчин и 66 женщин) с АГ II степени (1-я группа) и 39 пациентов (33 мужчины и 6 женщины) с сочетанием АГ II степени и ХОБЛ легкой степени (5 человек), средней (25), тяжелой степени (7) и крайне тяжелой степени (2) в период обострения (2-я группа). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $55,6 \pm 10,6$ лет, во 2-й – $64,9 \pm 9,2$ лет. В группе контроля было 30 практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин), возраст – $55,3 \pm 8,1$ лет.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, общий анализ мокроты, ЭКГ), спирометрия, АД, ПСВ. Пациенты с АГ получали антигипертензивные препараты, пациенты с сопутствующей ХОБЛ также получали ингаляционные бронхолитики, метилксантины, ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды, антибактериальную терапию (при инфекционном обострении ХОБЛ) и муколитики.

В 1–2 сутки от поступления в стационар и на 6–18 сутки у пациентов исследовалась адреналин-индуцированная агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) на агрегометре «СОЛАР» AP-2110. Определение числа циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проведено по J.Nladovec [4].

Полученные данные обрабатывались с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение. По результатам скрининговых акций в г. Витебске 1936 респондентов страдали АГ и 413 – хроническим бронхитом (ХБ). Среднее систолическое АД (САД) составило $142,9 \pm 20,9$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) – $87,9 \pm 12,0$ мм рт. ст. Частота ХБ у лиц с АГ (15,6%) была достоверно больше, чем у респон-

дентов с нормальным АД (5,4%), $p < 0,05$ по критерию Фишера. У респондентов с сочетанием АГ и ХБ достоверно чаще наблюдалось снижение ПСВ по данным пиклоуметрии (ПСВ менее 90% у 50,4% пациентов), чем у лиц, страдавших только АГ (у 32,9% респондентов) или ХБ (43,6%). У пациентов с сочетанием АГ и ХБ, получавших с гипотензивной целью неселективные β -блокаторы (в частности, анаприлин и атенолол) и диуретики, отмечено более выраженное снижение ПСВ% (таблица 1).

Таблица 1 – ПСВ% у лиц с АГ и ХБ, принимавших антигипертензивные средства различных фармакологических групп (при монотерапии)

Группы ЛС	Количество измерений ПСВ у пациентов с АГ	ПСВ%	Количество измерений ПСВ у пациентов с АГ и ХБ	ПСВ%
Ингибиторы АПФ	343	99,4 \pm 21,6	122	88,6 \pm 22,4
β -блокаторы:	94	96,5 \pm 18,3	43	89,7 \pm 25,6
анаприлин	19	96,8 \pm 16,8	3	71,7 \pm 40,4
атенолол	28	93,3 \pm 22,8	10	87,1 \pm 29,0
метопролол	33	96,0 \pm 15,3	27	91,9 \pm 24,4
бисопролол	15	102,4 \pm 19,4	7	103,0 \pm 12,6
Диуретики	7	88,0 \pm 29,5	11	79,2 \pm 19,7
гипотиазид	2	64,3 \pm 50,0	7	79,2 \pm 21,1
индапамид	5	97,4 \pm 17,0	4	79,2 \pm 20,2
Антагонисты кальция	17	98,2 \pm 20,0	29	88,3 \pm 27,9

При изучении взаимосвязи ПСВ, измеренной с помощью пикфлоуметрии, с пиковой объемной скоростью выдоха (ПОСвд) при спирометрии было обнаружено, что ПСВ% (% от должного) сильно коррелировала как с ПОСвд%, $r=0,87$, $p < 0,05$, так и с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), $r=0,81$, $p < 0,05$, ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), $r=0,81$, $p < 0,05$ и ОФВ₁/ЖЕЛ, $r=0,83$, $p < 0,05$.

У пациентов с АГ, находившихся на лечении в стационаре г. Витебска, среднее САД при поступлении составило 180,6 \pm 25,6 мм рт. ст., ДАД – 103,7 \pm 12,3 мм рт. ст.; у пациентов с АГ и ХОБЛ – 152,1 \pm 18,4 мм рт. ст. и 92,9 \pm 9,5 мм рт. ст. соответственно. Средняя ПСВ% составила в 1-й группе 95,6 \pm 18,4%; во 2-й группе – 43,2 \pm 28,3%.

По данным спирометрии у пациентов 2-й группы ФЖЕЛ% равнялась 70,5 \pm 22,2%, ОФВ₁% - 51,4 \pm 30,7%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 56,6 \pm 19,2, индекс Тиффно – 50,9 \pm 20,4, ПОСвд % - 51,1 \pm 27,3%; у пациентов 1-й группы – 96,0 \pm 15,6%, 97,5 \pm 13,4%, 86,5 \pm 0,7, 81,0 \pm 7,1, 98,0 \pm 22,6% соответственно.

У здоровых лиц САД – $125,6 \pm 7,1$ мм рт. ст., ДАД – $75,3 \pm 8,7$ мм рт. ст. Степень агрегации ЛТС – $12,1 \pm 3,7\%$, скорость агрегации – $6,5 \pm 4,1$ %/мин. В крови у здоровых обнаруживали 56 ± 15 ЦЭК/100 мкл.

В 1-2-е сутки от поступления у пациентов с АГ выявили следующие показатели агрегатограмм: количество тромбоцитов – $329,7 \pm 66,7 \times 10^9$ /л, степень агрегации – $10,1 \pm 10,4\%$, скорость агрегации – $7,0 \pm 4,6$ %/мин; на 6-15-е сутки лечения – $339,3 \pm 61,2 \times 10^9$ /л, $13,4 \pm 12,4\%$ и $9,4 \pm 7,6\%$ /мин соотв. У пациентов с АГ было 102 ± 38 ЦЭК/100 мкл, что достоверно больше, чем у здоровых.

У пациентов с АГ и ХОБЛ в 1-2-е сутки пребывания в стационаре количество тромбоцитов составило $340,0 \pm 73,8 \times 10^9$ /л, степень агрегации ЛТС – $7,4 \pm 7,9\%$, скорость агрегации – $6,5 \pm 6,4$ %/мин; на 7-18-е сутки лечения – $369,9 \pm 70,8 \times 10^9$ /л, $12,1 \pm 20,1\%$ и $9,7 \pm 9,9\%$ /мин соотв. Число ЦЭК было 145 ± 38 /100 мкл, достоверно больше, чем у здоровых и пациентов только с АГ.

Повышенную агрегацию ЛТС, в том числе спонтанную, имели $72,4\%$ пациента с АГ и $46,5\%$ – с сочетанием АГ и ХОБЛ.

При определении взаимосвязи степени и скорости агрегации ЛТС с клиническими данными выявлены достоверные корреляционные связи степени агрегации с уровнем ДАД ($r=0,45$, $p<0,05$), ФЖЕЛ% ($r=-0,76$, $p<0,05$), скорости агрегации ЛТС с уровнем ДАД ($r=0,52$, $p<0,05$), ПСВ% ($r=-0,77$, $p<0,05$), ПОСвыд% ($r=-0,77$, $p<0,05$), ФЖЕЛ% ($r=-0,76$, $p<0,05$) и ОФВ₁ ($r=-0,79$, $p<0,05$), причем эти ассоциации наблюдались во всех возрастных группах. У пациентов с АГ таких связей не выявили.

Убедительных связей агрегации ЛТС с проводимым лечением не обнаружено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение агрегации ЛТС является своеобразным феноменом, ассоциированным не только с повышением АД, но и бронхиальной обструкцией, что может быть одной из причин более частого выявления расстройств бронхиальной проходимости у лиц с артериальной гипертензией. С другой стороны активация КЭК у пациентов с ХОБЛ может быть одной из причин повреждения эндотелия и формирования АГ. Эти данные указывают на то, что феномен повышения агрегации КЭК является важным синдромом взаимного отягощения при этих двух патологических состояниях и требует обоснования новых подходов к лечебным мероприятиям.

Литература

1. Denjean, A. Bronchoconstriction induced by intratracheal administration of platelet-activating factor (PAF-acether) in baboons / A. Denjean [et al.] // Inflammation research. – 1981. – Vol. 11. – № 6–7. – P. 567–568.

2. Смакотина, С.А. Факторы, определяющие состояние респираторной системы при гипертонической болезни / С.А. Смакотина [и др.] // Тер. архив. – 2010. – № 9. – С. 41–44.
3. Палеев, Н.Р. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Палеев Н.Р., Карандашов В.И., Жомов В.А. // Клин. мед. – 2002. – № 6. – С. 25–27.
4. Hladovec J., Prerovsky I., Stanec V. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris // Klin. Wschr. – 1978. – V. 56. – № 20. – P. 1033–1036.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ

Надирашвили Т.Д.

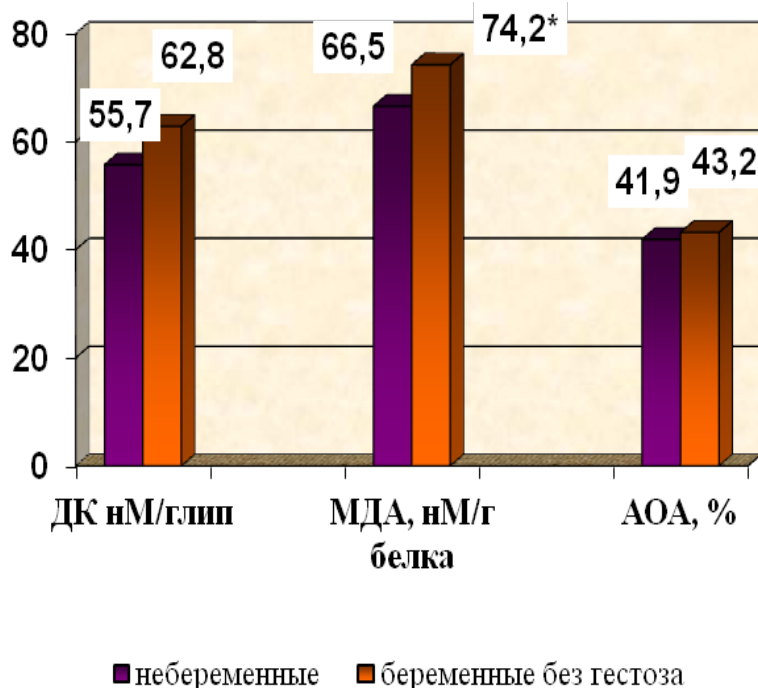
*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Рассматривая послеродовую артериальную гипертензию как следствие повреждения клеток эндотелия при гестозах, мы исходили из гипотезы, что одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1], приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами первых и к развитию оксидативного стресса.

Целью нашего исследования явилось изучение ПОЛ и АОО при различных клинических вариантах течения гестоза и возможность влияния их на эндотелий.

Материал и методы. Мы исследовали уровни ПОЛ и суммарную антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови у 72 беременных с гестозом (22 женщины с повышенным АД до беременности и верифицированным диагнозом ГБ в анамнезе, 20 беременных с нефропатией при нормальном АД и 24 беременных с нефропатией и стойким повышением АД), у 30 женщин с неосложненным гестозом течением беременности и у 15 небеременных, практически здоровых женщин сопоставимого возраста.

Накопление малонового диальдегида в крови (МДА) определяли по методу Стальной И.Д., Гаришвили Т.Г. в модификации Андреевой Л.И. и соавторов, определение диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови осуществляли методом Гаврилова В.Б. и соавторов, суммарную АОА плазмы крови определяли по методу Клебанова Г.И. и соавторов.



* - вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении уровня МДА у беременных без гестоза и небеременных женщин ($p < 0,05$)

Рис. 1 - Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у здоровых небеременных и беременных женщин

Результаты и их обсуждение. Как видно из представленных на рисунке 1 данных, у беременных женщин без гестоза по сравнению с небеременными женщинами имеет место повышение концентрации диеновых конъюгат на 12,8% (62,8 (49,5;87,6) нМ/г липидов и 55,7 (49,4;67,8) нМ/г липидов соответственно, $p=0,25$), малонового диальдегида – на 11,6% (74,2 (61,4;92,6) нМ/г белка и 66,5 (46,6;74,0) нМ/г белка соответственно, $p < 0,05$) и увеличение уровня суммарной АОА на 3,1% (43,2 (40,4;50,1)% и 41,9 (28,2;44,9)% соответственно, $p=0,13$).

Следовательно, при физиологической беременности процесс ПОЛ протекает на крайне низком уровне, что исключает накопление его конечных токсических продуктов (свободных радикалов жирных кислот, липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности организма. Возрастающее антиоксидантное потенциала плазмы крови, несомненно, имеет адаптивную природу и является основным фактором стабилизации оксидативного стресса.

Результаты определения уровня промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ, суммарной АОА плазмы крови у беременных без гестоза, с гестозом и его клиническими формами представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели оксидантного (ОС) и антиоксидантного (АОС) статуса при гестозе

Группа обследованных	ДК нмоль/г липдов	МДА нмоль/белка	Суммарная АОА %
Беременные без гестоза	62,8	74,2	43,2
Беременные с гестозом и АД	102,4*	109,3*	36,8*
Беременные с гестозом без АД	96,8*	81,6	40,3
Беременные с гестозом и АД до беременности	112,5*	109,6*	34,6*

* - статистически значимые отличия от показателей беременных беременных без гестоза ($p < 0,05$);

Данные, представленные в таблице 1 свидетельствуют о наличии статистически значимых отличий в показателях ПОЛ и АОА в группах женщин с неосложненным и осложненным гестозом течением беременности.

Установлено, что у беременных с гестозом без повышенного АД уровень ДК в плазме крови незначительно выше, МДА – не имеет достоверных отличий от показателей беременных без гестоза. Между тем, беременные с гестозом и фиксированным первым эпизодом повышения АД во время этой беременности, а также беременные женщины, у которых данная беременность и гестоз реализовались на фоне повышенно давления до беременности, имели достоверные отличия от таковых параметров у женщин без гестоза.

Следовательно, у пациенток с гестозом сопровождающимся повышением АД в отличие от пациенток без гестоза имеют место признаки активации ПОЛ и антиоксидантной недостаточности.

Как всегда, когда имеют место два разнонаправленных процесса, возникает вопрос: что является первичным звеном нарушений в липидном слое мембран – снижение концентрации антиоксидантов, способствующее активации ПОЛ, или первичное ускорение ПОЛ, на фоне которого отмечается снижение АОА. Очевидно, при гестозах имеет место второй вариант, поскольку на начальных этапах осложнения на фоне активации ПОЛ компенсаторно увеличивалась АОА плазмы крови. В последующем, по всей видимости, происходит истощение АОА и процесс пероксидации становится неуправляемым со всеми вытекающими последствиями.

Полученные нами данные подтверждают роль антиоксидантной недостаточности в патогенезе гестоза. Развивающийся оксидативный стресс (дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых), вызывает повреждение эндотелия, о чем свидетельствует

наличие сопряженности между показателями ПОЛ и уровнем нитратов/нитритов.

Известны данные о возможности влияния свободных радикалов на синтез NO, а также, принимая во внимание возможность непосредственного влияния активных форм кислорода на сосудистый тонус с индуцированием вазоконстрикторов, можно полагать, что активация ПОЛ и ограничение выделения NO могут быть механизмами нарушения сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости и развития гестоза.

Таким образом, связь между избыточной продукцией свободных радикалов и нарушением продукции эндотелием NO может стать основой для разработки перспективных подходов к лечению и предупреждению гестоза на основе нормализации функции эндотелия путем стимуляции синтеза NO или защиты NO от инактивации свободными радикалами.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПЕРЕНЕСШИХ ГЕСТОЗ ВО ВРЕМЯ ПОСЛЕДНЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Надирашвили Т.Д.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Многочисленные проблемы последствий гестоза по-прежнему остаются актуальными для современного акушерства. Большинство исследований направлено на изучение особенностей течения гестоза во время беременности, а также на выработку основных методов его лечения. Работ, касающихся изучения течения гестоза в послеродовом периоде, регресса его основных клинических симптомов после родов недостаточно [1, 2].

В современной литературе недостаточно работ, посвященных последствиям гестоза, причем вытекающие из них выводы крайне противоречивы [2]. Несмотря на противоречивость мнений, на основании обширных клинических исследований доказано, что гестоз в 2,5 раза увеличивал риск развития артериальной гипертензии после родов [3].

Цель исследования выявление повышенного артериального давления у женщин перенесших тяжелые формы гестоза в течение 5 лет после беременности методом суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

Материал и методы. Нами было обследована 71 женщина, у которых последняя беременность протекала с гестозом второй половины беременности. Средний возраст женщин составил $31,6 \pm 3,7$ года.

Средний срок обследования после родов составил $2,3 \pm 1,1$ год. Женщинам проводилось суточное мониторирование артериального давления приборами VPLab производства ООО «Петр Телегин», Россия. Регистрация АД проводилась с интервалами 20 мин в период бодрствования (с 7 до 23 ч) и 60 мин в период сна (с 23:01 до 6:59). Полученные данные оценивались с использованием следующих показателей: средние цифры систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за дневные (д), ночные (н) часы и сутки в целом (24); индексы времени (ИВ), вариабельность (Var.) для САД и ДАД за промежутки времени; степень ночного снижения (СНС); пульсовое АД (ПАД) среднее за 24 часа; среднединамическое давление за сутки (СДД). Женщины были разделены на две группы в 1 группу вошли женщины, у которых на суточном мониторинге были выявлены аномальные уровни артериального давления, во 2 группу вошли 43 женщины с нормальными уровнями артериального давления. В 1 группу вошли 25% женщин.

Результаты и их обсуждение. Данные СМАД представлены в таблице №1.

Таблица 1 – Артериальное давление у женщин перенесших гестоз второй половины беременности во время последней беременности, M+s

Показатель СМАД	Группы беременных		Р
	I (n=18)	II (n=43)	
САД(д), мм рт. ст.	123 ± 7	109 ± 4	0,001
ДАД(д), мм рт. ст.	72 ± 8	67 ± 1	0,03
VarСАД(д), мм рт. ст.	12 ± 2	10 ± 1	0,04
VarДАД(д), мм рт. ст.	11 ± 2	9 ± 1	0,01
САД(н), мм рт. ст.	102 ± 9	97 ± 4	0,08
САД(н), мм рт. ст.	65 ± 4	57 ± 2	0,001
VarСАД(н), мм рт. ст.	7 ± 1	8 ± 1	0,18
VarДАД(н), мм рт. ст.	7 ± 1	7 ± 1	0,39
СНССАД, %	10 ± 4	10 ± 2	0,35
СНСДАД, %	15 ± 5	4 ± 3	0,45
САД(24), мм рт. ст.	120 ± 6	106 ± 4	0,001
ДАД(24), мм рт. ст.	69 ± 8	65 ± 2	0,04
ПАД, мм рт. ст.	51 ± 2	41 ± 3	0,001
СДД, мм рт. ст.	84 ± 6	$76 \pm 2,35$	0,001

Установлено, что у женщин 1 группы САД(д) – 123 ± 7 мм рт. ст. и ДАД(д) – 72 ± 8 мм рт. ст., что статистически значимо больше чем у женщин второй группы САД(д) – 109 ± 4 мм рт. ст. и ДАД(д) – 67 ± 1

при $p < 0,001$ и $p < 0,03$ соответственно. Также выявлена повышенная вариабельность как САД(д), которое составило 12 ± 2 мм рт. ст., так и ДАД(д) – 11 ± 1 мм рт. ст. у женщин 1 группы, по сравнению с вариабельностью артериального давления у женщин 2 группы у которых САД(д) составило 10 ± 1 мм рт. ст. и ДАД(д) 9 ± 2 мм рт. ст. ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). При этом следует отметить, что средние уровни САД(н) статистически значимо не отличались между собой и составили 102 ± 9 мм рт. ст. и 97 ± 4 мм рт. ст. соответственно. Однако они достоверно превосходили уровни ДАД(н) и составили 65 ± 4 мм рт. ст. и 57 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вариабельность САД(н) и ДАД(н) были одинаковы как в 1 группе, так и во 2 группе обследованных женщин и составили соответственно 7 ± 1 мм рт. ст., 8 ± 1 мм рт. ст. и 7 ± 1 мм рт. ст. и 7 ± 2 мм рт. ст.

Также артериальное давление у женщин 1 и 2 групп не отличались по СНС артериального давления как систолического (10 ± 4 мм рт. ст. и 11 ± 2 мм рт. ст. соответственно), так и диастолического (15 ± 5 мм рт. ст. и 15 ± 3 мм рт. ст. соответственно). При анализе суточного САД и суточного ДАД установлено, что уровни САД(24) и уровни ДАД(24) у женщин 1 группы статистически значимо выше, чем у женщин 2 группы и составили 120 ± 6 мм рт. ст. и 69 ± 8 мм рт. ст. против 106 ± 4 мм рт. ст. и 65 ± 2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно). Также следует отметить увеличенное ПАД у женщин 1 группы по сравнению с женщинами 2 группы – 51 ± 2 мм рт. ст. и 41 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,001$). СДД у женщин 1 группы составило 84 ± 6 мм рт. ст., что выше чем у женщин 2 группы – 76 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Заключение. В течении первых двух лет у каждой 4 женщины перенесшей гестоз формируются гипертензивные состояния, которые не фиксируются как самой женщиной, так и медицинскими работниками.

У 25% женщин перенесших гестоз во время последней беременности устанавливаются повышенный уровень артериального давления как систолического – 120 ± 6 мм рт. ст. так и ДАД(д) – 69 ± 8 мм рт. ст.

Литература

1. Васильева, З.В. Отдаленные последствия и реабилитация женщин, перенесших тяжелые формы гестоза. / З.В. Васильева, А.В. Тягунова А. // Рос. мед. журн. – 2000. № 1. с. 24–26.
2. Савельева, Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, В.Н. Серов // Рос. Вест. Акуш. шпек. – 2001. – №3 (5). – С. 66–72.
3. Carleton H., Remote prognosis of pre-eclampsia in women 25 years old and younger. / H. Carleton, A.Forsythe, R. Flores // Am. J. Obstet. Gy- nec, – 1988. – V. 159, № 1. – P. 156–160.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Писаренко Е.А.¹, Степанова Ю.И.², Камышников В.С.²

¹УЗ «6-я городская клиническая больница г.Минска», Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Беларусь

Среди патологических состояний, на фоне которых развивается беременность, особое место занимает ожирение. Медико-социальное значение ожирения состоит в том, что оно создает предпосылки для развития гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сахарного диабета, бесплодия и других заболеваний. Гиперхолестеринемия, повышенные уровни липопротеинов низкой плотности, а также гипергомоцистеинемия, сопровождающие беременность при ожирении, представляют собой самостоятельные факторы риска развития эндотелиальной дисфункции и оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку, вызывая вазомоторные фетоплацентарные нарушения. Следовательно, уровень маркеров эндотелиальной дисфункции может отражать степень гемодинамических нарушений при плацентарной недостаточности. В современной литературе есть данные, подтверждающие влияние эндотелиальной дисфункции на течение гестозов [1,2] и практически отсутствуют данные, освещающие их роль в патогенезе фетоплацентарной недостаточности (ФПН) у беременных с нарушением жирового обмена.

Целью исследования явилось изучение роли гомоцистеина в патогенезе развития гемодинамических плацентарных нарушений у беременных с ожирением для разработки новых методов диагностики, профилактики и снижения риска репродуктивных потерь.

Материал и методы. Обследовано 75 женщин (средний возраст $28,4 \pm 1,2$ лет) в третьем триместре беременности на базе акушерского стационара 6-й ГКБ г. Минска за период 2010-2011 гг. Выделены следующие группы наблюдения в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и наличия ФПН:

1. Группа №1 контрольная – условно здоровые беременные (ИМТ < 25).

2. Группа №2 – беременные с нарушением жирового обмена (ИМТ > 30) без ФПН.

3. Группа № 3 – беременные с диагностированной ФПН (ИМТ < 25).

4. Группа № 4 – беременные, страдающие ожирением, у которых диагностирована ФПН (ИМТ > 30).

Диагноз хронической ФПН устанавливался на основании комплексного динамического обследования. Основными критериями для

постановки диагноза являлись: отставание роста плода по данным ультразвуковой фетометрии на 2 недели и более, снижение фето- и маточноплацентарного кровотока при доплерометрии, наличие признаков внутриутробного страдания плода при кардиотокографии (КТГ). Критериями исключения из исследования явились сахарный диабет 1 или 2 типа, эндокринное ожирение, инфекционный анамнез, многоплодная беременность.

В условиях акушерского стационара проведено клинко-лабораторное и инструментальное обследование беременных женщин (по протоколу исследования): выполнялись биохимический анализ крови, коагулограмма, КТГ плода, ультразвуковая фетометрия, плацентометрия, доплерометрическое исследование.

Определение гомоцистеина проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе "Architect 8000" (США) с использованием иммунотурбидиметрического метода и реагентов «R&D Systems». Расчет ИМТ проводился по формуле Кетле (масса тела в кг/(рост в м)²).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую и стандартное отклонение ($M \pm SD$), так как полученные данные характеризовались нормальным распределением. Анализ статистически значимых зависимостей осуществлен с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациенток контрольной группы средний уровень гомоцистеина составил $4,84 \pm 2,33$ мкмоль/л, что соответствует нормальным значениям. У беременных с нарушением жирового обмена без ФПН средний уровень гомоцистеина составил $10,43 \pm 8,21$ мкмоль/л, более высокие его значения отмечены у беременных с диагностированной плацентарной недостаточностью. Так, у беременных с нормальной массой тела и ФПН данный показатель составил $17,8 \pm 5,64$ мкмоль/л, у пациенток с ожирением и ФПН - $18,22 \pm 5,09$ мкмоль/л.

