

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:

экспериментальные
и клинические
исследования



Витебск 2014

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 VIII Международной
научно-практической конференции,
посвященной памяти профессора
А.П. Солодкова*

Витебск, 23 мая 2014 г.

*Витебск
ВГУ имени П.М. Машерова
2014*

УДК 611.018.74:612.1(062)

ББК 54.102я431

Д48

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 5 от 21.04.2014 г.

Редакционная коллегия:

профессор **И.М. Прищепа** (*главный редактор*);

академик НАН Беларуси, профессор **А.Г. Мрочек**;

член-корреспондент НАН Беларуси, профессор **В.В. Зинчук**;

профессор **Ф.И. Висмонт**

Д48 Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол.: И.М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2014. – 257 с.

ISBN 978-985-517-441-8.

Научное издание 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.

Предназначено для научных работников, широкого круга врачей, а также студентов медицинских вузов.

УДК 611.018.74:612.1(062)

ББК 54.102я431

ISBN 978-985-517-441-8

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2014



СОЛОДКОВ
Александр Петрович
(1960–2013 гг.)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Почти четверть века развитие экспериментальной кардиологии в Беларуси связано с научной деятельностью профессора Александра Петровича Солодкова. Нелепая случайность оборвала жизнь великого ученого, педагога и государственного деятеля, он оставил не только труды, обогатившие отечественную науку, созданную им научную школу, учеников и последователей, но и массу идей и предложений, заслуживающих дальнейшей разработки.

Поэтому естественным является желание сборник научных статей, впервые выходящий без участия А.П. Солодкова, посвятить его памяти.

Основная особенность сборника состоит в том, что научным статьям предшествует раздел, в котором ученики, коллеги и друзья А.П. Солодкова рассказывают о нем как видном ученом, педагоге, человеке, организаторе и государственном деятеле.

Воспоминания дают возможность объективно и всесторонне оценить его заслуги перед наукой и обществом. Они показывают, что Александр Петрович Солодков был человеком целеустремленным, энергичным, добропорядочным, любящим жизнь во всех ее проявлениях.

Сборник материалов научной конференции состоит из следующих разделов: «Дисфункция эндотелия в клинике внутренних болезней», «Дисфункция эндотелия в кардиологии», «Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия», «Дисфункция эндотелия: экспериментальные исследования», «Дисфункция эндотелия: клинические аспекты в акушерстве и гинекологии».

Если настоящее издание в какой-то мере поможет читателям расширить свой кругозор, а молодым исследователям найти свой научный путь, то это будет лучшим памятником профессору Александру Петровичу Солодкову.



ПРОФЕССОР А.П. СОЛОДКОВ В ВОСПОМИНАНИЯХ КОЛЛЕГ, УЧЕНИКОВ И ДРУЗЕЙ

Какое счастье, что память возвращает нам прошлое не для того, чтобы переделать его, а лишь затем, чтобы осмыслить, оплакать понять. Мы в ответе за все – за каждый поступок и за каждое слово, и память предлагает нам обдумать, зачем мы жили, что мы сделали со своей жизнью, было ли у нас назначение и выполнили ли мы его.

Н. Мандельштам

ИЗ ВОСПОМИНАНИЙ О ПРОФЕССОРЕ А.П. СОЛОДКОВЕ

Беляева Л.Е.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Я знала Александра Петровича в течение 16 лет. Во время моей учебы в аспирантуре он был одним из моих научных руководителей. Под его руководством я осваивала методику перфузии изолированного сердца крысы и изучение ауторегуляторной способности коронарных сосудов. Работоспособность, четкое планирование эксперимента, глубокий анализ полученных данных, и главное – искренняя радость от полученных результатов – всему этому нельзя было не поучиться у Александра Петровича. Без советов, поддержки и помощи Александра Петровича Солодкова и Владимира Ивановича Шебеко, моих научных руководителей, моя диссертационная работа вряд ли состоялась бы. Вспоминаю эпизод, когда мы с Александром Петровичем смешивали в маленьком баллоне кислород и водород для получения карбогена, необходимого для аэрирования перфузионного раствора. Процедура проходила в условиях предельной концентрации внимания. Я мало чем могла помочь Александру Петровичу, но стояла рядом. Когда баллон был уже заправлен, случайно кто-то из нас задел газовый ключ, который упал со стола и с грохотом ударился о кафельный пол лаборатории... В один момент перед каждым из нас мгновенно пронеслась вся жизнь... Несомненно, личное участие Александра Петровича в подготовке к моей экспериментальной работе характеризовало его как достойного научного руководителя.

Мне доставляло истинное удовольствие наблюдать за тем, как Александр Петрович анализировал полученные результаты – он оперировал фактами так, что формулировка выводов превращала научную работу в процесс, приносящий радость всем его участникам от понимания всей сложности раскрываемых явлений. Я благодарна Александру Петровичу за то, что мне довелось испытать эту радость исследователя.