Анализ степени гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в различных группах наблюдения представлен в таблице.

Таблица – Анализ степени гипергомоцистеинемии (ГГЦ)

Степень вы- раженности ГГЦ	Уровень ГГЦ, мкмоль/л	1 группа (n=15) абс. %	2 груп- па (n=20) абс. %	3 груп- па (n=20) абс. %	4 группа (n=20) абс. %
Легкая	11,1-15	-	5 25	2 10	5 25
Средняя	15,1-20	-	2 10	4 20	6 30
Тяжелая	Выше 20,1	-	1 5	2 10	4 20

Полученные данные подтверждают, что гипергомоцистеинемия сопровождает течение беременности у женщин с нарушением жирового обмена, являясь одним из факторов эндотелиальной дисфункции, и следовательно, принимает непосредственное участие в патогенезе фетоплацентарных нарушений. Наиболее высокие уровни гомоцистеина отмечены у женщин с нарушением жирового обмена и диагностированной плацентарной недостаточностью. Коррекцию гипергомоцистеинемии проводили назначением антиагрегантов, антикоагулянтов (фрагмин) и витаминотерапией в зависимости от степени тяжести эндотелиоза.

Беременным с легкой ГГЦ назначались витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в составе поливитаминных комплексов, фолиевая кислота, антиагреганты (пентоксифиллин). Пациентки со средней степенью тяжести и тяжелой ГГЦ в комплексном лечении дополнительно получали фрагмин в дозировках 2500-5000 ЕД подкожно, витамины группы В парэнтерально. Контроль уровней гомоцистеина проводили через 10–12 дней лечения в стационаре. Средний уровень гомоцистеина у всех беременных с ГГЦ до лечения составлял $19,8 \pm 1,6$ мкмоль /л, после проводимой терапии составил $12,2 \pm 1,4$ мкмоль/л .

Гомоцистеин – это продукт превращения метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Избыток гомоцистеина, накапливающегося в организме, может обратно превращаться в метионин [3]. Поэтому необходимо отметить, что одним из факторов ГГЦ в организме является избыточное поступление метионина с пищей. Следовательно, назначение таблетированного метионина с профилактической целью без контроля уровня гомоцистеина в крови у беременных с ожирением не обосновано.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является одним из факторов, формирующим гемодинамические плацентарные нарушения, так как наиболее высокие уровни гомоцистеина определялись в группе беременных с ожирением и фетоплацентарной недостаточностью. Беременным с фетоплацентарной недостаточностью в протокол обследования необходимо ввести определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

Литература

1. Алимхадиева, М.А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе мать-плацента-плод и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово- плацентарного кровотока // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2009. – №5. – С. 2–12.
2. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика / Мозговая Е.В. и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. –32 с.
3. Кажешева А.З., Гузов И.И., Ефимов В.С. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – №4. – С.48–50.

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И АМЛОДИПИНОМ

Подпалов В.П.¹, Солодков А.П.², Журова О.Н.¹

*¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

²УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», Беларусь

Длительное неконтролируемое течение АГ приводит к поражению органов мишеней, в том числе и эндотелия сосудистой стенки [1]. Развитие дисфункции эндотелия, ремоделирования сосудов и дегенеративных изменений в их структуре приводит к снижению эффективности проводимой антигипертензивной терапии и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время разработка методов коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ) должна рассматриваться как одно из определяющих направлений в лечении пациентов с АГ [2]. Однако, несмотря на понимание важности данной проблемы и наличия большого количества современных эффективных антигипертензивных препаратов, коррекция ДЭ у пациентов с АГ представляет определенные трудности.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности использования комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом и амлодипином у пациентов с АГ II степени для коррекции функции эндотелия.

Материал и методы. В исследовании продолжительностью 3 месяца было включено 19 мужчин с АГ II степени с ДЭ, в возрасте от 35 до 65 лет. Из них 3 – ранее не лечилось, 16 – лечилось не регулярно. Контрольную группу лиц с нормальным АД составили 25 мужчин аналогичного возраста.

Пациентам, ранее получавшие антигипертензивную терапию, отменяли лекарственные препараты за 7–10 суток до назначения комбинированной терапии.

Всем обследуемым проводилось стандартное анкетирование по вопросникам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, антропометрические измерения, общеклиническое обследование, офисное измерение АД и ЧСС, электрокардиография [4].

Функциональное состояние эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) исследовали методом веноокклюзионной плетизмографии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией [3].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата «ТМ2421» (Япония) по общепринятой методике.

Больным АГ II степени с ДЭ назначалась комбинированная терапия: периндоприлом 2 мг и амлодипином 5 мг.

За время исследования больные наблюдались на 7, 28, 56 и 84 сутки. При каждом визите больным измеряли ЧСС и АД в состоянии покоя после 10 минутного отдыха. Исследования ЭЗВД проводились до и после 3-х месячной комбинированной терапии.

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакета программ EXSEL и STATISTIC 6.0.

Результаты и их обсуждение. Группа больных АГ II степени с ДЭ достоверно отличалась по возрасту и имела более высокий индекс Кетле, а также показатели клинического САД, ДАД в сравнении с группой контроля. ЭЗВД в этой группе была резко снижена. Достоверных различий по ЧСС в исследуемых группах выявлено не было.

Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Показатель	Контроль М± m	АГ II степени с ДЭ М± m	p
Возраст	44,7±0,3	53,5±0,2	p<0,05
ИК, кг/м ²	27,8±0,2	30,3±0,2	p<0,05
Курение, %	2	5	нд
САД клиническое, мм.рт.ст	122,0±0,33	168,0±0,78	p<0,01
ДАД клиническое, мм.рт.ст	80,5±0,24	104,0±0,38	p<0,01
ЧСС, уд/мин	73,9±0,32	74,5±0,62	нд
ЭЗВД, %	30,3±0,39	6,4±0,78	p<0,01

Проведение длительной терапии периндоприлом и амлодипином у больных АГ II степени с ДЭ привело к достоверному снижению как клинического так и среднесуточных показателей АД (таблица 2).

Целевые уровни АД были достигнуты у 78% (15) больных, у 16% (3) достигнуто снижение ДАД более 10% и у 6% (1) снижение ДАД составило менее 10% от исходного.

Таблица 2 – Сравнительная оценка среднесуточных гемодинамических параметров у больных АГ II степени с ДЭ до лечения и после лечения

Показатель	АГ II степени с ДЭ М± m		
	До лечения	После лечения	p
САД мм.рт.ст	154,2±0,5	139,2±0,3	p<0,01
ДАД мм.рт.ст	100,1±0,4	89,1±0,2	p<0,01
АД ср, мм.рт.ст	118,7±0,4	105±0,3	p<0,01
НИПС мм	24,9±0,7	7,7±0,3	p<0,01
НИПД мм	13,5±0,3	5,2±0,3	p<0,01
СНСС %	5,8±0,38	8,8±0,2	p<0,05
СНСД %	7,9±0,3	9,6±0,2	нд
ЧСС уд/мин	72,8±0,6	70,7±0,4	нд
ЭЗВД %	6,4±0,78	13,9±0,4	p<0,01

На фоне 3-х месячной комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином у пациентов с АГ II степени с ДЭ получено достоверное увеличение ЭЗВД сосудов предплечья с $6,4 \pm 0,7\%$ до $13,9 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$), но была ниже в сравнении с контрольной группой.

Восстановление дилататорного ответа сосудов на механические стимулы, а так же хороший гипотензивный эффект позволяет рекомендовать применение комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином для лечения больных АГ II степени с ДЭ.

Заключение. Комбинированная терапия больных АГ II степени с ДЭ периндоприлом и амлодипином достоверно нормализуют среднесуточные параметры АД (САД $p < 0,05$; ДАД $p < 0,05$; АДср. $p < 0,05$; НИПС $p < 0,05$; НИПД $p < 0,05$) и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов предплечья ($p < 0,05$).

Литература

1. Taddei S., Virdis A., Chiadoni I., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia*. Issue 59. 1999; 21(1):22-9.
2. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Edited by Murray Epstein and Hans R. Brunner. Hanley Belfus, INC Philadelphia. 2001:279-289.
3. Nigel B., Alison C., et al. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators. *Hypertension*. 1995;25:918-923.
4. Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G.Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // *Eur. Heart J* 2007;28:1462–1536.

РАЗДЕЛ V
ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**АКТИВНОСТЬ ЭФФЕРЕНТНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ
ПРОВОДНИКОВ В ВИСЦЕРАЛЬНЫХ НЕРВАХ
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИШЕМИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ,
ТОНКОЙ КИШКИ И МИОКАРДА**

Альфер И.Ю., Каравай Т.В., Чумак А.Г.

*ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь,
УО «Белорусский государственный университет», Минск, Беларусь*

Как постулировано в клинических публикациях, цереброваскулярная патология по-прежнему является ведущей причиной гибели и инвалидизации населения и, следовательно, представляет собой одну из ключевых медико-социальных проблем [1, 2]. С другой стороны, несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов сердечно-васкулярных заболеваний, среди причин внезапной сердечной смерти ишемическая болезнь составляет 75-80% случаев. Гипоксия сердечной мышечной ткани вследствие расстройства коронарного кровообращения приводит к ишемическим, некротическим и фиброзным изменениям миокарда, нарушениям в работе гуморальных систем и изменениям адренергических процессов, усилению перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов, накоплению активных форм кислорода и азота. Однако, аноксия и ишемия тканей является и мощным стимулом для симпатической нервной системы [2]. Среди фармакологических факторов, способных минимизировать последствия кислородного голодания тканей рассматриваются тормозные аминокислоты, такие как глицин [1].

Цель работы заключалась в определении эффектов введения глицина на процессы формирования симпатической эфферентной импульсации брыжеечных и брюшно-аортальных нервов в условиях моделирования кратковременной гипоксии головного, спинного мозга и ишемии миокарда или петли тонкой кишки.

Материал и методы. Работа выполнена на наркотизированных (500 мг/кг уретан и 30 мг/кг нембутал, в/б) белых крысах-самцах массой 180-250 г. в условиях острого опыта. Импульсацию висцеральных нервов (брыжеечных и брюшно-аортальных) регистрировали хлорсеребряными подвесными электродами. Для создания дефицита кровоснабжения головного мозга применяли классическую модель неполной глобальной ишемии, вызванной двухсторонней перевязкой общих

сонных артерий. Гипоксия тканей спинного мозга достигалась путем кратковременной окклюзии нисходящей части грудной аорты на уровне 9-10 грудных позвонков [4]. Ишемия тканей тонкого кишечника создавалась пережатием брыжеечной артерии. Состояние острой ишемии ткани миокарда достигалось путем окклюзии сосуда, питающего мышцу сердца, в течение часа. Во избежание гибели животного из-за открытого пневмоторакса, возникающего при открытии доступа к сердцу, осуществлялся перевод его на искусственное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции легких УИДЖ-1. Введение фармакологических препаратов крысам осуществлялось внутривенно и интратекально (под оболочки спинного мозга). Применена компьютеризированная электрофизиологическая установка и пакет прикладных компьютерных программ, разработанных в Институте физиологии НАН Беларуси.

Результаты и их обсуждение. В опытах установлено, что ишемия тканей кишки или миокарда закономерно приводила к усилению импульсации в брыжеечных или брюшно-аортальных нервах. Частота центробежных импульсов при остановке кровотока в бассейне брыжеечной артерии возрастала от $37,2 \pm 1,5$ имп/с до $63,2 \pm 3,5$ имп/с, что достоверно ($n=6$, $p<0,001$). Однако окклюзия указанного сосуда, проведенная на фоне уже развившейся кратковременной циркуляторной гипоксии головного мозга, вызванной пережатием сонных артерий, сопровождалась угнетением активности эфферентных проводников в брыжеечном нерве, от $42,8 \pm 2,1$ до $24,4 \pm 4,5$ имп/с. Состояние «ишемической арефлексии» сохранялось до 40 минуты после реоксигенации тканей тонкой кишки.

В другой экспериментальной серии получены данные, в соответствии с которыми транзиторная ишемия головного мозга и тонкого кишечника, вызванная через 5 мин после интратекальной инъекции глицина (200 мкг/0,1 мл), сопровождалась реверсией симпатингибирующего эффекта, установленного при окклюзии сонных артерий. Обнаружен рост частоты импульсации в брыжеечном нерве, обусловленный ишемией, который в условиях фармакологического воздействия достигал значений $54 \pm 3,5$ имп/с против $28,9 \pm 5,9$ имп/с, зарегистрированных без введения тормозной аминокислоты ($p<0,05$, $n=5$).

Таким образом, транзиторная кратковременная неполная циркуляторная гипоксия тканей головного мозга приводила к извращению рефлекторных эффектов, вызываемых ноцицептивным воздействием на кишку, а введение глицина в спинномозговой ликвор отменяло дисрегулирующее влияние кислородного голодания нервных центров.

Результативным по отношению к активности симпатических эфферентных волокон оказалось и внутривенное введение этого препарата. В специальной серии опытов на крысах было протестировано действие внутривенно введенного глицина в дозе 100 мг/кг в 0,5 мл

физиологического раствора на уровень тонической и вызванной активности в эфферентных волокнах нервов брюшного аортального сплетения. Было документировано снижение частоты тонической импульсации в эфферентных волокнах брюшно-аортального нерва от $30,1 \pm 0,3$ имп/с до $23,1 \pm 2,7$ имп/с ($p < 0,05$, $n=6$) в течении первых 10 мин после инъекции с последующим ее восстановлением до первоначального уровня.

У животных, не получавших глицин (контрольная серия), кратковременная 10-мин ишемия спинного мозга приводила к достоверному снижению частоты тонической импульсации эфферентных волокон в составе брюшно-аортальных нервов. Если в течение доокклюзионного периода она составляла 28 ± 1 имп/с, то при гипоксии тканей спинного мозга снизилась до $15,9 \pm 0,3$ имп/с ($p < 0,05$, $n=6$). Возобновление перфузии спинного мозга сопровождалось плавным восстановлением импульсной активности исследуемого нерва до уровня фона в течении 10–15 мин.

Ишемия миокарда, как и ишемия тканей кишки, также приводила к развитию симпатозбуджающей рефлекторной реакции. В результате проведенных исследований оказалось, что окклюзия сосуда, питающего мышцу сердца, вызывала трансформацию центробежной нервной активности в брюшно-аортальном нерве. Обнаружено нарастающее постепенное увеличение ее частоты от $31,1 \pm 0,3$ имп/с до $37,7 \pm 0,8$ имп/с. После возобновления кровотока в венечных сосудах наблюдалось восстановление исходного состояния.

Таким образом, в экспериментах обнаружена сходная ноцицептивная рефлекторная реакция, сопровождающая гипоксию и ишемию тканей разных органов – кишки и сердца, имеющая центральным звеном популяции нейронов в головном и спинном мозге. Такой вывод вытекает из того факта, что гипоксия этих отделов центральной нервной системы приводит к перестройке течения процессов, связанных с напряжением симпатического отдела автономной нервной системы.

Литература

1. Нечипуренко, Н.И. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты). Минск, Бизнес-софсет. – 2010. – 192 с.
2. Каравай Т.В., Чумак А.Г. NO-ергические процессы определяют сегментарное формирование симпатических рефлексов, вызванных ишемией кишки. // Новости медико-биологических наук (News of biomedical sciences). – Минск, 2009. – № 1–2. С. 44–48.
3. Acute Neuronal Injury. The Role of Excitotoxic Programmed Cell Death Mechanisms / Denson G. Fujikawa (Editor). Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2010.
4. Альфер И.Ю., Сагач В.Ф., Чумак А.Г. Характеристика способа формирования острой циркуляторной гипоксии спинного мозг крысы как модели ишемии его тканей // Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления: Мат. Международной научной конференции. Минск, 27–28 октября 2011 г. С. 106–109.

СУБМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ МОЗГА И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

*Арчакова Л.И., Новикова Л.Н., Новаковская С.А., Говоров М.И.
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь*

Сосудистое сплетение боковых желудочков мозга наряду с эпендимой других отделов центральной нервной системы принимает активное участие в секреции спинномозговой жидкости, процессах обмена и адсорбции различных балластных веществ. С помощью своих барьеров – гематоэнцефалического, гематоликворного, сосудистое сплетение регулирует постоянство внутренней среды мозга. Большую роль в этом выполняет эндотелий капилляров, составляющий основу всех гематических барьеров. Установлено, что сосудистое сплетение является относительно открытой зоной для многих циркулирующих в крови веществ. В связи с этим представляет интерес исследование субмикроскопической организации терминальных сосудов данной области мозга в плане выяснения механизмов, обеспечивающих гомеостаз при действии дестабилизирующих факторов (бактерии, их токсины, антигены другой природы), попадание которых в кровь нарушает постоянство внутренней среды и вызывает развитие общей воспалительной реакции.

Целью настоящего исследования являлось изучение субмикроскопической организации микроциркуляторного русла сосудистого сплетения боковых желудочков мозга и его изменений, развивающихся при действии бактериальных пирогенов.

Материал и методы. Объектом исследования служило сосудистое сплетение боковых желудочков головного мозга кроликов. Работа выполнена на 2 группах животных. I группу составляли контрольные (интактные) животные. II группа состояла из экспериментальных животных, получавших инъекции пирогенала, содержащего липополисахарид S. Турпу из расчета 5 МПД /1 кг.

В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Материал обрабатывали по общепринятой методике [1]. Срезы готовили на микротоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM 100 CX (Япония).

Результаты и их обсуждение. Микроциркуляторное русло сосудистого сплетения представлено капиллярами и венами, образованными плоскими вытянутыми эндотелиальными клетками. Локализованы они в рыхлой соединительной ткани вблизи базальных отделов эпендимных клеток либо среди танницитов, расположенных в основании сплетения. Характерной чертой капилляров сосудистого сплетения яв

ляется наличие в них фенестр, тем более многочисленных, чем ближе они соседствуют с эпендимой сплетения. Капилляры, локализованные у основания эпендимных клеток, относительно широки и формируются чрезвычайно тонкими выростами эндотелиальной цитоплазмы, толщина которых составляет 20–30 нм. Наблюдаемые фенестры перекрыты однослойными диафрагмами и ограничены базальной мембраной. Эндотелиоциты в капиллярах образуют между собой разной формы контакты закрытого типа либо в виде узких межклеточных щелей шириной 15–20 нм. Цитоплазма эндотелиоцитов, особенно в перинуклеарной зоне, заполнена массой пиноцитозных везикул, свидетельствующих об интенсивном обмене в этой области мозга [2, 3].

Электронно-микроскопический анализ взаимоотношений между микроциркуляторным руслом и подходящими к нему нервными волокнами демонстрирует ход нервных волокон и пучков в сосудистом сплетении и их тесную связь с прилежащими капиллярами. Полученные данные свидетельствуют о самостоятельной иннервации капиллярного русла. При этом могут иннервироваться как перicyты, так и непосредственно эндотелиальные клетки. Расстояние между нервными окончаниями и капилляров может колебаться от 100 до 20 нм.

Ультраструктурная организация нервных терминалей, оканчивающихся у эндотелия, позволяет судить об их химических свойствах. Наличие медиаторных пузырьков округлой формы малых размеров (30–50 нм) с электронно-плотными включениями свидетельствует об адренергической природе таких нервных окончаний, поскольку такого рода пузырьки являются структурными маркерами адренергических нервов. Напротив, варикозные окончания, содержащие лишь агранулярные сферические пузырьки, заставляют предполагать их холинергическую природу. Не исключаются при этом и окончания пептидергической природы.

Последующий электронно-микроскопический анализ выявил некоторые другие особенности организации микроциркуляторного русла сосудистого сплетения. Оказалось, что некоторые эндотелиоциты капилляров наряду с выростами, формирующими капиллярную трубку, могут иметь и другие отростки, образуемые базальной частью их цитоплазмы. Было установлено, что указанные отростки могут свободно проходить сквозь базальную мембрану капилляров, погружаться в подлежащую ткань и вступать в контакт с близлежащими клетками. Можно предположить, что эндотелиоциты с такими отростками выполняют в сосуде рецепторную функцию и передают определенную информацию из кровяного русла в мозг.

Дестабилизирующие факторы, приводящие к нарушению температурного гомеостаза, вызывают изменения в эндотелии. Уста-

новлено, что введение животным пирогенала, приводящее к повышению температуры тела на 1,5–2° С в течение 30–40 мин. и развитию системного воспаления, вызывает усиление пиноцитозной активности эндотелиальных клеток и прилежащих к ним перицитов. На люминальной поверхности эндотелия формируются многочисленные ворсинки, заполненные везикулами, часть которых слущивается, отторгается в просвет сосуда и уносится в кровоток. Наряду с повышением секреторной активности усиливаются и адгезивные свойства эндотелия. Все это сопровождается активацией циркулирующих в крови лимфоцитов и моноцитов, в результате чего в просвете капилляров удается наблюдать краевое состояние этих активированных клеток, а также взаимодействие между ними. В результате этих взаимодействий свойства капилляров меняются настолько, что они становятся проницаемыми для активированных клеток крови и часть из них мигрирует в подлежащее перикапиллярное пространство.

О повышении проницаемости капилляров сосудистого сплетения в условиях системного воспаления свидетельствует также серия экспериментов, в которой бактериальный пироген вводился в сосуды вместе с частицами туши, используемой в качестве маркера проницаемости. Результаты наблюдений указывают на миграцию туши через межэндотелиальные щели в подлежащую ткань мозга и ее распределение в межклеточном пространстве, а также в некоторых танцистах сплетения. Часть активированных лимфоцитов остается фиксированной к эндотелию в просвете капилляров и трансформируется в плазматические клетки, обеспечивающие иммунную защиту мозга при лихорадочных состояниях.

Заключение. На основании собственных и литературных данных полагаем, что наблюдаемые нами реактивные изменения микроциркуляторного русла сосудистого сплетения при системном воспалении обусловлены действием пептида интерлейкина I и других вторичных мессенжеров – простагландинов и циклических нуклеотидов, выделяющихся активированными клетками крови (лимфоцитами, моноцитами) под влиянием пирогенала и воздействующих на эндотелий.

Литература

1. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., 1976. – 72 с.
2. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М., 1975. – 456 с.
3. Bradbury M. The concept of a blood – brain barrier. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1979. – 382 p.

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

Бакшаева М.А., Петренёв Д.Р.

ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

Известно, что воздействие радиационного фактора связано с увеличением риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Точные механизмы патогенеза неизвестны, однако предполагается, что ключевую роль в этом процессе занимает дисфункция эндотелия сосудов [1]. В норме поддержание тонуса сосудов обеспечивается тонким балансом констрикторных и дилататорных механизмов [2]. Наиболее выраженные изменения в отдалённый период после воздействия радиационного фактора выявляются в NO-зависимых механизмах дилатации сосудов [3]. Однако, имеющиеся данные о механизмах развития этих нарушений являются неполными. В связи с этим, целью этой работы явилось изучение динамики уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови облученных животных на 3, 10 и 30 сутки после воздействия.

Материал и методы. Исследования выполнены в соответствии с международными нормами обращения с лабораторными животными на самцах и самках белых крыс (исходный генотип Вистар). Крыс подвергали внешнему острому облучению в дозе 1,0 Гр, 2,0 Гр и 6,5 Гр на установке ИГУР (источник γ -лучей ^{137}Cs , мощность дозы 4,6 мкГр/с). Уровень стабильных метаболитов оксида азота ($\text{NO}_3^- + \text{NO}_2^-$) в плазме крови оценивали по методу Метельской В.А. и др. [4]. Данные обрабатывали с применением общепринятых методов биологической статистики. Отличия от контроля считали значимыми при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что облучение самцов белых крыс (возраст 2 мес) в дозе 2 Гр вызывает статистически значимые изменения концентрации $\text{NO}_3^- + \text{NO}_2^-$ в плазме крови: повышение на 43% по сравнению с контролем на 3 сут после воздействия, снижение (35%) на 10 сут и повышение (41%) на 30 сут после воздействия, что соответствует сообщениям о повышении продукции NO в ранние сроки после воздействия ионизирующих излучений [5]. Возможно, колебания уровня NO в разные сроки после облучения обуславливают волнообразные изменения функциональных параметров сердечной деятельности и показателей общей гемодинамики после воздействия ионизирующих излучений по гипо- и гипертензивному типу [3].

Первичное увеличение уровня метаболитов NO может быть связано с воспалительными реакциями в тканях облученного организма

(3 сут). Далее наблюдается нормализация и даже подавление этого показателя к 10 сут. Однако причины данного эффекта неизвестны. Вероятно это следствие усиления экспрессии компонентов вазоконстрикторной регуляции и подавления активности эндотелиальных NO-зависимых систем вазодилатации по принципу обратной связи. Также это может быть результатом смещения метаболизма аргинина в сторону его утилизации L-аргиназой, так как усиление экспрессии этого фермента является защитной реакцией на повышенный уровень продукции активных форм азота в ранний пострadiaционный период.

Выше описанное снижение уровня метаболитов NO в крови на 10 сут после воздействия характерно для обоих полов и регистрируется в широком диапазоне поглощённых доз ионизирующего излучения. Так в исследованиях, выполненных на самках белых крыс (6–7 мес) было установлено, что на 10 сут после воздействия отмечается статистически значимое снижение на 23% по сравнению с контролем концентрации стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови крыс, подвергнутых облучению в дозе 2 Гр, но не в дозе 1 Гр. Дальнейшее увеличение дозы ионизирующего излучения приводило к аналогичным последствиям – близкая к сублетальной доза облучения (6,5 Гр) вызывала статистически значимое снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота на 50% по сравнению с контролем в плазме крови самцов крыс (6–7 мес).

Заключение. Радиационное воздействие на организм экспериментальных животных вызывает волнообразные изменения уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови облученных животных. Динамика этих колебаний по срокам соответствует основным стадиям развития общего стресс-адаптационного синдрома.

Установлено статистически значимое снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови экспериментальных животных на 10 сут после облучения в дозах выше 1 Гр. Предполагается, что подавление продукции NO эндотелием на 10 сут является компенсационным механизмом на усиление продукции NO в ранние пострadiaционные сроки (3 сут).

Выявленное увеличение уровня метаболитов NO в плазме крови экспериментальных животных в отдалённые сроки после облучения может объяснять установленные ранее [3] нарушения NO-зависимых механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Hildebrandt G. Non-cancer diseases and non-targeted effects. *Mutat Res*, 2010. 687(1–2): p. 73–77.
2. Brunner H. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on

- Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2005. 23(2): p. 233–46.
3. Суворова, Т.А. Роль оксида азота в пострадиационных изменениях сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов / Дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук Гомель, 2006.
 4. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2005. –N 6. – С.15–18.
 5. Shirazi A. et al. Radio-protective effects of melatonin against irradiation-induced oxidative damage in rat peripheral blood. *Phys Med*, 2011.

СТЕПЕНЬ ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, ОЦЕНКА ЕГО НО-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

*Бегер Т.А., Максимович Н.Е., Алексеевич В.Р.
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь*

Проблема сосудистых и, в первую очередь, ишемических заболеваний головного мозга остается приоритетной для медицины в связи с чрезвычайно широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, а также высокими показателями инвалидизации и смертности. Высокая чувствительность нервной ткани к нарушениям кровоснабжения и относительно легкая поражаемость ее сосудистой системы объясняет причину частых циркуляторных расстройств функций головного мозга [1]. Одной из основных причин острого нарушения мозгового кровообращения являются атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головного мозга, наиболее часто повреждаются сонные артерии [2].

В настоящее время хорошо изучен химический каскад, который развивается при любой степени ишемии в большей или меньшей степени. С ишемией связаны нарушения поступления кислорода и глюкозы. В результате происходит деполяризация клеточных мембран, выброс глутамата, активация NMDA-рецепторов, активация кальциевых каналов. Далее происходит увеличение внутриклеточного калия, активация ферментов, синтез оксида азота и образование свободных радикалов [3].

Однако независимо от причин и механизмов развития ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), одним из центральных звеньев их патогенеза является усиление активация гемостаза с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция. Установлена сопряженность процессов гемостатической активации с тяжестью клинического течения и стадией развития ишемического ЦВЗ.

Важнейшим пусковым моментом дизрегуляции гемостаза считают нарушение структуры и функции эндотелия. Эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами. Снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки может привести к усиленной адгезии тромбоцитов на эндотелии стенки сосудов, активации системы гемостаза и тромбозу [4].

При лечении ишемии мозга происходит борьба за восстановление функции этой зоны ишемической “полутени”, которая характеризуется отсутствием структурных повреждений, что возможно путем восстановления кровотока (реперфузии). Вслед за восстановлением кровотока, который может возникнуть как спонтанно, так и после медикаментозного или хирургического восстановления кровотока, возникает каскад патологических феноменов, связанный с реперфузией. После гипоксии поступающий кислород включается в процессы свободнорадикального окисления, что ведет к цитотоксическому повреждению [5]. Усугубляются мембранные повреждения, усиливается выход ионов калия из клеток и поступление в них ионов натрия и воды, увеличивается внутриклеточная концентрация ионов кальция. Еще больше нарастает энергодефицит в зоне постишемической реперфузии [6]. В результате оксидативного стресса достаточно быстро повреждаются нейроны и эндотелий.

В литературе встречается незначительное количество работ по комплексному исследованию функции эндотелия при ишемических и реперфузионных состояниях, а также по оценке взаимодействия эндотелия и системы гемостаза при ишемии-реперфузии мозга, что определило цели выполненной работы.

Цель исследования – изучить степень десквамации эндотелия, его NO-продуцирующую способность и состояние гемостаза при ишемии-реперфузии головного мозга крыс.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 18 лабораторных белых крысах-самцах, массой 200–260 г. В эксперименте воспроизводились неполная ишемия головного мозга и его реперфузионное повреждение. В ходе исследований животные были разделены на 3 группы, по 6 крыс в каждой группе. Первую группу составили ложнооперированные крысы (контроль), вторую – крысы с субтотальной тридцатиминутной ишемией головного мозга (ИГМ), третью – крысы с ишемией-реперфузией головного мозга (И-Р ГМ). У животных контрольной группы воспроизводилась наркотизация, кожный разрез и выделение артерий без последующей перевязки сосудов. Для создания модели неполной ишемии мозга производился кожный разрез, с обеих сторон выделялся сосудисто-нервный пучок и на общие сонные арте-

рии после их препаровки накладывалась лигатура на 30 минут. Для создания реперфузионной модели ишемического повреждения на обе общие сонные артерии на 30 минут накладывались клипсы, после чего кровотоки по общим сонным артериям восстанавливали, добиваясь реперфузии ранее ишемизированной ткани. Спустя 30 минут после восстановления кровотока катетеризировали общую сонную артерию и забирали кровь для исследований.

Степень десквамации эндотелия сосудов определяли по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). NO-продуцирующую способность эндотелия оценивали по концентрации стабильных метаболитов NO [NO_x] в плазме крови. Активность тромбоцитарного звена системы гемостаза оценивали по изменению агрегационной способности тромбоцитов на агрегометре Solar. Коагуляционный гемостаз оценивали с помощью тромбоэластографии.

Результаты и их обсуждение. При исследовании морфофункционального состояния эндотелиоцитов сосудистой стенки выявлено увеличение количества ЦЭК у крыс второй опытной группы в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, $p=0,004$. У крыс третьей опытной группы отмечается увеличение ЦЭК в 4,1 раза по сравнению с группой ложно оперированных крыс, $p=0,004$, и в 1,7 раз по сравнению с их количеством в группе ИГМ, $p=0,024$.

При исследовании [NO_x] в плазме крови было установлено увеличение показателя у крыс с ИГМ на 20,2% по сравнению с контрольной группой, $p=0,014$. В опытной группе с И-Р ГМ отмечалось существенное уменьшение [NO_x] в плазме крови (на 54%) по сравнению с [NO_x] в контроле, $p=0,0082$ и на 61,8% по сравнению с [NO_x] в группе с ИГМ, $p=0,0045$.

При изучении агрегационной способности тромбоцитов отмечалось увеличение степени агрегации тромбоцитов при субтотальной 30-минутной ишемии головного мозга в 2,6 раза, по сравнению с контрольной группой, $p=0,018$, а при ишемии-реперфузии головного мозга данный показатель увеличился в 3,2 раза, по сравнению с показателем в контроле, $p=0,004$.

При исследовании вторичного гемостаза отмечено уменьшение времени реакции (R) на 4,5% у крыс с ИГМ и на 13,5% у крыс с И-Р ГМ по сравнению с контрольной группой, $p<0,048$ и $p<0,02$ соответственно, время образования сгустка (k) у крыс с ИГМ и И-Р ГМ – на 12,2%, $p<0,037$ и $p<0,04$ соответственно, константа тотального свертывания крови (T) у крыс с ИГМ – на 13,2% $p<0,025$, и статистически значимо не изменилась у крыс с И-Р ГМ, максимальная амплитуда (МА) как у крыс с ИГМ, так и у крыс с И-Р ГМ уменьшилась на 15,8% и 33% соответственно, $p<0,02$ и $p<0,007$, у крыс с И-Р ГМ – на 17,92% МА по сравнению с МА при ИГМ, $p=0,015$.

Заключение. Выявлено, что субтотальная 30-минутная ишемия с последующей тридцатиминутной реперфузией головного мозга способствует развитию дисфункции эндотелия, а также способствует его десквамации. Отмечается нарушение параметров системы гемостаза – активировались проагрегантные и прокоагулянтные свойства крови. Очевидно, что не только ишемия-реперфузия является следствием нарушения гемостаза, возникающего тромбоза либо тромбоемболии мозговых сосудов, а и является причиной усугубление этих нарушений, способствуя тем самым возникновению порочных кругов в патогенезе реперфузионных повреждений. Поэтому назначение антиагрегантов и антикоагулянтов показано с целью профилактики развития порочного круга в патогенезе повреждений головного мозга, вызываемых его ишемией-реперфузией..

Литература

1. Петрова Т.Р. ГАМКергические средства и субстраты энергетического обмена в кардиологической практике. Фармакологическая коррекция постишемических цереброваскулярных нарушений // Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. – 1999. – С. 395–444.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. // Ишемия головного мозга. – 2001. – 328 с. – С. 8.
3. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Научно-практическая конференция “Лечение ишемии мозга”. – 2001. – С. 5–23.
4. Савченко А.А., Петрова М.М., Смертина Е.Г., Шимохина Н.Ю. Состояние системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у больных с осложненным течением гипертонической болезни // Клиническая медицина. – 2010. – № 3. – С. 31–35.
5. Чугунов А.В. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта / А.В. Чугунов, П.Р. Камчатнов, Н.А. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – №10. – С. 65–67.
6. Максимович Н.Е. // Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга – Гродно, 2004. – 168 с.

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОЧЕВИНЫ КРОВИ В ИЗМЕНЕНИЯХ АКТИВНОСТИ L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ И ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Висмонт А.Ф.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Известно, что мочевиная и аргиназа печени, которая является важным ферментом цикла мочевины [1], имеют важное значение в процессах образования монооксида азота (NO) и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [2]. Показана значимость аргиназы печени в процессах терморезистентности и акклимации животных к холоду [3, 4]. В то

же время, данные о значимости аргиназы печени и мочевины крови в терморегуляции при перегревании и лихорадке отсутствуют, хотя их участие в патогенезе этих состояний вполне закономерно.

Цель работы – выяснить значимость L-аргиназы печени и мочевины крови в изменениях активности L-аргинин-NO системы и формировании сосудистых терморегуляторных реакций при перегревании и бактериальной эндотоксинемии.

Материал и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных крысах и кроликах обоего пола. Перегревание животных проводили в суховоздушной термокамере (40–42°C). Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E. Coli (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривентрально в дозе 5 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. С целью выяснения значимости аргиназы печени и NO в регуляции температуры тела использовали L-аргинин моногидрохлорид (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия), ингибитор аргиназы N^ω-гидрокси-нор-L-аргинин (nor NOHA) фирмы VACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Для изучения влияния мочевины и L-аргинина на показатели терморегуляции проводилось введение кроликам внутривенно, а крысам внутривентрально раствора мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) или L-аргинина моногидрохлорида. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈. Уровень мочевины определяли колориметрически, а активность L-аргиназы в печени – спектрофотометрически (J. W. Geyer, D. Dabich, 1971). Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов (NO₃⁻/NO₂⁻) в плазме крови (H. Moshage и соавт., 1995). Ректальную температуру и температуру кожи у животных измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Все цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что перегревание крыс (n=10) и кроликов (n=7) приводит к повышению ректальной температуры на 1,6, 2,5 и 3,1°C (p<0,001) у крыс и на 0,8, 1,6 и 2,0°C (p<0,001) у кроликов через 15, 30 и 60 мин температурного воздействия, соответственно. Перегревание крыс приводило к снижению активности L-аргиназы печени, повышению уровня мочевины и L-аргинина в крови. Так, через 30 и 60 мин температурного воздействия, активность L-аргиназы печени у крыс (n=7) в опыте по сравнению с контролем, снижалась на 38,1% (p<0,05) и 43,4% (p<0,05), и составляла соответственно 4,3±0,28 и 4,0±0,35 мкмоль мочевины/г. сырой ткани.ч. Уровень мочевины и L-аргинина в плазме крови животных

(n=8), в условиях перегревания (60 мин), повышался на 16,1% (p<0,05) и 27,9% (p<0,02) и составлял $4,5 \pm 0,39$ мМоль/л и $156,5 \pm 17,71$ мМоль/л соответственно. Действие ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс (n=7), через 120 и 180 мин после инъекции, приводило к повышению активности аргиназы в печени на 53,1% и 39,2% и уровня мочевины в плазме крови на 26,0% и 30,7% соответственно.

Через 120 мин после введения экзопирогена имело место повышение в крови у крыс (n=7) уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 29,6% (p<0,05) и к снижению концентрации L-аргинина на 32,4% (p<0,02). Содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови у крыс, через 30 мин от начала перегревания, по сравнению с контролем возрастало на 27,8% (n=7, p<0,05), а к 60 мин воздействия возвращалось к исходному значению.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора L-аргиназы *nos*-NOHA (10 мг/кг), как и однократная внутрибрюшинная инъекция L-валина (100 мг/кг) достоверно не сказывались на ректальной температуре тела и приводили к снижению активности L-аргиназы печени на 71,2% (p<0,05, n=7) и 83,5% (p<0,05, n=8), а также уровня мочевины в крови на 50,3% (p<0,05, n=6) и 56,4% (p<0,05, n=7). Обнаружено, что у крыс, которым в течение 7 дней ежедневно внутрибрюшинно, а затем, за 30 мин до перегревания, вводили физ. раствор, воздействие внешнего тепла (40-42°C) в течении 60 мин приводило к повышению ректальной температуры на 2,5°C (p<0,001), которая достигала $40,5 \pm 0,41$ °C (n=8), а у животных в условиях действия *nos*-NOHA или L-валина температура возрастала с $38,3 \pm 0,12$ °C до $40,4 \pm 0,31$ °C (n=7) и с $38,2 \pm 0,32$ °C до $40,5 \pm 0,33$ °C (n=12) соответственно. У крыс, предварительно (за 30 мин до начала перегревания), получавших L-валин (100 мг/кг), имело место понижение, по сравнению с животными в контроле, концентрации мочевины в плазме крови на 28,9% (p<0,05, n=8) и повышение уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 50,0% (p<0,01, n=7).

В условиях действия в организме L-валина и угнетения аргиназы печени, инъекция ЛПС не приводила к снижению температуры кожи уха у кроликов или кожи основания хвоста у крыс и лихорадочная реакция у животных на действие бактериального эндотоксина не развивалась.

В опытах на крысах и кроликах выявлено, что введение в организм животных мочевины (300 мг/кг) препятствует развитию эндотоксиновой лихорадки, а инъекция препарата в кровоток лихорадящим кроликам, на высоте подъема температуры тела, приводит к значительному понижению температуры тела и ослаблению лихорадки.

Учитывая, что гидролитическое расщепление L-аргинина является последним этапом образования мочевины, нами было изучено влияние на температуру тела лихорадящих животных L-аргинина моногидрохлорида в дозе 50 мг/кг (дозе, не влияющей на температуру

тела интактных животных). Опыты показали, что введение в кровотоки L-аргинина в условиях действия в организме ЛПС, через 60 мин после инъекции, приводит к вазодилатации сосудов уха и ослаблению лихорадки. А так как L-аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [1], были основания полагать, что выявленные эффекты мочевины могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы, а соответственно уровня NO.

Заключение. Температура тела и формирование сосудистых терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов как при перегревании, так и действии в организме животных бактериального эндотоксина, зависят от активности L-аргиназы печени и уровня мочевины в крови. По-видимому, утечка L-аргинина в цикл мочевины и усиленное его использование в процессах мочевинообразования имеют важное значение в механизмах формирования сосудистых терморегуляторных реакций при перегревании и бактериальной эндотоксинемии, а уровень мочевины в крови, регулируя активность L-аргинин-NO системы и L-аргиназы печени, определяет их характер и выраженность.

Литература

1. Scibior D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D.Scibior, H. Czeczot // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2004. – Vol 58. – P. 321–332.
2. Durante W. Arginase: A critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F.K. Johnson, R.A. Johnson // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34, № 9. – P. 906–911.
3. Абдуллаев Р.А. Активность аргиназы мозга и печени при гипотермии / Р.А. Абдуллаев, Э.З. Эмирбеков // *Укр. биохим. журн.* – 1991. – Т. 63, № 2. – С. 108–111.
4. Шугалей В.С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В.С. Шугалей, Л.С. Козина // *Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова.* – 1977. – Т. 63, № 8. – С. 1199–1202.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ АОРТЫ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Владимирская¹ Т.Э., Швед И.А.¹, Криворот С.Г.¹, Арчакова Л.И.², Новаковская С.А.²

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

В настоящее время установлено, что дисфункция эндотелия – ведущий патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов [1]. В качестве наиболее важного повреждающего фактора сосудистого эндотелия выступает гиперхолестеринемия, при которой изменяется структура и нарушается барьерная функция эндотелия [2–4]. На клеточном уровне дисфункция эндотелия связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиальных клеток [5].

Апоптоз эндотелия представляет форму повреждения, в результате которого увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, повышается адгезия лейкоцитов, а также активируется система коагуляции и снижается выработка NO [6]. Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интиме и субэндотелиальном слое артерии запускается сложный патологический механизм формирования атеромы, все звенья которого до сих пор четко не выяснены. Остановка или замедление атерогенеза на доклинической стадии считается чрезвычайно перспективным в снижении смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью данного исследования явилось изучение ранних атерогенных повреждений эндотелия аорты и коронарных артерий на модели экспериментальной дислипидемии.

Материал и методы. Эксперименты проводили на нелинейных белых крысах линии стадного разведения с массой тела 300–350 г. Формировали две группы животных (n=14 в каждой группе), крысы опытной группы получали ежедневно холестерин 500 мг/кг и витамин Д2 10000 МЕ/кг, животные контрольной группы содержались на обычном рационе. Через 3 месяца после начала эксперимента животных (опытных и контрольных) выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации с соблюдением принципов биоэтики на фоне наркоза. С целью подтверждения модели дислипидемии проводилось измерение уровня липидного спектра в сыворотке крови крыс. Для морфологического исследования из фрагментов исследуемых участков (аорты и коронарные артерии) приготавливались микропрепараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином, на липиды. По общепринятой методике изготавливались микропрепараты для электронной микроскопии.

Результаты и их обсуждение. *Морфологические особенности стенки аорты крыс в опытной группе.* В микропрепаратах аорты крыс с дислипидемией отмечалась слабая или умеренно выраженная гиперплазия интимы практически по всей протяженности микропрепарата, очаговое формирование мелких бляшкоподобных структур на интимальной поверхности. Неинтима состояла из тонких, рыхло расположенных коллагеновых волокон, ЭК, жировых включений. Наблюдались скопления крупных клеток с эксцентрично расположенным ядром. Очагово визуализировалась адгезия элементов крови к внутренней стенке аорты, лизис отдельных гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов медиа. При окраске на липиды Суданом черным в участках гиперплазии интимы отмечались мелкие суданофильные гранулы в пенистых макрофагах.

Морфологические особенности клеток стенки коронарных артерий крыс в опытной группе. В микропрепаратах коронарных арте-

рий крыс с дислипидемией наблюдались набухшие ЭК, часто с вакуолизацией ядер и цитоплазмы. Визуализировались небольшие очаги формирования неоинтимы по всей площади среза. Отмечалась усиленная десквамация ЭК, скопления клеток с пенистой цитоплазмой и эксцентричным ядром во внутренней части меди и наружной части интимы. Часть гладкомышечных клеток меди имела вакуолизованную цитоплазму и ядро. Также наблюдалась повышенная миграция ГМК и фибробластов меди в субинтиму и интиму. В ГМК меди отчетливо визуализировались маргинация и конденсация хроматина. При окраске на липиды Суданом черным в цитоплазме клеток интимы наблюдались мелкие дисперсные капли жира.

Таким образом, через 3 месяца эксперимента отмечались выраженные микроскопические изменения в интимае и меди аорты и коронарных артерий экспериментальных животных. В аортах наблюдались очаговая гиперплазия интимы, формирование мелких бляшкоподобных утолщений интимы, содержащих липиды. В коронарных артериях изменения включали: усиленную десквамацию ЭК, набухание ЭК, вакуолизацию цитоплазмы отдельных ЭК, усиление миграции ГМК в интиму и субинтимальное пространство, небольшие очаги гиперплазии интимы. Отмечалась липидная инфильтрация интимы.

Результаты электронной микроскопии аорт и коронарных артерий экспериментальных животных. Для данной экспериментальной серии было характерно увеличение выявляемости в стенке аорты интимальных клеток в стадии гипертрофии и на разных стадиях апоптоза. Гипертрофия клеток интимы выражалась в увеличении объема цитоплазмы и количества содержащихся в ней органелл – митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулама, аппарата Гольджи, наличии крупного ядра. Деградация интимальных клеток начиналась с вакуолизации и разрушения их цитоплазмы. В некоторых клетках интимы происходило накопление крупных липидных отложений. Часть деградированных вакуолизованных клеток полностью разрушалась и на их месте в интимае стенки сосуда происходило разрастание соединительной ткани. Другая часть интимальных клеток подвергалась апоптотическим изменениям. В начальных стадиях апоптоза наблюдалась деформация ядра клеток с образованием лопастных выпячиваний кариоплазмы, уплотнение и краевое стояние хроматина. Причем в клетках интимы могли сочетаться два разрушительных процесса – апоптоз и деструкция. Конечные стадии апоптоза характеризовались полным разрушением клеток интимы с формированием плотных апоптотических телец и склерозом интимы. Часть ЭК коронарных артерий была также подвержена апоптотическим изменениям. Отмечалась деформация и уплотнение их ядер, вакуолизация

цитоплазмы и перикапиллярного пространства. Вокруг апоптотически измененных ЭК выявлялись крупные липидные отложения.

Заключение. Модель экспериментальной дислипидемии с использованием холестерина и витамина D2 вызывает выраженные атерогенные повреждения аорты и коронарных артерий, выявляемые морфологическими методами через 3 месяца использования диеты.

Данные электронно-микроскопических исследований иллюстрируют ультраструктурные основы стадии липоидоза и начальных признаков развивающегося атероматоза на фоне экспериментальной дислипидемии. Наблюдаемая деградация эндотелиоцитов на фоне холестериновой диеты протекает по механизму апоптоза.

Литература

1. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол. – 2005. – Т. 45, №12. – С.62–72.
2. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). – М., 2009. – 80 с.
3. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes. Further Evidence for the Existence of the “Vulnerable” Patient // Circulation. – 2004. – V. 110. – P. 1926–1932.
4. Климов А.Н., Никульчев Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб., 1995.
5. Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. – 2006. – Т. 120, №2. – С 47–55.
6. Jiawei Chen, Jawahar L. Mehta, Nezam Haider, et al. Role of Caspases in Ox-LDL-Induced Apoptotic Cascade in Human Coronary Artery Endothelial Cells // Circ. Res. – 2004. – V. 94. – P.370–376.

О ЗНАЧИМОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Глебов А.Н., Висмонт Ф.И.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и различных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы является токсинемия, выраженность которой во многом определяется функциональным состоянием печени [1, 2, 3].

В последние годы установлено, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в регуляции тонуса сосудов и температуры тела [4, 5]. Однако, исследования с целью выясне-

ния роли детоксикационной функции печени в механизмах терморегуляции малочисленны и находятся в стадии накопления фактов. Изучение роли функционального состояния печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии не было предметом специального исследования.

Целью работы было выяснение значимости функционального состояния печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии.

Материал и методы. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах (n=24) и кроликах (n=17) обоего пола. Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E.coli (Serotype 0111:B4, «Sigma», США), который вводили однократно крысам внутрибрюшинно в дозе 5 мкг/кг, кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением раствора четыреххлористого углерода (CCl₄), приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, в дозе 5,0 мл/кг для крыс и 2,0 мл/кг для кроликов.

О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС).

Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха и корня хвоста. У крыс и кроликов температуру кожи, как и ректальную (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам (n=12) ЛПС приводит к медленному нарастанию температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3°C (p<0,05) и 1,2°C (p<0,05) через 120 и 180 мин после инъекции экзопирогена и составляла 38,9±0,11°C и 38,8±0,12°C. Введение в кровоток ЛПС кроликам (n=9) приводило к быстрому и значительному повышению у животных ректальной температуры. Температура тела возрастала на 0,6°C (p<0,05), 1,3°C (p<0,05) и 1,6°C (p<0,05) через 30, 60 и 120 мин после введения бактериального эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась. Так, если в термонеutralных условиях (20–22°C) температура ушной раковины у кроликов (n=8) составляла 27–28°C, то через 30 мин от момента введения ЛПС отмечалась вазоконстрикция кожи уха и температура последнего понижалась более чем на 2°C (p<0,05).

В опытах на крысах и кроликах показано, что в условиях действия в организме бактериального эндотоксина, повышается активность детоксикационной функции печени. Установлено, что через 180 мин после введения ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс (n=12) повышается (на 17%, $p<0,05$) уровень СМ в крови. Токсичность плазмы крови в этих условиях достоверно не изменялась. ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) через 120 и 180 мин после внутривенного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) уменьшалась на 23,0% ($p<0,05$, n=12) и 25,2% ($p<0,05$, n=12) и составляла соответственно $22,0\pm 3,4$ и $20,0\pm 3,2$ мин. Длительность тиопенталового наркоза у кроликов (тиопентал натрия внутривенно 30 мг/кг) в условиях эндотоксической лихорадки (через 60 и 120 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) сокращалась на 18,1% ($p<0,05$, n=9) и 20,3% ($p<0,05$, n=8) и составляла $16,2\pm 1,75$ и $14,9\pm 1,27$ мин соответственно.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 , угнетаются процессы теплообмена, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия. Через 24 и 48 часов после однократного введения препарата ректальная температура у крыс снижалась на $1,2\pm 0,12^\circ C$ ($p<0,05$, n=12) и $1,7\pm 0,13^\circ C$ ($p<0,05$, n=10). У кроликов однократное введение в желудок масляного раствора CCl_4 , также как и у крыс, приводило к быстрому развитию стойкой и длительной гипотермии. Так, интрагастральное введение масляного раствора CCl_4 в дозе 2,0 мл/кг веса животного вызывало снижение ректальной температуры на $1,1\pm 0,11^\circ C$ ($p<0,05$, n=8) через 12 часов от момента введения CCl_4 . Через 24 часа после введения препарата она была понижена на $1,5\pm 0,12^\circ C$ ($p<0,05$). Длительность гипотермии составляла 4–5 суток.

В опытах на кроликах установлено, что однократное введение в желудок масляного раствора CCl_4 , также как и у крыс, приводит к вазодилатации и усилению теплоотдачи. Так через 12 и 24 часа после введения препарата температура уха повышалась на $2,3\pm 0,13^\circ C$ ($p<0,05$, n=8) и $3,4\pm 0,11^\circ C$ ($p<0,05$, n=8). Температура кожи корня хвоста у крыс через 12 и 24 часа после введения препарата повышалась с $20,5\pm 0,22^\circ C$ ($p<0,05$, n=12) до $23,8\pm 0,25^\circ C$ ($p<0,05$, n=12) и $23,0\pm 0,28^\circ C$ ($p<0,05$, n=12) соответственно.

В опытах на кроликах и крысах выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции одна и та же доза ЛПС может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывая гипотермию.

Таким образом, формирование сосудистых терморегуляторных реакций при действии бактериального эндотоксина у крыс и кроликов

зависит от функциональной активности печени, ее детоксикационной функции. Угнетение функциональной активности печени CCl_4 препятствует развитию сосудистых терморегуляторных реакций на действие ЛПС и устраняет эндотоксиновую лихорадку.

Литература

1. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени: Обзор / Д.Н. Маянский // Пат. физиология. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
2. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Бюл. exper. биол. и мед. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.
3. Висмонт, Ф.И. Роль эндотоксинемии в дизрегуляционной патологии / Ф.И. Висмонт // Здоровоохранение. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
4. Висмонт, Ф.И. Зависимость терморегуляции от состояния детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии / В сб.: Нейрогуморальные механизмы регуляции функции в норме и патологии / Отв. ред. В.Н. Гурин. – Минск: Бизнесофсет, 2007. – С. 54–58.
5. Sehic E. Blockade of Kupffer Cell Prevents the Febrile and Preoptic Prostaglandin E2 Responses to Intravenous Lipopolysaccharide in Guinea Pigs / E. Sehic [et. all] // Thermoregulation. Tenth International symposium on the pharmacology of thermoregulation. Ed. by C.M. Blatteis, N.Y. 1997. – P. 448–452.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИИ В КОРОНАРНОМ РУСЛЕ МЫШЕЙ С «НОКАУТИРОВАННЫМ» ГЕНОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ

Козловский В.И.¹, Зинчук В.В.¹, Хлопицкий С.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

²Ягеллонский университет г. Кракова, Польша

Реактивная гиперемия – это увеличение кровотока в органе, развивающееся после периода кратковременной ишемии. Физиологическое значение данного феномена – возвращение «кислородного долга», образовавшегося в процессе ишемии [6]. С другой стороны, пик реактивной гиперемии в коронарных сосудах после относительной длительных периодов окклюзии используется для оценки коронарного резерва, т.е. максимальной способности коронарных сосудов к вазодилатации [4]. Имеются данные о возможной роли эндотелиального NO в механизме реактивной гиперемии [1, 3, 5]. В то же время не исследовано влияние дисфункции эндотелия на реактивную гиперемию. Известно, что дисфункция эндотелия проявляется прежде всего нарушением функционирования эндотелиальной L-аргинин-NO системы. В связи с этим целью настоящего исследования явилось исследовать реактивную гиперемию у мышей с «нокаутированным» геном эндотелиальной NO-синтазы.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на контрольных мышцах линии C57BL/6J (eNOS+/+ мыши) и мышцах с «нокаутированным» геном эндотелиальной NO-синтазы (eNOS-/- мыши). Последние были получены на основе животных линии C57BL/6J в лаборатории Джексона (Бар-Харбор, США), они разводились и содержались в виварии медицинского центра Академии Наук Польши в Варшаве. Изучение реактивной гиперемии в коронарном русле eNOS+/+ и eNOS-/- мышцей проводилось на изолированном сердце, перфузируемом по методу Лангендорфа ретроградно через аорту под постоянным перфузионным давлением 100 мм рт. ст. раствором Кребса – Ханзеляйта [2]. Перфузионный раствор оксигенировался смесью 95% O₂ + 5% CO₂ при 37°C. Сердца стимулировались с постоянной частотой 400 импульсов в минуту двумя платиновыми электродами, введенными в правое предсердие. С помощью ультразвукового датчика измерялся коронарный поток (объем жидкости, протекавший в единицу времени).

Для получения реактивной гиперемии производили кратковременное прекращение перфузии сердца (на 5, 15 и 30 сек). Реактивная гиперемия оценивалась по двум показателям: максимальному коронарному потоку в период реактивной гиперемии (пику реактивной гиперемии) и объему реактивной гиперемии, т.е. объему жидкости, протекавшему через сердце в период реактивной гиперемии. В отдельной серии экспериментов производили оценку вклада NO в механизм реактивной гиперемии с использованием ингибитора NO-синтазы L-N^G-нитро-аргинин (L-NAME), который добавлялся в перфузионный раствор в концентрации 5·10⁻⁴ М. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика 6».

Результаты и их обсуждение. При сравнении показателей, характеризующих реактивную гиперемию в изолированных сердцах eNOS+/+ и eNOS-/- мышцей, было установлено, что пик реактивной гиперемии не отличался существенно в данных группах животных независимо от продолжительности окклюзии. В то же время объем реактивной гиперемии в сердце eNOS-/- мышцей по сравнению с eNOS+/+ мышцами был на 19,1% ниже при окклюзии 15 сек и на 31,0% ниже при окклюзии 30 сек.

Показано также, что в сердце eNOS+/+ мышцей ингибитор NO-синтазы L-NAME (5·10⁻⁴ М) уменьшал величину пика реактивной гиперемии на 34,2% после окклюзии продолжительностью 5 сек и на 22,0% после 15-секундной окклюзии. При более длительной окклюзии продолжительностью 30 сек ингибирование NO-синтазы не изменяло существенно пик реактивной гиперемии. Наряду с этим, как при кратковременной, так и при более длительной окклюзии L-NAME значи-

тельно уменьшал объём реактивной гиперемии в сравнении с контрольной величиной до применения L-NAME (на 28,4% при окклюзии 5 сек, на 23,4% при окклюзии 15 сек и на 27,1% при окклюзии 30 сек). В сердце eNOS-/- мышей L-NAME на 27,2% уменьшал пик реактивной гиперемии после окклюзии 5 сек, не оказывая существенного влияния на объём реактивной гиперемии после различных периодов окклюзии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пик реактивной гиперемии в изолированном сердце мыши частично зависит от NO при кратковременной окклюзии (5–15 сек). Эти данные согласуются с результатами, полученными на изолированном сердце морской свинки [3]. Тем не менее, у мышей с нарушением синтеза эндотелиального NO показатель пика реактивной гиперемии существенно не отличается от аналогичного показателя у контрольных животных. Это позволяет сделать вывод о том, что роль эндотелиального NO в регуляции данного параметра замещается другими компенсаторными механизмами. В частности, как свидетельствуют результаты экспериментов с L-NAME, для реактивной гиперемии после 5-секундной окклюзии таким компенсаторным механизмом может быть активация других изоформ NO-синтазы.

С другой стороны, вклад эндотелиального NO в объём реактивной гиперемии не компенсируется другими механизмами в сердце eNOS-/- мышей, поскольку объём реактивной гиперемии у данных животных существенно ниже в сравнении с контрольными eNOS+/+ мышами. Это говорит о том, что компенсаторные механизмы, включающиеся в коронарных сосудах при дефиците эндотелиального NO, не могут полностью восполнить регуляторную роль данного сосудорасширяющего фактора.

Таким образом, NO участвует в механизме реактивной гиперемии в изолированном сердце мыши как при кратковременной, так и при длительной окклюзии, оказывая влияние как на пик реактивной гиперемии (за исключением длительной окклюзии 30 сек), так и на объём реактивной гиперемии. При дефиците эндотелиального NO роль данного сосудорасширяющего фактора для амплитуды реактивной гиперемии замещается с помощью компенсаторных механизмов (в частности, активации других изоформ NO-синтазы), в то же время данные механизмы не компенсируют вклад NO в объём реактивной гиперемии.

Литература

1. Altman J.D., Kinn J., Duncker D.J., Bache R.J. Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in the dog // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 119–124.

2. Chlopicki S., Kozlovski V.I., Lorkowska B. et al. Compensation of endothelium-dependent responses in coronary circulation of eNOS-deficient mice // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 46. – P. 115–123.
3. Gryglewski R.J., Chlopicki S., Niezabitowski P. Endothelial control of coronary flow in perfused guinea pig heart // Basic Res. Cardiol. – 1995. – Vol. 90. – P. 119–124.
4. Olsson R.A. Myocardial reactive hyperemia // Circ. Res. – 1975. – Vol. 37. – P. 263–270.
5. Otomo J., Nozaki N., Tomoioko H. Roles of nitric oxide and adenosine in the regulation of coronary conductance in the basal state and during reactive hyperemia // Jpn. Circ. J. – 1997. – Vol. 61. – P. 441–449.
6. Sarazan R.D., Krauze G.F., Franklin D. et al. Effects of coronary occlusion duration on reactive hyperemia in conscious dogs and ponies // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 261. – P. 768–773.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОЙ МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ (ICAM-1) У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

*Криворот С.Г., Владимирская Т.Э., Швед И.А., Москалева Н.В.
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Беларусь*

Центральная научно-исследовательская лаборатория, Минск, Беларусь

На сегодняшний день предложены и реально рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие патогенез атеросклероза: липидная и гипотеза хронического повреждения эндотелия. Однако в настоящее время воспалительная теория атеросклероза как никогда привлекает внимание исследователей [1]. Воспалительные процессы играют существенную роль, как в формировании атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. По-видимому, воспаление и является той неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое столь разнообразными повреждающими воздействиями – факторами риска. Такой взгляд на патогенез атеросклероза объединяет предложенные выше популярные гипотезы. Установлено, что молекулы межклеточной (ICAM-1) адгезии принимают участие в атерогенезе, способствуя проникновению лейкоцитов в стенку сосудов и отложению липидов. Наибольшие перспективы связывают с использованием такого маркера воспаления, как растворимая молекула адгезии sICAM-1 [4, 5].

Целью данного исследования явилось изучение изменений показателей липидного обмена и концентрации sICAM-1 в сыворотке крыс в различные сроки эксперимента.

Материал и методы. Эксперименты проводили на нелинейных белых крысах, с массой тела 300–320 г, с соблюдением принципов биоэтики. Формировали две группы животных: опыт и контроль. Опытные группы животных в качестве пищи получали атерогенную диету (холестерин – 50 мг, 0,0625% масляный раствор витамина D₂ – 0,025 мг, жир свиной перетопленный при 60°C – 100 мг на 100г веса животного). Животные контрольной группы содержались в условиях стационарного вивария на полноценном стандартном рационе. По истечении 15, 90 и 180 суток эксперимента животных опытной и контрольной групп выводили из опыта путем мгновенной декапитации на фоне тиопенталового наркоза. Изучение изменений показателей липидного обмена в сыворотке крови экспериментальных животных проводили с помощью диагностических наборов (SPINREACT, Испания). Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови экспериментальных животных измерялась с помощью иммуноферментного анализа набором Quantikine Rat sICAM-1 (CD54) Immunoassay (R&D Systems, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Статистика версия 6.0. Достоверным считалось различие при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты биохимических исследований показали, что у крыс, получавших атерогенную диету в течение 15 суток в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) снижалось содержание ХС-ЛПВП, повышалась концентрация ХС-ЛПНП, Лп(а).

Через 90 суток эксперимента при исследовании биохимических показателей плазмы крови крыс было отмечено достоверное увеличение ($p < 0,05$) содержания ОХ, ХС-ЛПНП, Лп(а) по сравнению с контролем.

Через 180 суток эксперимента биохимические исследования показали, что у крыс на фоне атерогенной диеты наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение в сыворотке крови содержания ХС-ЛПВП, однако повышалась концентрация ОХ и ХС-ЛПНП.

При подсчете ИА наблюдалось достоверное увеличение по сравнению с контролем ($p < 0,05$) на всех сроках эксперимента (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели липидного обмена в сыворотке крови белых крыс

Группа (n=14)	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	Лп(а), мг/дц	ИА
	Ме [25-й; 75-й процентиль]					
Контроль (15 суток)	2,00 [1,73; 2,19]	0,69 [0,47; 0,95]	0,96 [0,75; 1,11]	0,68 [0,33; 1,05]	5,68 [5,36; 6,03]	0,89 [0,63; 1,68]
Опыт (15 суток)	2,07 [1,92; 2,21]	0,45 [0,37; 0,71]	0,49* [0,40; 0,58]	1,40* [0,85; 1,52]	9,43* [8,19; 10,49]	3,11* [2,51; 4,82]
Контроль (90 суток)	1,52 [1,19; 1,78]	0,87 [0,68; 1,17]	0,61 [0,51; 0,85]	0,40 [0,29; 0,60]	8,59 [8,01; 9,19]	1,34 [1,10; 1,55]
Опыт (90 суток)	2,90* [2,71; 3,23]	0,72 [0,38; 1,06]	0,65 [0,59; 0,73]	2,00* [1,61; 2,21]	10,45* [9,98; 11,36]	3,42* [3,23; 3,97]
Контроль (180 суток)	1,56 [1,48; 1,63]	0,75 [0,56; 0,89]	0,80 [0,78; 0,86]	0,48 [0,31; 0,59]	9,24 [8,37; 9,93]	0,96 [0,84; 1,11]
Опыт (180 суток)	3,70* [3,58; 4,03]	0,66 [0,51; 0,88]	0,59* [0,50; 0,73]	2,80* [2,69; 3,05]	7,48 [6,69; 9,97]	5,08* [4,23; 6,46]

Примечания: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Изучение sICAM-1 в сыворотке крови экспериментальных животных показало достоверное увеличение данного показателя ($p < 0,05$) по сравнению с контролем у животных, получавших атерогенную диету в течение 15 суток. Через 90 и 180 суток эксперимента было отмечено снижение sICAM-1, однако достоверные различия ($p < 0,05$) наблюдались только на 90 сутки приема атерогенной диеты (рисунок 1).

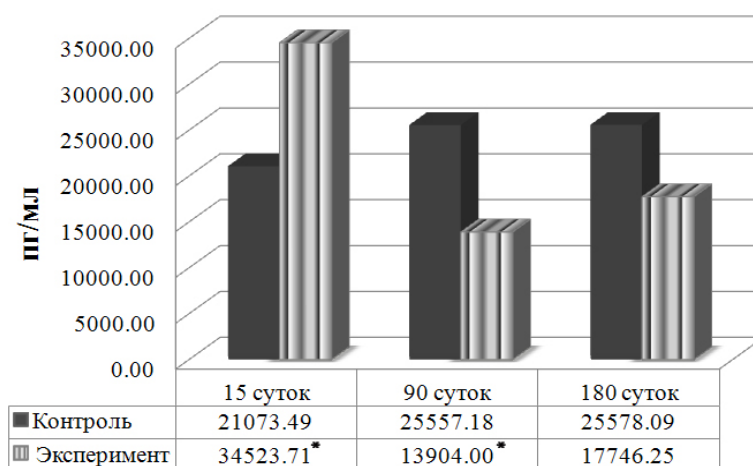


Рисунок 1. Концентрация растворимой ICAM-1 в сыворотке крови экспериментальных животных. *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Заключение. Исследования молекулы адгезии sICAM-1 свидетельствуют о возможности использования данного показателя в каче-

стве дополнительного маркера для оценки интенсивности воспаления в сосудистой стенке в ранние сроки экспериментальной дислипидемии у крыс.

Литература

1. Нагорнев, В.А., Восканьянц А.Н. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Цитокины и воспаление. – 2006. – №9. – С.66–74.
2. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 22–34.
3. Талаева, Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 45–52.
4. Galkina E., Ley K. Vascular Adhesion Molecules in Atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2007. – N 27. – P. 2292–2301.
5. Fotis L., Agrogiannis G., Vlachos I.S. et al. ICAM-1 and VCAM-1 at Early Stages of Atherosclerosis // in vivo. – 2012. – 26. – P. 243–250.

ВАЗОАКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ КРЫС ПРИ АППЛИКАЦИИ ЭНДОТОКСИНА *IN VITRO*

Кульчицкий П.Н.¹, Афонин В.Ю.², Шилов В.В.², Забело О.И.²

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

²ГНУ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

Эндотелиальные клетки, формирующие внутреннюю выстилку стенки кровеносных сосудов и непосредственно контактирующие с форменными элементами крови, выполняют важные гомеостатические функции, реагируя на различные химические и механические стимулы. Помимо того, что эндотелий является селективным барьером макромолекулярной проницаемости, одной из его функций является ремоделирование сосудов посредством продукции веществ, способствующих как росту, так и ингибированию кровеносных сосудов. Помимо этого эндотелий участвует в контроле процессов гемостаза и тромбоза (секреция про-, антикоагулянтов и фибринолитических агентов), вовлекается в развитие воспалительных реакций путем экспрессии хемотаксических и адгезивных молекул и высвобождения хемокинов и цитокинов. В настоящее время интенсивно изучаются механизмы участия эндотелия в процессах сокращения гладкомышечных клеток сосудов, в том числе и путем высвобождения вазоактивных субстанций (одними из лидеров в решении этой проблемы являются организаторы данного научного форума). Доказано, что эндотелиальная дисфункция приводит к патологическим состояниям, способствующим развитию локальных и системных сосудистых расстройств, ведущих к атеросклерозу, тромбозам и их осложнениям [1].

Существует множество гипотез, в которых предприняты попытки объяснения механизмов и причин возникновения дисфункций эндотелия. Одним из триггеров эндотелиальной дисфункции может являться эндотоксин. Этот липополисахарид, являющийся фрагментом мембраны грамотрицательных бактерий, играет чрезвычайно важную роль в живом организме. Эндотоксин активирует синтез провоспалительных и иных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли и ряда интерлейкинов (ИЛ-1бета, ИЛ-6), которые, инициируют каскад процессов в организме, затрагивающих в первую очередь эндотелий сосудов, форменные элементы крови и белки плазмы. Помимо этого, эндотоксин активирует механизм свертывания крови и систему фибринолиза, что сопровождается изменением кровотока и нарушением кровоснабжения тканей.

В естественных условиях миниатюрное количество эндотоксина проникает из кишечника в кровь благодаря процессу транслокации. Этот процесс эволюционно зафиксировался и необходим для поддержания оптимального тонуса иммунной системы и контроля гомеостаза. Фактически во всех стрессовых ситуациях, к примеру, при моделировании гипокинезии или микрогравитации этот процесс усиливается. Неконтролируемая интенсификация транслокации эндотоксина в кровеносное русло сопровождается активацией Toll Like-4 и CD-14 рецепторов на клетках эндотелия, форменных элементах крови, клетках печени, миокарда и т.д. [3, 4] с последующим развитием каскада системных процессов, одним из проявлений которого может являться дисфункция эндотелия. Целью работы была оценка вазоактивных реакций грудного отдела аорты после моделирования микрогравитации.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 10 крысах-самцах линии Вистар массой 300.0 ± 20.0 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха $21 \pm 1^\circ\text{C}$, 12-часовое искусственное освещение) при свободном доступе к воде и пище. Крыс первой группы ($n=5$) наблюдали в условиях свободного поведения. Животных второй группы ($n=5$) подвергали двухнедельному вертикальному вывешиванию за хвост [2]. С этой целью крысы были предварительно наркотизированы (кетамин-ксилазин-ацепромазин – 55,6-5,5-1,1 мг/кг, внутривентриально), хвост прошит подкожно в трех местах вне сосудистых зон хирургическими швами. В третьей группе было 5 крыс, которые содержались изолированно в отдельных клетках (социальный стресс).

Оценку влияния эндотоксина на кровеносные сосуды проводили на мультимиографе DMT-610M (Danish Myo Technology, Дания). Объектом исследования являлась грудная аорта крыс каждой группы.

Участки сосудов очищали от адвентициальной оболочки и нарезали на кольца диаметром 3–4 мм. Сосудистые кольца фиксировали в камерах миографа, заполненных раствором Кребса-Хенселейта, и выдерживали 30 мин при 37°C. Далее проводилась процедура старта такими агентами, как ацетилхолин и норадреналин, для анализа зависимых от функционального состояния эндотелия вазоактивных реакций. Затем приступали к собственно эксперименту. Были использованы концентрации липополисахарида *Escherichia coli* 10 мкг/мл и 100 мкг/мл.

Результаты и их обсуждение.

	Контроль	Социальный стресс	Вывешивание
ЛПС 10 мкг/мл	2.34	2.04	- 1.07
ЛПС 100 мкг/мл	1.73	3.24	нет

При аппликации эндотоксина в дозе 10 мкг/мл небольшая сократительная активность грудного отдела аорты крыс, наблюдавшаяся в условиях свободного поведения, практически не отличалась от таковой у крыс, находившихся в условиях социального стресса. Грудной отдел аорты, взятый у крыс после двухнедельного вывешивания, продемонстрировал легкую вазодилаторную активность. При аппликации эндотоксина в дозировке 100 мкг/мл зарегистрировано двукратное усиление вазоконстрикторной реакции, в сравнении с группой интактных крыс. Столь выраженный атипичный характер вазоактивных реакций грудного отдела аорты крыс, находившихся на протяжении двух недель в условиях социальной депривации или вывешивания, свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Chiu J.J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91, No1. P. 327–387.
2. Pogodina L.S., Shornikova M.V., Chentsov Yu.S. Adaptive responses of secretory cardiomyocytes of the right atrium during simulation of microgravity effects by long-term and repeated antiorthostatic tail suspension of rats // *Biology Bulletin.* 2004. Vol. 31, No1. P. 4–14.
3. Schrage W.G. Not a search in vein: novel stimulus for vascular dysfunction after simulated microgravity // *J. Appl. Physiol* 2008. Vol. 104, No5. P. 1257–1258.
4. Selkirk G.A., McLellan T.M., Wright H.E., Rhind S.G. Mild endotoxemia, NF-κB translocation, and cytokine increase during exertional heat stress in trained and untrained individuals // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 611–623.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА, ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ИХ СОЧЕТАНИЯ НА ВАЗОДИЛАТАТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЛЕЦ АОРТЫ КРЫС, ВЫЗВАННУЮ ВОЗРАСТАЮЩИМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ NS1619 В УСЛОВИЯХ УДАЛЕННОГО ЭНДОТЕЛИЯ

*Лазуко С.С., Солодков А.П.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

**УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», Беларусь*

Хроническое увеличение уровня глюкозы в крови и длительный эмоциональный стресс приводят к значительным нарушениям как системного, так и локального кровообращения. Важную роль в механизмах нарушения локального кровотока и тонуса сосудов сердца при этих состояниях может играть дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток, в частности, нарушение функций их калиевых каналов [1]. В последнее десятилетие проявляется большой интерес к изучению роли калиевых каналов в функционировании клеток и их участию в патогенетических механизмах заболеваний [3]. Особый интерес представляют активируемые кальцием калиевые каналы большой проводимости (ВК_{Ca}-каналы), расположенные в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и участвующие в регуляции сосудистого тонуса [4]. Нарушение экспрессии гена, кодирующего $\beta 1$ -субъединицу ВК_{Ca}-каналов, приводит к увеличению сосудистого тонуса и артериальной гипертензии [6]. Одной из причин нарушения тонуса сосудов при сахарном диабете является нарушение функциональной активности ВК_{Ca}-каналов [5]. Хроническое увеличение уровня глюкозы в крови сопровождается накоплением реактивных форм кислорода (окислительный стресс), что приводит к окислению цистеиновых остатков белков, входящих в состав ВК_{Ca}-калиевых каналов и нарушению гиперполяризации мембраны гладкомышечных клеток [2]. Организм, как правило, подвергается комбинированному воздействию различных факторов окружающей среды. В частности, люди с повышенным уровнем глюкозы в крови, занимая активную жизненную позицию, подвержены психоэмоциональным перегрузкам. Однако, вопрос о сочетанном воздействии гипергликемии и стресса не изучался.

В связи с этим целью исследования было изучить сочетанное влияние иммобилизационного стресса и гипергликемии на чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов крыс к активатору ВК_{Ca}-каналов NS1619.

Материал и методы. Влияние возрастающих концентраций активатора ВК_{Ca}-каналов NS1619 изучали на 24 денудированных изолиро-

ванных сегментах аорты крыс. Все животные были подразделены на группы: 1-ая – контрольная (n=6); 2-ая – группа животных перенесших стресс (n=6); в 3-ю группу вошли сегменты аорты животных с гипергликемией (n=6); 4-ую составили изолированные кольца животных перенесших стресс на фоне предварительной гипергликемии (n=6).

Длительный иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации крыс в положении на спине в течение 6 часов. Исследование животных проводили через 90 минут после окончания иммобилизации.

Для моделирования гипергликемии животным однократно внутривенно вводили стрептозоцин (Sigma, USA), разведенный в цитратном буфере pH 4,5 в дозе 60 мг/кг. Через 14 дней в эксперимент брали животных, с уровнем глюкозы в крови выше 20 ммоль/л.

Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0 и программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA).

Результаты и их обсуждение. В группе животных перенесших стресс, а также в группах животных с гипергликемией до и после перенесенного стресса в условиях удаленного эндотелия, исходное напряжение кольца аорты было одинаковым и составляло в среднем 1800 ± 154 мН. Под влиянием стандартной дозы фенилэфрина (10^{-6} М) прирост напряжения сегмента аорты крыс между группами не различался и составил в среднем 1350 ± 104 мН. Добавление в ванночку NS1619 (10^{-8} – 10^{-3} М) приводило к дозозависимому расслаблению кольца аорты. В группе животных перенесших стресс начальная релаксация кольца аорты наблюдалась при концентрации NS1619 в ванночке 10^{-5} М и составила 12% от исходного прироста напряжения, вызванного фенилэфрином, и не отличалась от контрольных показателей (в контроле релаксация кольца аорты наблюдалась также при концентрации в перфузионном растворе 10^{-5} М и составила 9%, $p > 0,05$). При концентрации в растворе NS1619 10^{-3} М максимальная дилатация составляла 43% (для сравнения в контрольной группе животных с удаленным эндотелием, 82%, $p < 0,05$). В группах животных с гипергликемией до и после перенесенного стресса чувствительность сегмента аорты к активатору кальцийактивируемых калиевых каналов проявлялась при концентрации 2×10^{-5} М и составила в среднем 10% дилаторной реакции. Максимальное расслабление кольца аорты в группе животных с гипергликемией фиксировали при концентрации NS1619 10^{-3} М и оно составляло 44%, что было выражено в той же степени, что и при стрессе, но оказалось в два раза меньше, чем в контрольной группе животных.

Под влиянием NS1619 в группе животных при сочетанном влиянии гипергликемии и иммобилизационного стресса максимальная ре-

лаксация кольца аорты составила всего лишь 23%, что в два раза меньше чем при стрессе и гипергликемии в отдельности.

В группах животных перенесших стресс и гипергликемию EC_{50} , при которой наблюдалась, полумаксимальная ответная дилататорная реакция составила $1,19 \times 10^{-4} M$ и $1,72 \times 10^{-4} M$ соответственно и не отличалась от контрольной группы животных ($EC_{50} - 2,17 \times 10^{-4} M$). В тоже время, сочетанное воздействие стресса и гипергликемии сопровождалось достоверным возрастанием чувствительности гладкомышечных клеток аорты к активатору VK_{Ca} - каналов EC_{50} составила $2,33 \times 10^{-5} M$ ($p < 0,05$, по сравнению с группой контроль «Э –»).).

Таким образом, при стрессе и гипергликемии наблюдалось необычное сочетание нормальной чувствительности препарата артериального сосуда к NS1619 и выраженного снижения дилататорного эффекта активатора VK_{Ca} - каналов. Совершенно иное выявилось в изолированных кольцах аорты животных, перенесших стресс на фоне гипергликемии. В этой группе животных снижение чувствительности препарата артериального сосуда к активатору VK_{Ca} -каналов сопровождалось значительным уменьшением ответной реакции (снижение более чем в три раза, по сравнению с контролем, $p < 0,05$).

Заключение. Во-первых, увеличение чувствительности гладких миоцитов аорты к NS1619, сочетающееся с уменьшением выраженности его эффекта, выявленные в группе животных перенесших стресс и гипергликемию, может быть следствием как уменьшения количества VK_{Ca} -каналов в мембране гладкомышечных клеток аорты, так и подавлением их функциональной активности. Возможным механизмом уменьшения количества VK_{Ca} -каналов может быть либо их интернализация, либо уменьшение количества функционально активных каналов при сохранении общего количества. Однако остается не выясненным вопрос о том, почему при изменении вероятности открытия данных каналов или уменьшения их числа не изменяется их чувствительность к активатору.

Во-вторых, при сочетанном влиянии гипергликемии и стресса наблюдаются проявления подавления функциональной активности VK_{Ca} -каналов, выражающиеся в нарушении восприятия активатора и/или механизма его реализации. Следовательно, можно сделать вывод о том, что сочетанное влияние стресса и гипергликемии оказывается более тяжелым, нежели отдельные проявления данных состояний.

Литература

1. Diabetes mellitus, oxidative stress and endothelial dysfunction / D. Bonnefont-Rousselot, [et al.] // Ann Pharm Fr. – 2004. – Vol. 62. – № 3. – P. 147–157.
2. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by hyperglycemia in healthy subjects / R. Marfella [et al.] // Am J Physiol. – 1995. – Vol. – P. E1167-E1173.

3. Nilius, B Ion channels and their functional role in vascular endothelium / B. Nilius, G. Droogmans // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1415–1459.
4. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells / E. A. Ko [et al.] // *J. Smooth Muscle Res.* – 2008. – Vol. 44. № 2. – P. 65–81.
5. Potassium channel contributions to afferent arteriolar tone in normal and diabetic rat kidney / C. M. Troncoso Brindeiro [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 165–181.
6. The β 1 subunit of the Ca²⁺-sensitive K⁺ channel protects against hypertension / U.S. Lee [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 955–957.

ВЛИЯНИЕ НИЛИ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Лучкина О.А., Молотков О.В., Халено О.В.
ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»,
Смоленск, Россия

Диабетические микроангиопатии во многом определяют прогноз заболевания и судьбу больного. Согласно данным литературы, патогенез микроангиопатий при СД 1 типа складывается из токсического поражения микрососудов, дисфункции эндотелия как результата активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушения регуляции сосудистого тонуса, а также активизации аутоиммунных механизмов, повреждающих стенку микрососудов [1].

Однако, состояние микрогемодинамики в процессе формирования и развития СД 1 типа до сих пор мало изучено, что и послужило поводом для нашего исследования.

Материал и методы. Работа выполнена на 29 белых беспородных крысах самцах массой 150–200г. Экспериментальный СД вызывали 3-кратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (СТЦ) в дозе 30 мг/ кг массы, поскольку именно эта модель является наиболее адекватной заболеванию человека [4].

Исследование микроциркуляции в кожных покровах проводили на 2, 4, 7, 10, 15 сутки от начала введения стрептозотоцина с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). У всех животных за сутки перед началом исследования регистрировали данные исходных доплерограмм [3].

Крысам 1-й (опытной) группы (СТЦ+НИЛИ) вводили стрептозотин и ежедневно подвергали низкоинтенсивному лазерному воздействию с частотой следования импульсов 1500 Гц на предварительно эпилированную область пояснично-крестцового отдела позвоночника. Контролем служили животные 2-й группы (СТЦ), которым также вводили СТЦ и подвергали ежедневно мнимому облучению лазером.

В качестве источника лазерного излучения использовали импульсный полупроводниковый арсенид-галлиевый лазер «Узор-2К» с частотой следования импульсов 1500 Гц, длиной волны 0,89 мкм, мощностью на выходе 3 Вт, при 8-минутной экспозиции (плотность дозы 20 Дж/см²).

Статистическая обработка цифровых данных, полученных в ходе работы, выполнена методом дисперсионного анализа с использованием критерия Стьюдента и непараметрическими методами Колмогорова-Смирнова и Манн-Уитни (Вилкоксона).

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют, что в группе крыс, получавших СТЦ и не подвергавшихся лазерному облучению, показатель микроциркуляции (М) уже на 2-е сутки от начала введения СТЦ был в 1,5 раза, а на 4, 7, 10 и 15 сутки – в 2 раза ниже по сравнению с исходным ($p < 0,05$ во всех случаях).

Под влиянием НИЛИ у получавших стрептозотоцин крыс к концу 2-х, а также на 4 и 7 сутки от начала введения СТЦ показатель М был в 1,2 раза выше по сравнению с животными 2-й группы ($p < 0,05$ во всех случаях), а на 10 и 15 сутки он достигал исходного значения.

Проведение амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока выявило, что у крыс 2-й группы уже с 4-х суток от начала введения СТЦ и во все последующие сроки наблюдалось выраженное угнетение активных механизмов регуляции системы кожной микроциркуляции. Так, обнаруженное снижение миогенного тонуса (МТ) микрососудов кожи в 2 раза по сравнению с исходным ($p < 0,05$), возможно, обусловлено прямым токсическим действием стрептозотоцина на миоциты сосудистой стенки. Нейрогенный (НТ) тонус микрососудов кожи был также в 2 раза ниже, чем исходный ($p < 0,05$), что, очевидно, связано с уменьшением симпатической вазомоторной иннервации сосудистой стенки. Что касается эндотелий-зависимого компонента тонуса микрососудов (ЭЗКТ), то его снижение в 1,5 раза ($p < 0,05$), вероятно, обусловлено с активацией ПОЛ, повреждением эндотелиальных клеток и развитием эндотелиальной дисфункции. Наблюдаемое же в более поздние сроки угнетение активных механизмов микрогемодинамики, возможно, связано с реализацией аутоиммунного механизма действия СТЦ, способного вызвать необратимые деструктивные изменения сосудистой стенки.

Параметры, характеризующие пассивные факторы контроля микрогемодинамики (СФ- максимальная амплитуда пульсовых колебаний, НФ- максимальная дыхательных колебаний) у крыс этой группы на 7, 10, 15 сутки от начала введения СТЦ также были в 2 раза меньше исходного значения ($p < 0,05$ во всех случаях).

Подчеркнем, что НИЛИ оказывало существенное модулирующее влияние преимущественно на состояние активных механизмов регуляции системы кожной микроциркуляции у животных со стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом. Так, при его использовании НТ микрососудов крыс на 4, 7, 10 сутки исследования не отличался от исходного значения, а МТ на 10 и 15 сутки наблюдения даже превышал исходную величину в 1,5 раза ($p < 0,05$ во всех случаях).

Особо обратим внимание, что практически во все сроки эксперимента (на 4, 7, 10 и 15 сутки) величина ЭЗКТ у крыс 1-й группы также в 1,5 раза превышала исходное значение ($p < 0,05$ во всех случаях).

Можно предположить, что выраженное положительное влияние НИЛИ на эндотелиально-зависимый компонент сосудистого тонуса, связано со способностью НИЛИ оказывать антиоксидантный эффект, приводящий не только к снижению образования и накопления в крови продуктов свободно-радикального окисления, но и повышающий активность внутриклеточных ферментных систем.

Что касается показателей, отражающих пассивные механизмы контроля микрогемодинамики, то, начиная с 4-х суток от начала введения СТЦ и во все последующие сроки, максимальные амплитуды пульсовых и дыхательных колебаний (CF, HF) у животных, подвергавшихся лазерному облучению, были выше, чем у необлученных крыс, соответственно в 1,9 раза и 1,3 раза ($p < 0,05$ во всех случаях), что свидетельствует о стимулирующем эффекте НИЛИ и на пассивные факторы регуляции кожного микрокровотока.

Обнаруженное благоприятное влияние НИЛИ на состояние активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла кожных покровов крыс со стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом, по-видимому, связано не только с его способностью оказывать антиоксидантный, мембраностабилизирующий эффекты на эндотелиоциты и миоциты сосудов, но и иммунокорректирующее действие путем оптимизации соотношения хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов, повреждающих микрососуды при СД [2].

Литература

1. Балаболкин, М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000.
2. Евстигнеев, А.Р. Применение полупроводниковых лазеров и светодиодов в медицине: научно-методический материал. – Калуга, 2000.
3. Крупаткин, А.И. Сидоров, В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М., 2005.
4. Like A.A. Streptozocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus / Science. – 1976. – Vol. 193. – P. 415–417.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИЯ-РЕПЕРFUЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС И ЕЕ КОРРИГИРОВАНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ

*Максимович Н.Е.¹, Дремза И. К.^{1,2}, Троян Э.И.¹, Бородинский А.Н.^{1,2}, Максимович Е.Н.¹
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь¹,
ГНУ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»², Гродно, Беларусь*

В настоящее время большое внимание уделяется реперфузионным процессам в тканях, которые являются результатом пролонгирования биохимического каскада реакций, лежащего в основе патогенеза повреждения тканей при ишемии. Развитию нейротоксических процессов в ткани мозга способствует реоксигенация тканей, которая приводит к активации реакций оксидативного стресса. Основной мишенью этих процессов становится эндотелиальная ткань, которая стоит на пути высоких концентраций O_2 и его химически активных продуктов.

Причем ишемия-реперфузия какого-либо органа приводит не к локальному, а системному повреждению эндотелия и связанному с этим нарушению его физиологических функций и в итоге – к дисфункции эндотелия (1). Подобный механизм патогенеза ишемически-реперфузионного синдрома является новым и указывает на пути поиска препаратов, обладающих ангиопротекторным действием.

В качестве возможного ангиопротектора по нашему мнению может быть использован дигидрокверцетин, который как представитель группы полифенолов наряду с выраженными антиоксидантными свойствами выполняет роль интермедиатов переноса электронов в электронтранспортной цепи митохондрий.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г (три экспериментальные группы). Моделирование реперфузионного синдрома головного мозга осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (50 мг/кг), путем 1 часовой окклюзии общих сонных артерий с последующим восстановлением кровотока в течение 1 суток.

Первую группу составили животные с синдромом ишемии-реперфузии головного мозга (И-РГМ), которые перед реперфузией получали изотонический раствор NaCl в объеме 0,5 мл. Крысам второй группы перед началом реперфузии (за 1 час) внутрижелудочно с помощью зонда вводили дигидрокверцетин (65 мг/кг). Контроль составили интактные ложноперированные животные 3-й группы.

В плазме крови по общепринятому методу производили определение оксида азота (4), в гомогенатах мозга – осуществляли оценку активности системы глутатиона с помощью спектрофотометра Specord M-40 (Германия). В замороженных в жидком азоте гомогенатах

тах головного мозга методом спектрофотометрии с использованием общепринятых методик подготовки материала осуществляли исследование показателей-маркеров редокс-состояния и окислительного стресса: восстановленного глутатиона (SH), общих сульфгидрильных групп глутатиона и белков, активности глутатионпероксидазы.

В плазме крови производили подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток – ЦЭК (5). На кольцах аорты по ранее описанной специальной методике изучали вазоактивные эндотелий зависимые и эндотелий независимые реакции *in vitro* (6).

Оценку NO-синтазной эндотелий зависимой дилатации сосудов осуществляли по изменению диаметра колец аорты крыс на фоне использования раствора ацетилхолина (АцХ, 10^{-5} М). Контроль роли NO-механизмов в вазодилататорных эффектах ацетилхолина осуществляли путем использования ингибитора синтеза NO N ω -nitro-L-arginine (L-NNA). Оценку эндотелий независимой дилатации в условиях эксперимента осуществляли аналогичным образом на фоне использования непрямого донора NO-глицеролтринитрата. Результаты обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у крыс с синдромом И-РГМ наблюдалось увеличение показателя концентрации метаболитов оксида азота после реоксигенации до $58,8 \pm 2,9$ мМ по сравнению с их уровнем в контрольной группе животных – $25,0 \pm 7,0$ мМ ($p < 0,001$). В группе животных с использованием ДКв концентрация метаболитов NO составила $42,2 \pm 5,0$ мМ ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что реперфузия мозга сопровождается повышением образования NO, а использование полифенола ДКв препятствует этому процессу.

Определение показателей, характеризующих редокс-состояние и одновременно – маркеров окислительного стресса выявило наличие их изменений у крыс с повреждением головного мозга, вызванным ишемией-реперфузией. Так, обнаружено достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона на 23,4%, ($p < 0,05$), общих SH-групп белков и глутатиона – на 31% ($p < 0,05$). В этой же группе отмечено повышение активности глутатионпероксидазы на 19% ($p < 0,05$) в ранний период реперфузионных повреждений, отражающего высокую напряженность ферментативных механизмов антиоксидантной защиты, с последующим снижением ее активности через 1 сутки после начала реперфузии ($p < 0,05$). Спустя сутки активность глутатионпероксидазы имела тенденцию к снижению, что можно трактовать как следствие истощения активности ферментативных механизмов защиты или повреждения фермента свободными радикалами. Одновременно у крыс этой подгруппы отмечался рост ТБКРС на

11,5%, как следствие активации перекисного окисления липидов и снижения активности ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной защиты.

При изучении вазоактивных реакции колец аорты крыс у подопытных животных установлено уменьшение прироста их диаметра у крыс с И-РГМ при добавлении эндотелий-зависимого вазодилатора ацетилхолина (АцХ) до $7,37 \pm 1,52\%$ (в контроле – до $18,6 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$). У крыс группы с использованием ДКв прирост диаметра аорты крыс составил $14,4 \pm 1,2\%$, что больше, $p < 0,05$, чем в группе крыс с И-РГМ без его использования ($p < 0,001$). Показатели эндотелий-независимой вазодилатации во всех исследуемых группах не различались.

Количество ЦЭК в плазме крови крыс с И-РГМ увеличивалось по сравнению с его значением в контрольной группе до $85,5 \pm 4,7/0,1$ мл (в контроле – $5,8 \pm 3,6/0,1$ мл). При использовании ДКв (II группа) количество ЦЭК составило $35,4 \pm 2,36/0,1$ мл, что меньше, чем без его использования и не отличалось от их содержания в контрольной группе ($p > 0,05$).

Изучение вазоактивных реакций аорты крыс показало, что применение ДКв приводит к нормализации нарушенных ишемией-реперфузией эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации и уменьшает выраженность процесса десквамации эндотелия.

Таким образом, выявлен ангиопротекторный эффект ДКв, механизм которого может быть связан с его ингибирующим влиянием на образование оксида азота в мозговой ткани, а также с его антиоксидантными свойствами. Учитывая, что реперфузионные процессы головного мозга сопровождаются активацией образования оксида азота в ткани мозга и истощением антиоксидантных свойств системы глутатиона, приводящими к ДЭ, использование ДКв может быть рекомендовано для профилактики и терапии ДЭ при синдроме ишемия-реперфузия головного мозга в клинике.

Литература

1. Власов, Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии // Патофизиология микроциркуляции и гемостаза. – Санкт-Петербург. – 1998. – С. 90–106.
2. Максимович, Н.Е. Различные эффекты гепаринов при постишемических повреждениях мозга// Мат. науч. конф., посвященной 60-летию гос. аптечной службы Гродн. области «История и современные проблемы лекарственного обеспечения населения». – Гродно, 2000. – С.165–166.
3. Davis, K.L. Novel effects of nitric oxide / K.L. Davis, E. Martin, I.V. Turko // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – Vol. 41. – P. 203–236.
4. Ellman, J. Tissue sulfhydryl groups / J. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.
5. Sinzinger H., Virgolini J., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulation endothelial cells// Br. J. Pharmacol. Vol. 25. – 1988. – P. 775–776.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА «АЗЕЛЛИКАПС-ВИТА» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ОВАРИЭКТОМИИ

Максимович Н.Е., Троян Э.И., Попович В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

В климактерическом периоде в связи с угасанием функции половых желез развивается синдром гипогонадизма, характеризующийся снижением уровня женских половых гормонов эстрогенов, что сопровождается повышением заболеваемости атеросклерозом, гипертонической болезнью, инсультами, инфарктами миокарда [1].

Меньшая восприимчивость женщин к ишемическим повреждениям головного мозга объясняют влиянием женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона, обладающих эндотелиопротекторными свойствами [3].

Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса опосредована освобождением сильных вазоактивных веществ, включая происходящие из эндотелия релаксирующие факторы (один из которых либо оксид азота (NO), либо вещество, его высвобождающее, вазоактивные простагландины, выделяемый эндотелием гиперполяризующий фактор и факторы вазоконстрикции (такие как тромбоксан A_2 , эндотелин, супероксид анион, L-аргининзависимые продукты и др.) [2]. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся измененным синтезом или освобождением релаксирующих факторов вместе с поддержанием или усилением синтеза или освобождения факторов констрикции, приводит к различным патологическим явлениям, таким, как тромбоз, спазм сосудов и гипертония.

В связи с тем, что эндотелиальные клетки постоянно секретуют NO, который расслабляет гладкомышечные клетки и обеспечивает вазодилатацию, уровень его метаболитов – нитритов и нитратов) может быть использован для выяснения состояния эндотелия и выявления его дисфункции [4]. Другим маркером повреждения эндотелия является повышенное содержание в крови циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) [5].

В связи с этим встает вопрос о коррекции дисфункции эндотелия, развивающейся в условиях посткастрационного синдрома, вызванного различными причинами.

Цель исследования – выяснить возможность использования препарата «Азелликапс-вита» для коррекции дисфункции эндотелия у крыс с ишемическими повреждениями головного мозга в условиях посткастрационного синдрома в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проведены на 24 беспородных белых крысах-самках массой 170–200 г. Животные разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой группе: контроль 1 – интактные животные без ка-

страции. Крысам опытных групп осуществляли 2 месячную овариэктомию. Животным 2-й опытной группы в течение 2-х недель добавляли в пищу препарат «Азелликапс-вита», в состав которого входит рыбий жир, обогащенный витаминами А и Д. Животные 1-й опытной группы данный препарат не получали. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг).

У экспериментальных животных оценивали степень дисфункции эндотелия по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) [5] и уровню стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) – [NO_x] в плазме крови животных по общепринятому методу с использованием реактива Грисса и кадмия [4]. Взятие крови осуществляли из общей сонной артерии с добавлением гепарина из расчета 50 ЕД/мл для предотвращения ее свертывания. После взятия крови животные подверглись эвтаназии с помощью паров эфира.

Полученный цифровой материал после проверки на нормальность подвергали статистической обработке параметрическим методом на персональном компьютере, используя пакет программ Statistica 6.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение. У крыс с овариэктомией – отмечено двухкратное уменьшение концентрация NO_x в плазме крови показателя (12,2±3,4 μM), по сравнению с контролем (23,4±2,4μM, p<0,001), что свидетельствует о снижении NO-продуцирующей способности сосудистого эндотелия в условиях дефицита эстрогенов. У крыс с овариэктомией [NO_x], получавших «Азелликапс-вита», [NO_x] составила 19,3 ± 2,0 μM (p<0,001), что существенно больше, чем у крыс аналогичной группы без введения препарата и не меньше, чем у крыс контрольной группы (p>0,05).

Наряду с изменением показателя концентрации стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов, выявлены морфологические изменения эндотелия, проявляющиеся его повышенной десквамацией у крыс с овариэктомией. Введение препарата «Азелликапс» уменьшало выраженность десквамационных процессов в сосудистом эндотелии, как одном из проявлений его дисфункции.

Таблица – Показатели состояния эндотелия у крыс с ИГМ (30 мин.), овариэктомией и коррекцией препаратом «Азелликапс-вита» (M ± m).

Группа	ЦЭК/μl	NO _x (μM)
1. Контроль	5,1± 1,4	23,4± 2,4
2. Опыт 1– овариэктомия	22,2±1,8*	12,2±3,4*
3. Опыт 2 – ИГМ + овариэктомия + «Азелликапс-вита»	10,7±3,4 [#]	19,3 ± 2,0 [#]

Примечание:

* - достоверно по сравнению с контролем (p<0,001).

[#] - различия достоверны по сравнению с опытом 1 (p<0,001).

Таким образом, проведенные у крыс с овариэктомией исследования изменений количества ЦЭК и нитритов и нитратов в плазме крови свидетельствуют о развитии дисфункции эндотелия, выраженность которой уменьшалась после введения препарата «Азелликапс-вита», содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, а также витамины А и D, обладающие антиоксидантными свойствами.

Последнее позволяет рекомендовать использование препарата «Азелликапс-вита» для коррекции дисфункции эндотелия у женщин в климактерическом периоде как одного из факторов риска цереброваскулярной патологии.

Литература

1. Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 158–169, 335.
2. Максимович, Н.Е. Дисфункция эндотелия как причина дизрегуляторной патологии сосудов: основные направления ее коррекции / Н.Е. Максимович, Н.А. Максимович // Дисфункция эндотелия: труды VI-й международной научно-практической конференции 20-21 мая 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 19–24.
3. Старкова, Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н.Т. Старкова. – Санкт-Петербург: Питер – 1996. – 554 с.
4. Granger, D.L. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger, R.R. Taintor, K.S. Boockvar, J.B. Hibbs. – Methods in Enzymology. – 1996. – V. 268. – P. 142–151.
5. Sinzinger H., Virgolini J., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulation endothelial cells // Br. J. Pharmacol. – 1988. – V. 25. – P. 775–776.

КАРДИО- И ВАЗОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДАПТАЦИИ К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

Манухина Е.Б.^{1,4}, Белкина Л.М.¹, Терехина О.Л.¹, Абрамочкин Д.В.²,
Буданова О.П.³, Машина С.Ю.¹, Маллет Р.Т.⁴, Дауни Г.Ф.⁴

¹НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва;

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва;

³Московский государственный медико-стоматологический университет;

⁴Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США

Сердечно-сосудистые реакции на длительную периодическую гипоксию неоднозначны и зависят от режима гипоксических воздействий. Так, тяжелая периодическая гипоксия, характерная для апноэ во сне, способствует развитию гипертензии и повышает риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, однако, умеренная периодическая гипоксия обладает кардиопротекторным действием [1]. В эксперименте и в клинике показано, что адаптация организма к периодической гипо-

барической гипоксии, создаваемая в барокамере, обладает антиаритмическим эффектом, снижает артериальное давление при гипертензии, используется при реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и предупреждает дисфункцию эндотелия у животных с экспериментальной гипертензией [1–6].

Цель данного исследования состояла в оценке возможности предупреждения поражений миокарда, аритмий и дисфункции эндотелия сосудов в условиях острой ишемии и реперфузии (ИР) миокарда у крыс путем предварительной адаптации к нормобарической периодической гипоксии (АГ).

Материал и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 250–280 г. Использовались следующие группы животных: 1) контроль, 2) АГ, 3) ИР, 4) АГ + ИР.

АГ гипоксической камере циклами. Каждый цикл состоял во вдыхании гипоксической газовой смеси (9,5–10% O₂) в течение 5–10 минут, чередующимся с дыханием атмосферным воздухом в течение 4 минут. Каждый сеанс АГ состоял из 5–8 циклов ежедневно. Полный курс АГ длился 21 день.

На следующий день после завершения курса АГ у крыс вызывали локальную ишемию миокарда *in situ* путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на 30 минут с последующей реперфузией в течение 60 минут. Во время ИР проводилась непрерывная регистрация ЭКГ в I отведении.

Сразу после окончания периода реперфузии сердце извлекали и последовательно окрашивали синим Эванса и трифенилтетразолия хлоридом, что позволяет разграничить и измерить зону инфаркта и зону риска.

Оценка эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов проводилась на изолированном сердце, перфузируемом по Лангендорфу, по изменению величины коронарного потока в ответ на введение ацетилхолина (10⁻⁷М). Оценка эндотелийзависимого расслабления изолированной аорты проводилась по реакции расслабления кольцевого препарата аорты на ацетилхолин (АХ, 10⁻⁵М) на фоне предварительного сокращения, вызванного норадреналином (5×10⁻⁷М).

Статистическая обработка проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Данные усреднялись по группам и приводились как M±SEM. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Длительность ишемической экстрастолы, желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции у крыс, предварительно адаптированных к гипоксии, была достоверно меньше, чем у неадаптированных животных. Однако АГ не влияла на длительность реперфузионных аритмий.

Аналогичная закономерность наблюдалась при сопоставлении частоты случаев аритмий: у адаптированных к гипоксии аритмии всех видов во время ишемии наблюдались реже, чем у неадаптированных крыс. Однако в отношении реперфузионных аритмий защитный эффект АГ также отсутствовал.

Сравнение величины зоны инфаркта и зоны риска после 1 часа реперфузии показало, что у неадаптированных крыс величина зоны инфаркта составляла $30,6 \pm 4,6\%$ от величины зоны риска, а у адаптированных к гипоксии животных $17,7 \pm 3,5\%$, то есть почти вдвое больше ($p < 0,05$). Абсолютная величина зоны риска у адаптированных и неадаптированных крыс достоверно не различалась.

ИР вызывала значительную дисфункцию эндотелия коронарных сосудов: увеличение коронарного потока в ответ на АХ составило $2,1 \pm 0,31$ до ИР и $0,22 \pm 0,35$ мл/мин. после ИР ($p < 0,05$). У адаптированных к гипоксии крыс эти показатели составили $2,76 \pm 0,85$ мл/мин и $2,1 \pm 0,55$ мл/мин, соответственно. Аналогичные данные были получены для эндотелийзависимого расслабления изолированной аорты: ИР вызывала выраженную дисфункцию эндотелия ($9,7 \pm 1,2$ vs. $44,8 \pm 4,2\%$ в контроле, $p < 0,05$), но АГ существенно ограничивала это нарушение ($29,9 \pm 2,9\%$ после ИР). Таким образом, АГ предупреждала дисфункцию эндотелия как коронарных, так и некоронарных сосудов.

Механизмы, лежащие в основе защитных, в частности, кардиопротекторных эффектов адаптации к *нормобарической* гипоксии недостаточно хорошо изучены. В то же время известно, что адаптация к гипобарической гипоксии индуцирует экспрессию протекторных белков и фактора HIF-1, стимулирует антиоксидантную защиту организма, стабилизирует клеточные мембраны, модулирует синтез оксида азота, активирует АТФ-чувствительные калиевые каналы, предупреждает открытие митохондриальных пор МРТР при реперфузии, перегрузку клеток кальцием и улучшает транспорт кислорода в тканях. Кроме того, АГ вызывает ряд благоприятных изменений в митохондриях, вовлекающих НАД-зависимый метаболизм, которые направлены на повышение эффективности утилизации кислорода при продукции АТФ [1, 2, 4–6].

В клинических исследованиях АГ оказывала антиаритмическое и антиангинальное действие у пациентов с ишемической болезнью сердца, которое превышало эффективность лекарственной терапии. Преимущество адаптации к гипоксии состояло в том, что при его использовании не происходило угнетения сократительной функции миокарда и нарушения сердечной проводимости. В то же время адаптация к гипоксии обеспечивала более стабильный и продолжительный эффект, чем антиаритмические и антиангинальные препараты [6].

Экспериментальные данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о возможности клинического использования метода адаптации к периодической нормобарической гипоксии и показывают, что АГ способна оказывать антиаритмический и цитопротекторный эффект на сердце, подвергнувшееся действию ишемии и реперфузии, а также обладает вазопротекторным действием.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-04-00980).

Литература

1. Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L., Downey H.F., Mallet R.T. Intermittent hypoxia: Cause of or therapy for systemic hypertension? // *Exp. Biol. Med.* – 2008 – V. 233, P. 627–650.
2. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. // *Exp Biol Med.* – 2006. – V.231. – P. 343–365.
3. Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F. Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp. Biol. Med.* – 2011 – V. 236 – P. 867–873.
4. Meerson FZ. *Essentials of Adaptive Medicine: Protective Effects of Adaptation.* Moscow: // *Hypoxia Medical LTD* – 1994.
5. Kolar F., Ostadal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia // *Physiol Res.* – 2004. – V.53. – P. S3–S13.
6. Manukhina E.B., Downey H.F., Lyamina S.V., Lyamina N.P. Beneficial effects of adaptation to hypoxia in patients with ischemic heart disease and extrasystolic arrhythmias. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007 – V. 42, Suppl. 1 – P. S9.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Новикова Л.Н.

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

Многообразие форм острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) обусловлено полиморфизмом патогенетических механизмов. Одним из важнейших направлений исследования патогенеза церебральной ишемии является разработка концепции дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ишемических НМК [1]. В последние годы сформировалось понятие о дисфункции эндотелия (ЭД), включающей в себя его структурные и функциональные изменения и выражающейся в неадекватном образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [1, 2]. На сегодняшний день концепция ЭД считается одним из универсальных механизмов патогенеза целого ряда заболеваний (атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и др.), являющихся факторами риска развития ОНМК. Уменьшение атромбо-

генных свойств эндотелия сосудистой стенки, обусловленное его структурными изменениями, является одним из основных звеньев в процессе гемостатической активации, сопровождающей течение ОНМК [1, 3, 4]. Однако связь ЭД с цереброваскулярными заболеваниями в настоящее время не достаточно исследована. Учитывая сказанное выше, актуальность исследования структурной организации эндотелия сосудов головного мозга, как фактора ЭД, при церебральной ишемии не вызывает сомнений. Учитывая значимость сосудистого сплетения желудочков мозга в физиологических и патологических процессах в центральной нервной системе, о чем свидетельствуют многочисленные публикации последних лет [5], в работе исследована ультраструктурная организация эндотелия капилляров сосудистого сплетения желудочков мозга при ишемии мозга.

Материал и методы. Работа выполнена на кроликах-самцах (n=24) массой 3,0–3,5 кг, выращенных в виварии при стандартных условиях. В работе исследовано влияние 30-минутной и 3-часовой церебральной ишемии на эндотелий капилляров сосудистого сплетения боковых желудочков мозга. Модель острой ишемии сосудистого сплетения желудочков мозга создавали путем окклюзии обеих общих сонных артерий [5]. Изучение ультраструктурной организации эндотелия проведено с использованием метода трансмиссионной электронной микроскопии. Подготовка материала для электронно-микроскопического анализа включала ряд основных этапов: забор материала, его фиксация, дегидратация, заливка в смолу, приготовление ультратонких срезов и их контрастирование. Срезы готовили на ультратоме «ULTRATOME III-8800A» («ЛКВ»), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу, исследовали и фотографировали на электронном микроскопе «JEM-100CX» («Jeol»). Морфометрический анализ материала осуществлен с использованием программного пакета «Item» («Olympus»). Статистическая достоверность результатов оценена при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне 30-минутной ишемии в ядрах эндотелиоцитов отмечается перераспределение хроматина с образованием плотных осмиофильных глыбок небольших размеров, примыкающих к внутренней ядерной мембране. Имеются глубокие инвагинации ядерной оболочки, за счет чего ядро приобретает неправильную форму. Митохондрии в большинстве случаев реагируют набуханием. В то же время часть митохондрий не изменяется и остается сохранной. Увеличено число пиноцитозных пузырьков и вакуолей небольших размеров в цитоплазме клеток. В большинстве случаев базальная мембрана эндотелия неравномерно утолщена. В единичных случаях просвет капилляров заполнен эритроцитами, что свидетельствует о наличии стаза форменных элементов крови. Прилежащие от-

ростки астроцитов увеличены в размерах вследствие отека. Выявленные ультраструктурные изменения указывают на снижение функциональной активности эндотелия капилляров и повышение проницаемости ГЭБ в сосудистом сплетении.

Медиана площади поперечного сечения капилляров уменьшилась на $1,82 \text{ мкм}^2$ по отношению к контролю, что свидетельствует о снижении объемной скорости кровотока в них.

При 3-часовой ишемии в ядрах эндотелиоцитов отмечается более выраженный глыбчатый распад хроматина, примыкающего к внутренней ядерной мембране, конденсация хроматина, фрагментация ядер. На микрофотографиях имеются разрывы ядерной оболочки эндотелиоцитов, через которые хроматин поступает в цитоплазму. Цитоплазма эндотелиоцитов обеднена органеллами, местами лишена их и уплотнена. Набухание митохондрий отмечается независимо от их локализации и сопровождается структурными перестройками. У части органелл имеются электронно-прозрачные зоны между кристами различной формы и размеров, свидетельствующие о деструкции крист. Среди атипичных форм встречаются митохондрии, лишенные крист, но имеющие двойную наружную мембрану. Степень повреждения митохондрий варьирует не только в разных клетках, но и в пределах одной клетки, что указывает на их резистентность и пластичность. Цитоплазма эндотелиоцитов увеличена в объеме и образует многочисленные выпячивания в просвет сосудов. В стенках капилляров между перипитами и эндотелиальными клетками начинают формироваться вакуоли небольших размеров, что ведет к нарушению контактов между клетками и, как следствие, к нарушению тонуса сосудов. Базальная мембрана эндотелия капилляров разволокнена, в отдельных участках вакуолизована, имеет неравномерную толщину и очаговые изменения. В редких случаях деструкция базальной мембраны приводит к ее разрыву. Вокруг сосудов, как правило, прослеживается обширная зона электронно-прозрачного отека, образованная сильно отечными ножками астроцитов, во многих из которых имеются вакуоли и вакуолеподобные полости неправильной формы, образующиеся в результате деструкции цитоплазматических органелл. Указанные структурные изменения свидетельствуют о развитии выраженного перикапиллярного отека. Встречаются эндотелиоциты с пристеночными тромбами, что приводит к частичной деструкции внешней мембраны эндотелиоцита, а в дальнейшем к выходу из него органелл в просвет капилляра и гибели сосуда. При 3-часовой церебральной ишемии отмечается более значимое снижение объемной скорости кровотока в капиллярах сплетения, что подтверждается уменьшением медианы площади поперечного сечения капилляров на $4,151 \text{ мкм}^2$.

Выявленные ультраструктурные изменения в эндотелии капилляров сосудистого сплетения при исследуемой цереброваскулярной патологии являются морфологической основой его дисфункции. Полагаем, что наличие ультраструктурной дезорганизации эндотелия капилляров при церебральной ишемии свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, выявление эндотелиальной дисфункции при церебральной ишемии может являться одним из признаков ультраструктурной деструкции эндотелия.

Литература

1. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танашян М.М. Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения // Очерки ангионеврологии; под ред. З.А. Суслиной. – М., 2005. – С. 206–215.
2. Banks W.A., Erickson M.A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 26–32.
3. Jung J.E. [et al.] Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 41, № 2–3. – P. 172–179.
4. Hua Q. [et al.]. Brain microvascular endothelial cells mediate neuroprotective effects on ischemia/reperfusion neurons // *J. Ethnopharmacol.* – 2010. – Vol. 129, № 3. – P. 306–313
5. Ennis S.R., Keep R.F. The effects of cerebral ischemia on the rat choroid plexus // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 675–683.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ

*Пашкевич С.Г., Емельянова А.А., Кульчицкий В.А.
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь*

Лихорадка и септические состояния сопровождаются выраженными изменениями регионарной и системной гемодинамики, что отражается на состоянии пациента и осложняет выбор эффективной терапевтической тактики. В последние годы убедительно продемонстрирована ключевая роль эндотелиальной дисфункции в событиях, развивающихся в организме при септических состояниях. В значительно меньшей степени исследован вопрос состояния эндотелия при лихорадке. В связи с этим в проведенном исследовании была поставлена цель – изучить электронномикроскопические особенности эндотелия артериальных сосудов основания ствола головного мозга при повышенном содержании во внутренней среде организма эндотоксина *E. coli*.

Материал и методы. В работе использованы крысы самцы массой 200-300 г. Контрольная группа представлена интактными животными (n=5). Крысам второй группы внутривенно однократно

вводили липополисахарид кишечной палочки в дозе 10 мг/кг. В третьей группе исследования проведены на животных в условиях антиортостатической гипокинезии (модель микрогравитации) [2]. После декапитации крыс выделяли фрагменты стенки базилярной артерии крыс. Образцы тканей обрабатывали согласно общепринятой в электронной микроскопии методике Н.Н. Боголепова [1]. Срезы ткани мозга изготавливали с помощью ультрамикротомы фирмы LKB (Швеция), окрашивали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали на электронном микроскопе JEM 100 CX (Япония).

Результаты и их обсуждение. При внутрибрюшинном введении 10 мг/кг липополисахарида *E. coli* зафиксированы отличия от контрольных животных в эндотелии сосудов базилярного бассейна головного мозга крыс, которые отличались многообразием структурных преобразований и индивидуальными особенностями в каждом конкретном случае. Обобщая полученный материал, можно заключить, что в условиях эндотоксемии цитоплазматические органеллы проявляют структурные признаки повышенной активности. Об этом свидетельствуют многочисленные пиноцитозные пузырьки у люминальной и базальной мембран, присутствие митохондрий с рельефно очерченными кристами, большое число рибосом. Встречается значительное число просветленных, увеличенных в размере, отекающих эндотелиальных клеток с разной степенью деструкции органелл. Весьма часто объем митохондрий увеличен, разрушенные частично или полностью кристы. Форма ядра изменена, часто многолопастная, хроматин плотный, разной толщины, распределяется у ядерной мембраны. Цитоплазма эндотелиальных клеток образует обращенные внутрь сосуда выросты. Выявляется деструкция базального слоя в форме «разволокнения», неравномерности толщины базальной мембраны. В разной степени выраженной деструкции подвергаются нервные и глиальные элементы, находящиеся вблизи базального слоя и в расширенном периваскулярном пространстве. Это обычно миелинизированные нервные волокна, аксонные терминалы, глиальные образования. В отдельных случаях отмечено расширение межэндотелиальной щели, что предположительно может сопровождаться нарушением проницаемости сосудистой стенки.

В условиях антиортостатической гипокинезии в исследуемых зонах мозга выявляются изменения как в артериальном, так и венозном участках кровеносного русла. Основная масса сосудов переполнена элементами крови. Эндотелиальные клетки отечны, большинство из них содержат разбухшие митохондрии с разрушенными кристами. На люминальной поверхности эндотелия появляются многочисленные, разной величины и формы выросты. Отдельные фрагменты эндотелия «слушцаются» и свободно располагаются в просвете сосудов,

порой полностью перекрывая сосуд, что вполне может препятствовать кровотоку. Иногда стенка сосуда истончается вплоть до нарушения целостности клеточной и базальной мембраны. В базилярной артерии расширяются межэндотелиоцитарные щели. Следствием этого обычно бывает увеличение проницаемости и свободный выход компонентов плазмы крови и форменных элементов крови в межклеточное пространство мозга.

Итак, анализ результатов исследований свидетельствует о том, что в условиях антиортостатической гипокинезии и внутрибрюшинного введения крысам 10 мг/кг липополисахарида *E. coli* происходят ультраструктурные изменения со стороны эндотелиальных клеток базилярного бассейна головного мозга. Эти трансформации в основном проявляются деструкцией клеточных органелл и эндотелиоцитов в целом. Вместе с тем, в отдельных клетках сосудистой стенки при эндотоксемии появляются признаки повышенной активности. Таким образом, для обоих видов экспериментальных моделей характерна деструкция сосудистой стенки, что сопровождается нарушением структурной организации сосуда и появлением функциональной несостоятельности.

Почему в моделях антиортостатической гипокинезии и при системном введении эндотоксина речь идет об эндотоксемии? Липополисахарид или эндотоксин кишечной палочки (*E. coli*) является фрагментом стенки грамотрицательных бактерий, которые в естественных условиях свободно обитают в кишечнике. При системном введении эндотоксина усиливается выработка провоспалительных цитокинов, которые приводят к множеству трансформаций в организме (лихорадка, метаболические и гормональные сдвиги, нарушение поведения и т.д.) [3]. Доказано, что при изменении действия гравитационного фактора в организме развивается множество защитных процессов, ведущим патогенетическим звеном которых выступает эндотоксин, проникающий при микрогравитации в кровеносное русло из кишечника (процесс усиленной транслокации) [2, 3]. Происходящая при этом активация эндотелиоцитов, выполняющих различные функции в организме и обеспечивающих гемоваскулярный гомеостазис, приводит к дисфункциональным проявлениям на уровне всего сосудистого русла. При этом увеличивается количество адгезивных молекул на мембранах эндотелиальных клеток, которые опосредуют связывание эндотелиоцитов с форменными элементами крови и освобождение цитокинов из активированных лимфоцитов. Прямая активация эндотелиальных клеток адгезированными лимфоцитами также имеет место. Дисфункция эндотелия – одна из причин многочисленных расстройств, приводящих к нарушению кровотока в органах и тканях. Эта патология занимает одно из ведущих мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, относительно редкое вовлечение

сосудов центральной нервной системы в системный воспалительный процесс по сравнению с сосудами висцеральных органов и периферической нервной системы объясняется наличием гематоэнцефалического барьера и исключительными свойствами эндотелия церебральных сосудов.

Полагаем, что изучение структурно-функциональных основ эндотелиальной дисфункции в цереброваскулярном регионе поможет расширить имеющиеся в этой области фрагментарные знания и явиться важным фактором для предотвращения развития данной патологии, а также повышения эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов в клинических условиях.

Литература

1. Боголепов, Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., – 1976. – 71с.
2. Новоселова А.М., Кусто М.А., Цвиркун Д.В., Ларина И.М., Кульчицкий В.А. Интенсивность метаболизма у крыс в условиях антиортостатической гипокинезии // Бюл. экспер. биол. мед. 2008. Т.145, №7. С.42–44.
3. Deitch E.A., Dayal S.D. Intensive care unit management of the trauma patient // Crit. Care Med. 2006. Vol.34, No 9. P. 2294–2301.

РЕАКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ДЕЙСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ФАКТОРА

*Семёник Т.А., Новикова Л.Н., Арчакова Л.И.
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Беларусь*

В настоящее время одним из основных объектов внимания исследователей стал эндотелий сосудов, являющийся как органом-мишенью, так и эффектором в патогенезе церебральных заболеваний. Эндотелий представляет собой монослой клеток внутренней оболочки кровеносных и лимфатических сосудов, который первым контактирует с циркулирующими в крови форменными элементами и плазменными факторами, а также является барьером между ними и подлежащими тканями [1, 2]. В мозговых капиллярах головного мозга строение эндотелиальных клеток имеет отличительные и специфические особенности. Наличие уплотненных межклеточных контактов, многочисленных мелких пиноцитозных пузырьков, также интер- и интрацеллюлярных пор отличает их от капилляров других органов [2]. Подобный «сосудистый фильтр» обеспечивает избирательный разнонаправленный обмен между кровью и тканями, характерный лишь для мозговых структур, играет важную роль в процессах их нормального жизнеобеспечения и приобретает особый смысл при развитии патоло-

гических процессов. Электронная микроскопия позволила определить, что строение эндотелия капиллярной стенки во многом объясняет механизмы его функционирования [3]. Целью нашего исследования явилось изучение реакций эндотелия сосудов микроциркуляторного русла головного мозга на действие ишемического фактора.

Материал и методы. Опыты проведены на беспородных крысах массой 300–350 г (n=21), выращенных на виварии в стандартных условиях. В процессе работы использовали модель субтотальной ишемии головного мозга [4] путем двусторонней перевязки обеих общих сонных артерий. Оперативный доступ к артериям и забор материала для исследований выполнены под внутривенным тиопенталовым наркозом (50–70 мг/кг). Животные были разделены на три группы: 1 – контрольная; 2 и 3 – опытные. У животных 2 и 3 групп после 30-минутной и 3-часовой ишемии, а также у контрольных животных осуществлена перфузия сосудов физиологическим раствором, а затем раствором глютарового альдегида с параформом. Проведена декапитация и забор материала (участки лобной и теменной долей коры мозга) для ультраструктурных исследований. Материал для электронно-микроскопических исследований обрабатывали по общепринятой методике Н.Н. Боголепова [5]. Срезы готовили на микротоме LKB (Швеция) и просматривали на электронном микроскопе JEM 100 CX («Jeol»).

Морфометрический анализ ультратонких срезов исследуемого материала осуществлен с использованием компьютерной программы для морфометрии «ImageJ». Определена площадь поперечного сечения капилляров на срезах (мкм²). Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего арифметического (SE). Для статистической обработки результатов использованы компьютерные программы: Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003.

Результаты и их обсуждение. На фоне 30-минутной ишемии выявлено набухание эндотелиоцитов в стенках капилляров указанных областей головного мозга. По люминальному краю эндотелиоциты имеют неровные контуры, созданные инвагинациями цитоплазмы и цитоплазматическими отростками различной величины, что способствует увеличению площади поверхности эндотелия и является компенсаторной реакцией на гипоксию. В эндотелиоцитах увеличено число пиноцитозных пузырьков и вакуолей. Встречаются вакуоли различных размеров, в отдельных случаях изменяющие форму ядер эндотелиальных клеток.

При 3-часовой церебральной ишемии более выражено набухание цитоплазмы эндотелиальных клеток. На микрофотографиях присутствуют зоны электронно-микроскопического просветления в перикапиллярных областях, свидетельствующие о наличии отека. На сре-

зах материала выявлены различные стадии истончения ножек цитоплазматических отростков эндотелиальных клеток вплоть до их отрыва в просвет капилляра. По люминальному и базальному краям эндотелиальных клеток имеется множество микропиноцитозных везикул. Наиболее грубо в стенках капилляров поврежден слой базальной мембраны, что проявляется неравномерным ее утолщением и расслоением. Внутренняя поверхность сосудов часто имеет протяженные участки десквамации, слущивания эндотелиоцитов.

Из сказанного выше следует, что 30-минутная и 3-часовая церебральная ишемии влекут за собой нарушение структуры и функционирования сосудов микроциркуляторного русла коры головного мозга экспериментальных животных. Наиболее уязвимой структурой является эндотелий капилляров, степень повреждения которого определяется выраженностью морфологических изменений базального слоя, ядра и цитоплазмы эндотелиоцитов.

При проведении морфометрического анализа электроннограмм рассчитана площадь поперечного сечения капилляров. У интактных крыс площадь поперечного сечения капилляров составила $13,67 \pm 1,17$ мкм², на фоне 30-минутной ишемии – $4,39 \pm 0,41$ мкм², при 3-часовой ишемии – $2,57 \pm 0,35$ мкм². Результаты морфометрического анализа показали, что увеличение продолжительности действия ишемического фактора сопровождается уменьшением площади поперечного сечения капилляров и ультраструктурными изменениями в эндотелиальных клетках.

Заключение. На фоне острой церебральной ишемии эндотелий сосудов микроциркуляторного русла претерпевает ряд структурных и функциональных изменений. Степень выявленных ультраструктурных изменений эндотелиальной выстилки сосудов во всех исследуемых областях коры больших полушарий мозга пропорциональна длительности ишемии. При помощи морфометрического анализа электроннограмм установлено, что увеличение продолжительности действия ишемического фактора приводит к уменьшению площади поперечного сечения капилляров и, как следствие, к снижению объемной скорости кровотока в микрососудах исследуемых областей головного мозга.

Литература

1. Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. Brain endothelial cell-cell junctions: how to "open" the blood brain barrier // *Curr. Neuropharmacol.* – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 179–192.
2. Correale, J. Cellular elements of the blood-brain barrier / J. Correale, A. Villa // *Neurochem. Res.* – 2009. – Vol. 34, № 12. – P. 2067–2077.
3. Шахламов В.А. Капилляры. Под ред. С.В. Савельева. – М.: ВЕДИ, 2007. – 288 с.
4. Hossman K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia // *Cardiovascular Reserch.* – 1998. – Vol. 39. – P. 106–120.
5. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. – М. – 1976. – 71 с.

ИЗМЕНЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

Таланов С.А., Чумак А.Г., Сагач В.Ф.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев
УО «Белорусский государственный университет», Минск, Беларусь*

В основе болезни Паркинсона (БП) лежит избирательная дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции и, как следствие, дефицит nigrostriатного дофамина (ДА). Данная патология традиционно рассматривается как двигательное расстройство. Однако постоянными спутниками БП являются существенные вегетативные расстройства, в том числе и заболевания сердечно-сосудистой системы. Но в связи с тем, что указанному заболеванию подвержены, прежде всего, люди пожилого возраста, большинство исследователей причиной сердечной дисфункции при БП считают общие возрастные изменения. Поэтому данному вопросу уделяется мало внимания и на сегодняшний день литературные данные о заболеваниях сосудов и сердца в условиях БП довольно ограничены. Характер зависимости между дефицитом церебрального ДА, лежащего в основе данной патологии и нарушением функции сердца пока не выяснен. Ранее нами было показано, что у крыс с хроническим дефицитом nigrostriатного ДА (6-гидроксидофаминовая (6-ГОДА) модель гемипаркинсонизма) нарушаются эндотелийзависимые сократительные реакции сосудистых гладких мышц [3]. Логично предположить, что у этих животных развивается коронарная недостаточность и изменяется функциональное состояние сердца. Целью нашей работы было исследование сократительной функции сердца у крыс с хроническим дефицитом nigrostriатного ДА.

Материал и методы. Эксперименты проводились на семимесячных самцах крыс линии Вистар. У декапитированных животных сердце изымалось после вскрытия грудной полости и помещалось для временной остановки в холодный раствор Кребса-Хензеляйта. Затем сердце подвешивалось за аорту на металлической канюле в термостатированной камере. Перфузия коронарных сосудов проводилась ретроградно через аорту с постоянным давлением 75–80 мм рт. ст. раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенного карбогеном. Через ушко в полость левого желудочка вставляли баллончик из тонкой полиэтиленовой пленки, соединенный с тензодатчиком, что позволяло регистрировать систолическое и конечное диастолическое давление (КДД). Развиваемое давление (РД) рассчитывали как разницу систолического и КДД. Для исследования зависимости силы сокращений левого желудочка от предварительного растяжения сердечной мышцы дозированно увеличивали объем баллончика в желудочке с шагом 33 мкл. Оценивали изменение показателей КДД и РД и строили кривую

Франка–Старлинга. Кроме того, рассчитывали диастолическую жесткость миокарда как отношение прироста КДД к увеличению объема баллончика в перерасчете на массу сердца. Было проведено две серии экспериментов. Первая группа животных (n=9) служила контролем. Вторая серия (n=8) выполнялась на крысах с хроническим (три месяца) дефицитом нигростриатного ДА в левом полушарии.

Деструкцию ДА-синтезирующих клеток черной субстанции у крыс производили путем стереотаксического введения в левый восходящий пучок переднего мозга 8 мкг селективного токсина ДА-ергических нейронов 6-ГОДА. В эксперимент брали животных с существенной (более 90%) дегенерацией нигростриатной дофаминергической системы левого полушария. Методика инъекции нейротоксина и определения степени разрушения клеток черной субстанции нами описана раньше [2].

Результаты и их обсуждение. В обеих исследуемых группах дозированное увеличение объемной нагрузки приводило к росту РД. При этом максимальное давление достигалось при одинаковой дополнительной нагрузке 367 мкл, и составляя в среднем $115,5 \pm 3,2$ в контроле и $104,3 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($P < 0,05$ относительно контроля) у животных с экспериментальным гемопаркинсонизмом. С дальнейшим увеличением объема баллончика РД начинало падать в результате перерастяжения миокарда. Одновременно с уменьшением РД происходило увеличение КДД, и его значение уравнивалось со значением РД при дополнительной объемной нагрузке 700 и 567 мкл соответственно в первой и второй сериях экспериментов. Более раннее уравнивание значений РД и КДД во второй серии экспериментов было результатом как более быстрого уменьшения РД, так и больших значений наклона кривой увеличения КДД (рисунок).

Известно, что сила сокращений волокон миокарда зависит от их конечной длины в фазе диастолы, и что зависимость длины кардиомиоцитов от силы сокращений сердечной мышцы является наиболее показательным критерием функционального состояния последней [1]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у крыс с хроническим дефицитом нигростриатного ДА РД было достоверно меньшим по сравнению с нормой. При этом миокард левого желудочка контрольных животных значительно лучше выдерживал нагрузку растяжением: фаза плато кривой реакции Франка–Старлинга у них была более продолжительной, чем у крыс с дефицитом церебрального ДА. Одновременно у крыс с моделью гемипаркинсонизма кривая увеличения КДД была значительно круче, что обуславливалось большей жесткостью сердечной мышцы. Так при дополнительной объемной нагрузке 567 мкл жесткость миокарда левого желудочка у контрольных крыс составляла $70,7 \pm 8,8$, а у крыс с хроническим дефицитом нигростриатного ДА – $132,4 \pm 14,1$ мм рт. ст./лг ($P < 0,01$ относительно контроля).

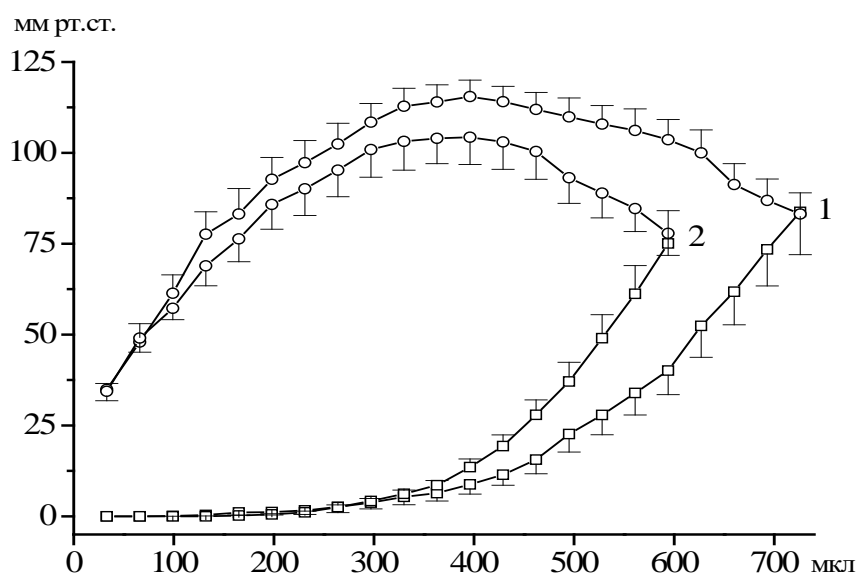


Рисунок. Зависимость развиваемого (кружки) и конечного диастолического (квадратики) давления левого желудочка сердца крыс от его объемной нагрузки. 1 – контрольные животные; 2 – животные с хроническим дефицитом нигростриатного дофамина.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у крыс с хроническим дефицитом нигростриатного ДА заметно ухудшается функциональное состояние миокарда левого желудочка. При этом нарушаются как систолическая, так и диастолическая функции сердца. Основываясь на данных наших экспериментов, можно предположить, что у пациентов с БП возникновение болезней сердца также, в определенной мере, обусловлено с дефицитом церебрального ДА, лежащего в основе данной патологии.

Литература

1. Мойбенко, А.А. Сократимость и сократительная активность миокарда / Мойбенко А.А., Казьмин С.Г., Сагач В.Ф. // Физиол. журн. – 1984. – 30, № 3. – С. 333–342.
2. Таланов С.А., Олешко Н.Н., Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Фармакопротекторное влияние на различные звенья механизма дегенерации нигро-стриатных дофаминергических нейронов, вызванной действием 6-гидроксидамина // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2006. – 38, № 2. – С. 150–156.
3. Таланов С.А., Ткаченко М.Н., Базилюк О.В. и др. Вплив анаприлу на вазомоторні реакції у щурів з хронічним дефіцитом дофаміну в мезенцефалостриатній системі // Фізіологічний журнал. – 2007. – 53., № 3., С. 16–22.

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА И ТАУРИНА НА ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОВАРИЭКТОМИИ

Троян Э.И., Максимович Н.Е., Попович В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Посткастрационный синдром у женщин возникает в различные сроки после двусторонней овариэктомии, лучевой или химической кастрации или субтотальной резекции яичников и представляет комплекс вегето-сосудистых, нервно-психических и обменно-эндокринных расстройств [2, 3]. В ранние сроки после операции нередко возникают вегето-сосудистые и нервно-психические расстройства. Симптомы ПКС могут возникать с различной частотой на протяжении 2–5 и более лет, увеличивая риск развития дисгормональной кардиопатии, дисциркуляторной энцефалопатии, ишемии головного мозга и других расстройств и снижая работоспособность и трудовую деятельность [1, 4].

Наиболее распространенным видом осложнений является ишемический инсульт, в патогенезе которого немаловажную роль играет нарушение коагуляционного гемостаза.

В связи с этим в настоящее время весьма актуален поиск эффективных способов корригирования имеющихся место повреждений путем изучения результатов использования аминокислот (аргинина – субстрат для NO-синтазы и антигипоксанта, таурина – медиатор нервной системы, антиоксидант).

Целью исследований явилось изучение эффекта аминокислот аргинина и таурина на характер ишемических повреждений головного мозга в условиях овариэктомии в эксперименте в качестве средств коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы. Объектом исследования явились 34 беспородные белые крысы-самки массой 170–200 г. Животные разделены на 5 групп: контрольная (n=6) и 4 опытные группы с овариэктомией по 7 крыс в каждой группе. Контрольную группу (К) составили интактные животные. Первую опытную – животные с ишемией головного мозга (ИГМ). Крысам других опытных групп проводили двухстороннюю овариэктомию, через 2 месяца после оперативного вмешательства у этих животных моделировали субтотальную ишемию головного мозга (ИГМ+овариэктомия) путем перевязки обеих сонных артерий. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). Животным 4-й опытной группы перед ишемическим воздействием в течение 2-х недель вводили аминокислоту аргинин, животным 5-й опытной группы – таурин.

У экспериментальных животных оценивали степень ишемического повреждения головного мозга по степени гидратации мозга гра-

виметрическим способом. Оценка коагуляционного гемостаза проводилась с помощью метода тромбозластографии.

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке непараметрическим методом с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Через 3-е суток после перевязки обеих общих сонных артерий (ИГМ) животные каждой экспериментальной группы подверглись эвтаназии с помощью паров эфира и последующей декапитацией. После декапитации животных производилось выделение и взвешивание головного мозга с целью определения степени гидратации головного мозга. Установлено, что повышенная гидратация головного мозга, развившаяся у животных 2-й и 4-й опытных групп с ишемией головного мозга и с овариэктомией и последующей ишемией головного мозга, при введении аргинина и таурина снижается (табл. 1).

Таблица 1 – Степень гидратации головного мозга экспериментальных животных (%)

	Группа	Степень гидратации %
Контроль	К	76,5 ± 0,78
Опыт 1	ИГМ	81,5 ± 1,04*
Опыт 2	овариэктомия	76,21 ± 0,54
Опыт 3	овариэктомия + ИГМ	79,5 ± 0,25*
Опыт 4	овариэктомия + аргинин + ИГМ	71,08 ± 0,31**#
Опыт 5	овариэктомия + таурин + ИГМ	75,83 ± 1,30**

Примечание:

* - достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

** - достоверно по сравнению с опытом 1 ($p < 0,05$)

- достоверно по сравнению с опытом 3 ($p < 0,05$)

При проведении тромбозластографии установлено, что у животных опытной группы с ишемическим воздействием и овариэктомией развилась гиперкоагуляция. Значительно укоротилась 1 фаза свертывания крови – фаза протромбиназообразования (показатель К) – 102,0 ± 7,6 секунд в опыте при 214,0 ± 10,1 сек. в контроле, $p < 0,05$, уменьшилось время образования кровяного сгустка (показатель R) – 102,0 ± 7,6 сек. в опыте при 140,5 ± 4,5 сек. в контроле, $p < 0,05$, снизилась константа тотального свертывания крови (показатель Т) до 692,0 ± 14,1 сек. в опыте – 1001,5 ± 74,9 сек. в контроле соответственно, $p < 0,05$. Аналогичные изменения произошли и в группе животных с ишемией головного мозга без овариэктомии. При введении аргинина и таурина в группе крыс с ИГМ показатели коагуляционного гемостаза снижаются, что свидетельствует о нормализации свертывания крови (табл. 2).

**Таблица 2 – Показатели тромбэластографии
у экспериментальных животных**

Группа	К, сек.	R, сек.	T, сек.
Контроль	214,0 ± 5,1	140,5 ± 4,5	1001,5 ± 34,9
ИГМ	132,0 ± 6,9*	82,0 ± 5,3*	690,0 ± 12,3*
овариэктомия + ИГМ	102,0 ± 7,6*	102,0 ± 6,6*	692,0 ± 14,1*
овариэктомия + аргинин + ИГМ	186,5 ± 3,4 [#]	138,6 ± 2,8 [#]	983,7 ± 8,5 [#]
овариэктомия + таурин + ИГМ	178,4 ± 5,4 [#]	132,6 ± 3,8 [#]	876,7 ± 6,4 [#]

Примечание:

* - достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

** - достоверно по сравнению с группой - ИГМ ($p < 0,05$)

[#] - достоверно по сравнению с группой - оvariэктомия + ИГМ ($p < 0,05$)

Таким образом, установлено, что проведенная перед основным ишемическим воздействием оvariэктомия существенно влияет на степень гидратации головного мозга и коагуляционный гемостаз, вызывая гиперкоагуляцию. Введение же препаратов аргинина и таурина нормализуют все показатели, что позволяет рекомендовать их для профилактики ишемических повреждений головного мозга.

Литература

1. Афанасьев, В.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В.В. Афанасьев С.А. Румянцева, Е.В. Силина // Журнал «Медицинский Совет». – 2008. – №9–10. – С. 35–39.
2. Межевитинова, А.Е. Предменструальный синдром (в помощь практикующему врачу) / А.Е. Межевитинова. – Гинекология. – Т.4, № 3. – 2002. – С. 26–29.
3. Шаткина, Г.В. Возможные варианты рефлексотерапии посткстрационного и климактерического синдромов, протекающих с симпатoadреналовыми кризами / Г.В. Шаткина, Е.Е. Мейзеров. – Традиционная медицина. – 2008. – № 3 (14). – С. 35-38.
4. Старкова, Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н.Т. Старкова. – Санкт-Петербург: Питер – 1996. – 554 с.

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ НИКОТИНАМИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

¹Ходосовский М.Н., ¹Зинчук В.В., ²Хлопицкий С.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

²Ягелонский университет, Краков, Польша

Ишемия и возникающая вслед за ней гипоксия тканей являются мощными факторами стимуляции выработки оксида азота эндотелием сосудов. Вместе с тем, длительные периоды ишемии могут приводить к дисфункции эндотелия при реперфузии, что нарушает сбалансированную продукцию вазоконстрикторов и вазодилататоров, ведет к развитию микроциркуляторных и функциональных расстройств в органе. Никотинамид

(НА, витамин РР) относится к витаминам группы В. Он является субстратом для биосинтеза НАД⁺, регулирует ферментативную активность окислительно-восстановительных процессов, подавляет клеточную пролиферацию, принимает участие в репарации ДНК и модификации путей регуляции экспрессии генов и клеточной смерти. Известно, что НА относят к веществам группы антигипоксантов. Представляется интересным изучить влияние НА на функциональное состояние печени при моделировании синдрома ее ишемии-реперфузии.

Цель исследования изучить влияние НА на функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии у крыс.

Материал и методы. Работа выполнена на белых взрослых крысах-самцах массой 360–440 г, предварительно выдержанных в стандартных условиях вивария. Под комбинированным наркозом (тиопентал натрия 30 мг/кг, калипсол 100 мг/кг) ишемию печени вызывали маневром Прингла в течение 30 мин, реперфузионный период длился 120 мин. Вводили силиконовый катетер в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Забор образцов крови осуществляли в конце реперфузионного периода. Функциональное состояние печени оценивали по активности в плазме крови аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ, соответственно), используя стандартный набор реактивов фирмы «Cormay» (Польша). Все опыты проведены в соответствии с этическими стандартами по проведению исследований на экспериментальных животных Ягелонского университета г. Кракова и Гродненского государственного медицинского университета.

Животных разделили на 6 экспериментальных групп. 1-я группа – контрольные животные (n=8), во 2-й группе крыс моделировали ишемию реперфузию печени (n=8). В остальных группах за 10 мин до ишемии-реперфузии печени крысам внутрибрюшинно вводили НА: в 3-й группе – в дозе 100 мг/кг (n=8), во 4-й – 200 мг/кг (n=8), в 5-й – 500 мг/кг (n=8), 6-й – 1000 мг/кг (n=8). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В конце реперфузионного периода у крыс 2-й группы наблюдалось увеличение активности АлАТ и АсАТ в плазме смешанной венозной крови по отношению к контрольным животным в 8,5 ($p < 0,05$) и 8,3 ($p < 0,05$) раза, соответственно. Данные изменения указывали на ухудшение функционального состояния печени у животных при ишемии-реперфузии органа, которое могло быть вызвано интенсификацией свободнорадикальных процессов и повреждением эндотелия синусоидов органа в остром реперфузионном периоде [1]. Введение НА в дозе 100 и 200 мг/кг у животных 3-й и 4-й групп соответственно не приводило к улучшению функцио-

нального состояния печени после ишемию Так у крыс 3-й группы активность АлАТ и АсАТ в крови по отношению к контрольным животным повышалась в 8,4 ($p < 0,05$) и 7,9 ($p < 0,05$) раза, а у животных 4-й группы – в 7,3 ($p < 0,05$) и 7,1 ($p < 0,05$) раза, соответственно. У экспериментальных животных 5-й и 6-й групп наблюдалась тенденция к улучшению функционального состояния печени после ишемии. Так, активность АлАТ и АсАТ у крыс 5-й группы по отношению к контролю возрастала в 6,9 ($p < 0,05$) и 6,6 ($p < 0,05$) раза, соответственно. Однако уровень активности АсАТ здесь был ниже, чем во 2-й группе. В 6-й группе крыс уровень активности АлАТ и АсАТ крови превышал контрольный в 5,4 ($p < 0,05$) и 5,3 ($p < 0,05$) раза, соответственно. Однако активность этих ферментов была ниже, чем во 2-й группе. Данные изменения активности АлАТ и АсАТ у крыс 6-й группы указывают на улучшение функционального состояния печени при использовании высоких доз НА. Интересно отметить, что данное улучшение было схожим с тем, которое оказывал метилникотинамид на печень при моделировании синдрома ишемии-реперфузии [2]. Однако следует отметить, что данное производное НА оказывало этот эффект в существенно меньших дозах.

Возможно, улучшение функционального состояния печени при использовании высоких доз НА было следствием улучшения окислительно-восстановительных процессов в органе после ишемии, так как НА может регулировать ферментативную активность окислительно-восстановительных процессов. Известно, что ткани печени не могут эффективно утилизировать кислород после ишемии. Последствием этого является усиление свободнорадикальных процессов, таких как перекисное окисление липидов мембран гепатоцитов и как следствие нарушение функции последних, что и наблюдалось во 2-й группе экспериментальных животных.

Таким образом, влияние НА на функциональное состояние печени носит выраженный дозозависимый характер. Небольшие дозы НА (100 или 200 мг/кг) не оказывают положительного эффекта, тогда как высокие дозы (500 и особенно 1000 мг/кг) приводят к улучшению функционального состояния печени при ишемии-реперфузии.

Литература

1. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени // Успехи физиол. наук. – 2006, № 4. – С. 45–56.
2. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Хлопицкий С. Влияние 1-метилникотинамида на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при ишемии-реперфузии печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010, № 4. – С. 11–13.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПОР НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА У ТРЕНИРОВАННЫХ КРЫС

Шиманская Т.В., Гошовская Ю.В., Чумак А.Г, Сагач В.Ф.,
Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев
УО «Белорусский государственный университет», Минск, Беларусь

Формирование адаптационных возможностей миокарда при физической нагрузке обусловлено способностью эндотелия коронарных сосудов продуцировать оксид азота (NO) [3]. Последний является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и обладает вазодилататорным эффектом. Как показано нами ранее, блокада синтеза NO отменяла увеличение коронарного потока и сократительной активности миокарда, расширение функциональных резервов сердца крыс, наблюдаемые при его адаптации к физической нагрузке плаванием. Одновременно NO способен выступать эффективным ингибитором митохондриальных пор, нами продемонстрировано усиление этих свойств у животных после физической тренировки [2]. Возникает вопрос, какие именно эффекты NO преобладают при адаптации сердца к физической нагрузке? Мы предприняли попытку поиска регуляторных путей и возможных механизмов действия оксида азота, имеющих место в условиях его повышенного синтеза.

Материал и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 300–350 г. Синтез оксида азота стимулировали посредством дозированной физической нагрузки крыс плаванием. Тренировочная нагрузка производилась в бассейне с водой при температуре 30–32°C на протяжении 4-х недель по схеме, детально описанной ранее [3]. На изолированных сердцах крыс осуществляли перфузию коронарных сосудов по методу Лангендорфа при постоянном давлении 75 мм рт.ст., температуре 37°C, аэрации карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) раствором Кребса – Хензелейта следующего состава (в mM): NaCl - 118; KCl - 4,7; MgSO₄ - 1,2; NaHCO₃ - 24; KH₂PO₄ - 1,2; глюкоза - 10; CaCl₂ - 1,7. Оценку функционального состояния сердца осуществляли по величине давления в полости левого желудочка и его первой производной dP/dt_{max} и dP/dt_{min} , которое измеряли тензодатчиками 746 (Eleva, Швеция) и непрерывно регистрировали с помощью программного обеспечения Global Lab. Величину коронарного потока определяли по объёму оттекающего от сердца перфузионного раствора за 1 мин. Напряжение кислорода в притекающем и оттекающем от сердца растворе измеряли электродом Кларка на газоанализаторе BMS 3 Mk 2. Рассчитывали потребление и кислородную стоимость работы сердца. Для оценки функциональных резервов сердца и его диастолической жесткости моделировали дозированную нагрузку объемом (шаг 34 мкл) и строили кривую Франка-Старлинга. Осуществляли по-

следовательную перфузию возрастающих от 2,5 мМ до 15 мМ концентраций CaCl_2 на протяжении 15 мин каждая. Степень проницаемости митохондриальных мембран кардиомиоцитов оценивали по выделению в оттекающий от сердца раствор митохондриального фактора по описанной ранее схеме [1].

Блокаду синтеза NO осуществляли с помощью N (G)-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME, SIGMA), который вводили в перфузионный раствор в течение 10 мин (10^{-5} М), аналогичным образом применяли донор оксида азота нитропруссид натрия (SIGMA) в концентрации 10^{-4} М. В качестве ингибитора образования митохондриальных пор использовали мелатонин ($2,5 \times 10^{-5}$ М, 10 мин). Статистическую обработку данных производили разностным методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Мы предположили, что наряду с вазодилаторным влиянием эффект адаптации сердца к физической нагрузке в первую очередь обусловлен действием оксида азота на образование митохондриальных пор. В этом случае у тренированных крыс он должен сохраняться при блокаде синтеза NO и митохондриальных пор иным ингибитором. В качестве ингибитора активации митохондриальных пор был избран гормон эпифиза мелатонин, поскольку ранее было продемонстрировано его протекторное влияние на сердце вследствие ингибирующего действия на образование митохондриальных пор [4]. В экспериментальных работах на животных в условиях повышенного тонуса артериальных сосудов продемонстрирован вазодилаторный эффект мелатонина [5, 6], обусловленный как антиоксидантной активностью, так и стимулирующим влиянием на продукцию эндотелиальной NO-синтазы.

Введение мелатонина в перфузионный раствор изолированного сердца крыс, подвергавшихся физическим тренировкам, на фоне блокады синтеза оксида азота приводило к угнетению функционального состояния сердца. Наблюдали уменьшение величины не только всех показателей кардиодинамики и сократительной активности миокарда, но и ухудшение кислородного обмена миокарда. Снижались функциональные резервы сердца. Плато кривой Франка-Старлинга у них было менее продолжительным, а угол подъема конечно-диастолического давления более крутым. По амплитуде реакции сердца в ответ на возрастающие концентрации кальция хлорида в перфузионном растворе, выявляли адаптационные возможности сократительной функции миокарда и его чувствительность к образованию митохондриальных пор. Показано, что одновременное подавление синтеза NO и митохондриальных пор или только блокада митохондриальных пор мелатонином у тренированных крыс сопровождалась развитием одинаковой по характеру реакции сердец. Максимальная инотропная стимуляция миокарда у этих крыс наблюдалась в

ответ на введение 5,0 мМ Ca^{2+} , а у тренированных – 10 мМ CaCl_2 , Фибрилляции и остановки сердца животных с блокадой митохондриальных пор мелатонином регистрировали уже при 10 мМ Ca^{2+} , что свидетельствовало о существенном нарушении Ca^{2+} обмена. Введение L-NAME и мелатонина тренированным животным не изменяло величины пика оптической плотности оттекающего от сердца раствора ($0,027 \pm 0,012$ у.ед.), однако появление митохондриального фактора фиксировалось уже при 5,0 мМ Ca^{2+} . В случае применения только мелатонина высвобождение фактора зарегистрировано еще раньше, при 2,5 мМ концентрации кальция, то есть на разных моделях блокада митохондриальных пор мелатонином существенно угнетала реакцию сердец тренированных животных на введение Ca^{2+} .

Аналогичный характер реакции сердца был зарегистрирован при введении мелатонина на фоне применения донора оксида азота нитропруссид натрия у интактных животных.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствовали, что оксид азота и митохондриальные поры выступают в едином контуре регуляции функции сердца. Подавление образования митохондриальных пор мелатонином на фоне повышенного содержания NO, будь то результатом стимуляции его синтеза путем физической тренировки или действия донора нитропруссид натрия, нивелировало адаптивные эффекты, вызываемые оксидом азота, т.е. функционирование митохондриальных пор крайне необходимо для адаптации миокарда к физической нагрузке.

Работа выполнена при поддержке ГФФИ Украины.

Литература

1. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття митохондриальної пори//Фізіол. ж. – 2003. –49, №4. – С.7–13.
2. Шиманская Т.В, Добровольский Ф.В., Вавилова Г.Л. и др. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца //Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – 95, 1. – С.28–37.
3. Шиманська Т.В., Гошовська Ю.В., Сагач В.Ф. Роль оксиду азоту у розвитку скоротливих реакцій міокарда тренуваних тварин //Фізіол. ж. – 2010. – 56, – №.5. – С.3–12.
4. Petrosillo G., Colantuono G., Moro N., et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening//AJP – Heart. – 2009. – 297, N 4. – P. H1487-H1493.
5. Shibata S., Satake N., Takagi T., et al. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery//Gen. Pharmacol – 1989. – 20.– P.677–680.
6. Weekley B.L. Melatonin-induced relaxation of rat aorta: interaction with adrenergic agonists.//J. Pineal Res. – 1991. – 11. – P.28–34.

ВЛИЯНИЕ КРАСИТЕЛЕЙ В ОБОЛОЧКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Аляхнович Н.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь

Синтетические пищевые красители применяются для окрашивания пищевых продуктов и входят в состав оболочек лекарственных препаратов [1]. Красители, поступая в организм в качестве гаптен и связываясь с протеинами, становятся полноценными антигенами, к которым могут синтезироваться специфические антитела [2]. При помощи Fc-фрагмента антитела связываются с Fc-рецепторами на мембранах эффекторных клеток и вызывают различные реакции, в том числе пролиферацию, синтез цитокинов, апоптоз. Известно, что Fc-рецепторы могут экспрессироваться не только на всех видах лейкоцитах, но и на эпителиальных, эндотелиальных и других типах, что предполагает широкий круг ответных реакций на повторное поступление аллергена в сенсibilизированный организм [3].

Если применение красителей кардинально изменило вид пищевых продуктов для среднестатистического субъекта в развитых странах, и запрет их использования в пищевой промышленности маловероятен, то *использование красителей в оболочках лекарственных форм не представляется абсолютно необходимым.*

Учитывая возможные побочные эффекты пищевых добавок в виде формирования истинной пищевой аллергии и псевдоаллергических реакций на «лекарственный препарат» и вероятное проявление *обратно противоположного действия ожидаемому лечебному эффекту конкретного лекарственного вещества*, назрел вопрос о рациональности использования красителей в оболочках лекарственных форм.

Цель – выявление аллергии на пищевые красители, использующихся в составе оболочек лекарственных препаратов, у лиц с неотягощенным аллергическим анамнезом.

Материал и методы. Проанализирован перечень лекарственных препаратов, применяющихся для лечения больных амбулаторно и в условиях стационара (кардиологического отделения ВОКБ) на предмет наличия синтетических красителей в их оболочках.

Обследовано 23 человека (15 (65%) мужчин и 8 (35%) женщин, средний возраст [60,6 + 5,1; 60,6 – 5,1] лет) с неотягощенным аллергическим анамнезом. Все лица имели тяжелое кардиологическое заболевание (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия) и «большой стаж» (свыше 5 лет) употребления пищевых красителей вместе с препаратами, длительно принимающимися по поводу основного заболевания.

Определение IgE, IgG и IgA антител к красителям наиболее часто входящих в оболочки лекарственных препаратов (кармуазин (азорубин) E122; апельсиновый желтый (Sunset Yellow) E110; диоксид титана E171; кошениловый красный, пунцовый 4R (Poncea 4R) E 124 и консерванту (бензоат натрия E 211) в сыворотке крови проводилось стандартным методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты оценивали с помощью анализатора ADAP Anthos Labtec Instruments при длине волны 450/620 нм. Отрицательный результат считался при значении оптической плотности меньше 0,350 ед., сомнительный – 0,350–0,590, положительный – выше 0,590. Все пробы дублировали.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel, Statistica 6,0, уровень значимости принимался $\alpha=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Мы выдвинули гипотезу о возможном влиянии красителей, входящих в оболочку лекарственных средств, на развитие патологических иммунологических реакций.

Наличие связанных Fc-рецепторами антител к пищевым красителям на мембранах эндотелия коронарных сосудов, может являться причиной дисфункции эндотелия при повторном взаимодействии с антигеном. Это может привести к развитию приступа стенокардии или другой патологической реакции в ответ на реакцию взаимодействия антигена и антитела на поверхности эндотелиальной клетки. Следовательно, препарат, призванный защитить больного от недуга, может сам вызывать его развитие в связи с наличием потенциальных аллергенов (красителей и других химических добавок) в составе своей оболочки даже у лиц с неотягощенным аллергоanamнезом!

Результаты обследования пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Количество положительных (+) и сомнительных (+/-) реакций ИФА у пациентов кардиологического отделения (n=23)

Группы пациентов	IgA	IgG	IgE
Кардиологическая группа	3 полож. 16 сомнит.	2 сомнит.	2 полож.* 1 сомнит.
к диоксиду титана	3(+) - 13%, 12(+/-) - 52%		1 (+) - 4,3%
к Poncea	2(+/-) - 8,7%		
к Sunset	1 (+/-) - 4,3%		
к кармуазину	1 (+/-) - 4,3%	1 (+/-) - 4,3%	1 (+) - 4,3% 1 (+/-) - 4,3%
к бензойной кислоте		1 (+/-) - 4,3%	

* - позитивный результат в одном из дуплета контролей

При скрининговом обследовании положительные реакции, т.е. антитела классов IgE, IgG, IgA к исследуемым красителям, были выявлены в 5 случаях (IgE-антитела – в 4,3% к кармуазину и 4,3% случаев к диоксиду титана, IgA-антитела – в 13% случаев, все к диоксиду титана).

Сомнительные реакции – в 19 случаях (в 16 (94,1%) случаев – IgA-антитела, причем в 12 случаях (75%) из них - к диоксиду титана).

У 2 (8,7%) человек выявлены одновременно IgA-антитела к диоксиду титана и Sunset yellow, у 1 (4,3%) пациента – IgG-антитела к кармуазину и бензойной кислоте и IgA-антитела к диоксиду титана.

Учитывая, что антитела к диоксиду титана и кармуазину выявлялись чаще всего, проанализированы различия показателей оптической плотности лунок с красителем по сравнению с контролем (без красителя) (рассчитывалось среднее арифметическое между показателями дуплетов).

Выявлены достоверные различия по антителам класса IgE ($p=0,015$) к кармуазину и контролем (лунки без красителя) по критерию Уилкоксона для непараметрических величин.

Выявлены достоверные различия по антителам класса IgA ($p<<0,0001$) к диоксиду титана и контролем по критерию Стьюдента, так как величины подчинялись нормальному закону частотного распределения) (Рисунок 1).

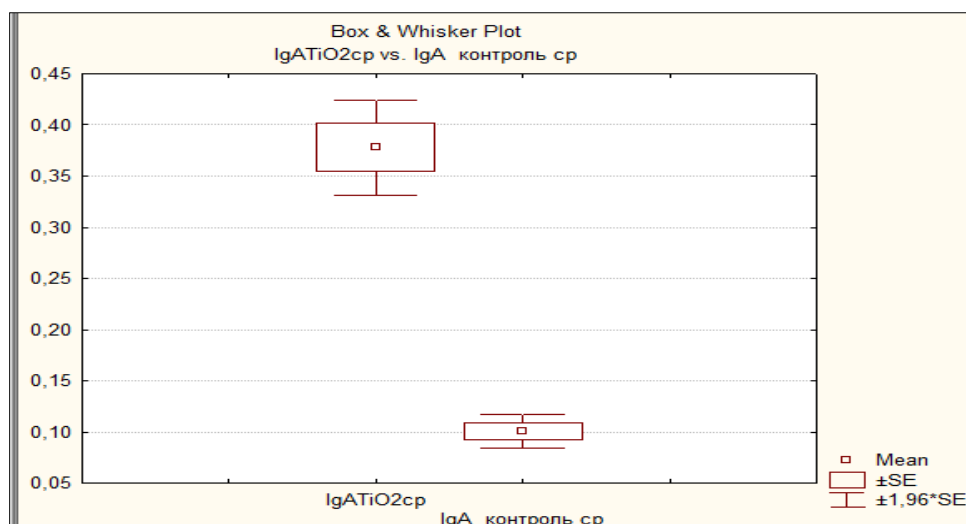


Рисунок 1. Достоверность различий по доверительным интервалам между оптической плотностью лунок с TiO_2 и контролем (лунки тест-системы без красителя)

Заключение. Выявлены антитела разных изоформ к синтетическим пищевым красителям у лиц с неотягощенным аллергическим анамнезом. Достоверные статистически значимые различия выявлены

между IgA-антителами к диоксиду титана и контролем; между IgE-антителами к кармуазину и контролем. Необходимо рассмотрение вопроса о целесообразности применения красителей в оболочках лекарственных препаратов.

Литература

1. Лусс, Л.В. Роль пищевых добавок в формировании истинной и ложной пищевой аллергии / Л.В. Лусс, Т.Ю. Репина // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 4–7.
2. Титова, Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 41–46.
3. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // М.: Мед. лит. – 2009. – С. 115–126.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У ЖЕНЩИН ВО II И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Долина И.В., Буцель А.Ч.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Одним из патологических состояний, имеющих своим патогенезом нарушение гемодинамики в сосудах мелкого калибра у беременных женщин, является вазомоторный ринит (ВР). По литературным данным ВР развивается у 1/3 беременных. Предпосылками изменения гемодинамики в сосудах слизистой оболочки полости носа у беременных являются: изменение гормонального статуса, а так же увеличение объема циркулирующей крови, начиная со II триместра беременности. Все это создает условия для повышенной нагрузки на сосуды микроциркуляторного русла, замедлению кровотока в них, формированию стаза и интерстициального отека.

Исследование сосудистой сети слизистой оболочки полости носа проводилось ранее различными методами: риноплетизмография (Л.А. Лучихин, 1974), контактная микроскопия (М.С. Плужников, 1980), ринореография (И.Ф. Кандауров, Я.А. Накатис 1984, А.Г. Волков и соавт., 2002), эндоназальная ультразвуковая доплерография (С.Б. Мосихин и соавт., 2004). Все описанные методики требуют большого количества времени для их проведения и не всегда могут быть использованы для диагностики патологических состояний у беременных женщин. В тоже время в литературе не описаны данные параметров гемодинамики сосудов слизистой оболочки полости носа у здоровых беременных женщин и страдающих вазомоторным ринитом.

Основными параметрами доплерограммы являются скоростные характеристики потока и уровень периферического сопротивления. Для оценки гемодинамики слизистой оболочки полости носа у беременных, мы разработали новый метод ультразвуковой доплерографии сосудов, основанный на снятии скоростных характеристик кровотока по наружной методике (заявка на изобретение № А 20100239 от 18.02.2010 г.).

Цель работы – разработать метод диагностики вазомоторного ринита у беременных женщин во II и III триместрах на основе оценки гемодинамики в сосудах слизистой оболочки полости носа

Материал и методы. Нами было обследовано 42 женщины во II и III триместрах беременности: 22 беременных, страдающих вазомоторным ринитом и 20 здоровых. Ультразвуковая доплерография проводилась на аппарате «Voluson 730 Expert», в положении пациенток лежа на спине по чрескожной методике. Линейный мультислотный датчик с диапазоном частот 10–16 МГц устанавливали на область границы костной и хрящевой части крыльев носа, области проекции латеральной стенки полости носа. Выполнялась эхоскопия правой нижней носовой раковины глубиной 5–45 мм в В-режиме, доплеровское цветовое картирование, импульсно-волновой доплер с частой повторения импульсов 0,1–1,3 кГц, при угле локации 0–40°, контрольном объеме 1,0 мм³. Сначала визуализировались сосуды, и проводилась дифференцировка таковых с артериальным спектром. Значения линейной скорости кровотока регистрировали по максимальным показателям звукового сигнала при чистом его воспроизведении, добиваясь этого путем изменения угла локации и глубины сканирования (шаг 0,1 мм).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики. Вычисляли средние значения выборок (M), стандартную ошибку средних величин (m), производили построение доверительных интервалов (Δ) для средних величин исследуемых совокупностей с уровнем надежности $\gamma=0,95$. Проверяли гипотезы о равенстве средних значений с использованием дисперсионного анализа и t – критерия Стьюдента для независимых выборок при уровне значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среднее значение систолической линейной скорости кровотока во II триместре у здоровых беременных женщин составляло $11,62 \pm 0,84$ см/с, диастолической линейной скорости кровотока – $3,32 \pm 0,40$ см/с, индекс резистентности – $0,60 \pm 0,01$, систоло-диастолический индекс – $2,57 \pm 0,09$.

Мы определили, что среднее значение систолической линейной скорости кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа у здоровых

женщин в III триместре гестации равно $9,85 \pm 0,97$ см/с, диастолической линейной скорости кровотока – $4,65 \pm 0,42$ см/с, индекс резистентности – $0,49 \pm 0,02$, систоло-диастолический индекс – $1,99 \pm 0,11$.

Среди пациенток с вазомоторным ринитом во II триместре показатели кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа были: средняя систолическая линейная скорость кровотока была равна $5,67 \pm 0,70$ см/с, диастолическая линейная скорость кровотока $2,60 \pm 0,20$ см/с, индекс резистентности $0,45 \pm 0,02$, систоло-диастолический индекс $1,78 \pm 0,06$. В III триместре средняя систолическая линейная скорость кровотока была равна $4,04 \pm 0,53$ см/с, диастолическая линейная скорость кровотока $2,23 \pm 0,22$ см/с, индекс резистентности $0,43 \pm 0,03$, систоло-диастолический индекс $1,81 \pm 0,11$.

Сравнивая показатели, полученные у пациенток с вазомоторным ринитом, с показателями здоровых беременных женщин в тех же сроках беременности, мы обнаружили, что среднее значение систолической линейной скорости кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа во II триместре в основной подгруппе было $5,67 \pm 0,70$ см/с, что достоверно ниже показателя в подгруппе контроля – $11,62 \pm 0,84$ см/с ($p_{\text{Стьюдента}} = 0,002$). Среднее значение диастолической линейной скорости кровотока во II триместре в основной подгруппе было $2,60 \pm 0,20$ см/с, что достоверно ниже показателя у беременных женщин в контрольной подгруппе – $3,32 \pm 0,40$ см/с ($p_{\text{Стьюдента}} = 0,002$). Среднее значение индекса резистентности во II триместре в основной подгруппе было $0,45 \pm 0,02$, что ниже, чем в подгруппе контроля – $0,60 \pm 0,01$ ($p_{\text{Стьюдента}} = 0,002$). Среднее значение систоло-диастолического индекса во II триместре в основной подгруппе было ниже показателя в подгруппе контроля – $1,78 \pm 0,06$ и $2,57 \pm 0,09$ соответственно ($p_{\text{Стьюдента}} = 0,002$). В III триместре у беременных женщин, страдающих вазомоторным ринитом, среднее значение систолической линейной скорости кровотока равно $4,04 \pm 0,53$ см/с, среднее значение диастолической линейной скорости кровотока – $2,23 \pm 0,22$ см/с, индекс резистентности – $0,43 \pm 0,03$, систоло-диастолический индекс – $1,81 \pm 0,11$.

Сравнивая показатели кровотока у здоровых пациенток и страдающих вазомоторным ринитом в III триместре гестации, мы обнаружили те же закономерности, что и во II триместре. Среднее значение систолической линейной скорости кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа в III триместре гестации в основной подгруппе составляло $4,04 \pm 0,53$ см/с, что достоверно ниже показателей в III триместре гестации в подгруппе контроля – $9,85 \pm 0,97$ см/с, ($p_{\text{Стьюдента}} = 0,0005$). Среднее значение диастолической скорости кровотока в III триместре беременности в основной подгруппе ($2,23 \pm 0,22$ см/с) также достоверно ниже показателей в подгруппе контроля в том же сроке ($4,65 \pm 0,42$ см/с), $p_{\text{Стьюдента}} = 0,0001$. Среднее значение индекса резистентности в III триместре гестации в основной подгруппе было $0,43 \pm 0,03$, что имеет

тенденцию к более низким показателям, чем в III триместре гестации в подгруппе контроля – $0,49 \pm 0,02$, ($p_{\text{Стьюдента}}=0,055$). Среднее значение систоло-диастолического индекса в III триместре беременности в основной подгруппе было равно $1,81 \pm 0,11$, что также имеет тенденцию к более низким показателям, чем в группе контроля в III триместре ($1,99 \pm 0,11$), $p_{\text{Стьюдента}}=0,055$.

Заключение. Определены показатели гемодинамики в сосудах слизистой оболочки полости носа у здоровых беременных женщин во II и III триместрах. Систолическая и диастолическая линейные скорости кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа пациенток с вазомоторным ринитом во II, III триместрах ниже, чем у здоровых. Систолю-диастолический индекс и индекс резистентности у беременных женщин с вазомоторным ринитом во II триместре достоверно ниже чем у здоровых, а в III триместре имеет тенденцию к более низким показателям в сравнении со здоровыми. Предложенный метод, основанный на изменении скоростных характеристик кровотока в сосудах слизистой оболочки полости носа является информативным для диагностики вазомоторного ринита у беременных.

Литература

1. Мосихин С.Б., Баранова Е.А., Лопатин А.С. Ультразвуковая доплерография в изучении гемодинамики полости носа и околоносовых пазух // Российская ринология. – 2004. – № 2. – С. 4–7.
2. Накатис Я.А., Рязанцев С.В., Лопатко А.И. Комплексное изучение эндоназальных сосудистых расстройств / Я.А. Накатис, С.В. Рязанцев, А.И. Лопатко // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1984. – №2. – С. 25–28.
3. Харченко В.В. Структурно-функциональные особенности различных зон слизистой оболочки полости носа человека в норме и при некоторых формах воспалительной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02/Курский гос. мед. унив-т. – Волгоград. 2004. – 34с.
4. Ellegard E.K. Pregnancy rhinitis// Immunol. Allergy. Clin. North Am., 2006. – Vol.26. – №1. – P.119–135.
5. Gani F., Braidia A., Lombardi C. et al. Rhinitis in pregnancy //Allerg. Immunol. (Paris), 2003. – Vol.35. – №8 – P.306–313.

ТАМПОНАДА НОСА, КАК ФАКТОР, НЕГАТИВНО ВЛИЯЮЩИЙ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА

Картель А. А., Буцель А. Ч., Долина И. В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Сосудистая стенка имеет фенестрированный тип строения. Травмирование слизистой оболочки приводит к пропотеванию жидкой части крови через сосудистую стенку и развитию отека [1, 2, 3].

Одна из наиболее частых патологий в практике врача-оториноларинголога – носовые кровотечения [4]. Наиболее часто используемым методом остановки носового кровотечения является передняя тампонада носа. Использование для тампонады носа марлевого тампона является достаточно травматичным для слизистой оболочки полости носа и, в частности, для кровеносных сосудов [5].

Цель работы – выбрать наименее травматичный метод тампонады полости носа с целью остановки носового кровотечения.

Материал и методы. Для тампонады использовали марлевую турунду шириной 1 см. Тампон удерживали в полости носа в течение трех суток.

Тампоны из поливинилалкоголя анатомической формы длиной 100 мм использовали в качестве гемостаза. Удерживали тампон в полости носа в течение трех суток.

Для сравнения влияния марлевого и поливинилалкоголевого тампонов на состояние слизистой оболочки полости носа оценивали транспортную функцию мерцательного эпителия при помощи сахаринного теста и определения рН слизи полости носа.

Обследовано 62 пациента мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет, оперированных по поводу искривления перегородки носа, разделенные на две основные группы. Достоверных различий среди пациентов обеих групп по возрасту и полу не было.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в пакете прикладных программ Statistiks for Windows (версия 6.0, 2000), использовали t – критерий Стьюдента для независимых выборок при уровне значимости =0,05.

Результаты и их обсуждение. При сравнении показателей после удаления тампонов выявлено, что у пациентов тампонируемых материалом из поливинилалкоголя концентрация водородных ионов слизи из полости носа $8,67 \pm 1,15$, что ниже, чем у пациентов, тампонируемых марлевыми тампонами $9,07 \pm 1,03$.

Исследования показателей сахариного теста выявили, что транспортная функция мерцательного эпителия при применении ПВА-тампонов имеет тенденцию к более быстрому восстановлению $6,41 \pm 1,94$ минут, чем при применении марлевой тампонады $11,93 \pm 2,72$ минут.

Заключение. Тампонада носа при помощи ПВА-тампонов является менее травматичной для слизистой оболочки полости носа. ПВА-тампоны вызывают значительно менее выраженные болевые ощущения у пациентов, сокращают время тампонады, не вызывают интоксикации. Удаление ПВА-тампонов из полости носа производится одномоментно, не вызывает рецидива носового кровотечения. Показатели концентрации водородных ионов и сахариного теста после растампонирувания полости носа ближе к норме при использовании ПВА-тампонов.

Выявленное влияние на слизистую оболочку полости носа от применения тампонов из поливинилалкоголя подлежит дальнейшему изучению.

Литература

1. Куприянов, В.В. Микроциркуляторное русло / Куприянов В.В., Карачанов Я.Л., Козлов В.И. – М.: Медицина, 1975. – С. 213.
2. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты//Кардиология. – 2001. – №2. – С. 50–58.
3. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия//Физиологический журнал – 1993. – №8. – С. 1–12.
4. Солдатов, И.Б. Руководство по оториноларингологии / И.Б. Солдатов, В.Ф. Антонив; под ред. И.Б. Солдатова. – М.: Медицина, 1994. – С. 616.
5. Плужников М.С. и [др.]. Слизистая оболочка носа: механизмы гомеостаза и гомеокинеза – СПб.: [б.и.], 1995. – С. 104.

Научное издание

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалы VII Международной
научно-практической конференции

24–25 мая 2012 г.

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

Е.В. Малнач

Подписано в печать . Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 14,22. Тираж экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет им. П.М. Машерова».
ЛИ № 02330 / 0494385 от 16.03.2009.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет им. П.М. Машерова».
210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.