Как и любой человек, Александр Петрович не был идеален всегда и для всех. Тем не менее, даже при наличии разногласий, которые неизбежно возникают в процессе общения, я приобретала главное – неоценимый жизненный опыт, за который я не могу не быть ему благодарна. Неожиданный для всех уход Александра Петровича до сих пор не дает поверить до конца в то, что его уже нет на этой земле. Завершить эту страничку воспоминаний о нем мне хочется словами английского драматурга Ричарда Шеридана: «Жизнь, прожитую достойно, следует измерять деяниями, а не годами».

ПАМЯТИ ДРУГА

Занько С.Н.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Все мы уходим понемногу,
Куда-нибудь и как-нибудь.
Хорошо, когда по воле бога,
А «Не хочу!» и сразу в путь.

Ведь он творец – ему виднее:
Кому: «Уйди», кому: «Побудь».
Кто понял что-то, стал мудрее,
Чтобы продолжить вечный путь

И мы уходим, сожалея: не успели!
Дожить, добыть и долюбить.
Совсем немного, еле-еле
И было бы – как надо быть.

Но не успел! И вечность плавно
Тебя уводит в дальний путь.
Обидно, что той самой славной
Не можешь крикнуть «Не забудь!»

Но всё! Не слышат любимые уши.
У них, у славных, всё повторится вновь.
Всё те же, без тебя, игрушки:
Работа, дети и любовь.

Ушел из жизни Саша Солодков – хороший человек, заботливый отец, надёжный друг, талантливый учёный. Он глубоко понимал, что и зачем происходит вокруг. Боль, недоумение и добрую память, как о ранимом, великодушном и нежном человеке, настоящем интеллигенте оставил Саша в наших сердцах. Саше дано было много, не дано лишь – толстокожести, умения защитить свой внутренний мир от посягательств внешнего. Всякая несправедливость – даже мельчайшая, а то и мнимая – переживалась им на пределе эмоций и надолго выбивала из колеи.

Не любить Александра Петровича было невозможно, потерять – горько и обидно. Мы по-прежнему скорбим о его безвременной смерти вместе с его родными, многочисленными друзьями и коллегами по работе.

Как ты там? Пусть хоть немного будет в твоём теперешнем далёком похоже на строки стихов Павла Белицкого:

...Здесь, как ты, может быть знаешь, темно и тихо,
Но в тишине есть свои прелести, а темнота дает
Возможность рассматривать свет, например,

ви. Александр Петрович часто вспоминал, что именно мать развивала в нем воображение и способность фантазировать, придумывая ему сама сказки. Мать много ему читала, рассказывала о картинах знаменитых художников, слушала вместе с ним классическую музыку, тем самым привила любовь к получению информации о мире и способствовала становлению будущего профессора. Будучи уже в зрелом возрасте он не однократно говорил, что воображение это инструмент, который нужно использовать при решении невозможного. Мальчик рос, как и все мальчишки шалил, и быть может, даже хулиганил. Затем окончание школы, поступление в медицинский, тогда еще институт и первая неудача – провал при поступлении. Выбор был сделан мгновенно, начать серьезно готовиться к поступлению на следующий год. Параллельно работал препаратором на кафедре гистологии (выполнял всю черновую работу). И вот она долгожданная удача, студент мединститута. Учиться просто, аналитический ум, великолепная память, логическое мышление. И как результат, Ленинский стипендиат. Красный диплом после окончания вуза, распределение на кафедру. Занятие наукой и первые трудности и несправедливости мирской жизни. Долгие годы защиты кандидатской диссертации, унижения и оскорбления, «сильных мира сего». Но он не сломался, шел вперед и добился желаемой цели. Параллельно с защитой кандидатской его любимая мать сильно болеет. После работы к маме готовит кушать, стирать и убирать за лежащей больной. Бежит домой к семье и там необходимо помогать. Утром, детей в сад, а сам на работу. Такие же трудности при защите докторской, вдобавок умирает его жизненная поддержка – мамочка. Долгие годы печали и траура. Муки творчества, в условиях отсутствия понимания, что такое творческий процесс? Годы тяжелого труда и испытаний. Проблемы с печатью статей впервые зарождают идею создания своего печатного издания. Блестящая защита докторской диссертации. Первый ученик. Научная школа. Ко всем своим ученикам он относился как к своим детям и бескорыстно им помогал и в житейской и в профессиональной сфере. Тем и большее и невосполнимее эта утрата. Александр Петрович был ПРОФЕССИОНАЛ во всем. Считается, что попытка объяснить невозможное и есть искусство. И этим искусством он владел в совершенстве. Его уникальность состояла еще и в том, что он мог объяснить сложные вещи простым и доходчивым языком. А вот и его размышления: *«Мне кажется, что все в жизни повторяется. Вот я уже начал проходить третий круг. Может быть не третий, а четвертый? Я не знаю. Что происходит? Происходит то, что я все еще жив. Мне просто жить. Я все знаю, что произойдет завтра или послезавтра. Правда не все так просто, но часто, очень часто все совпадает. Я благодарю Бога за эту возможность почувствовать себя человеком знающим, а не обучающимся»*.

Должность ректора для Александра Петровича не была удовлетворением своих амбиций, для него это был очень серьезный и ответственный шаг. Он искренне хотел сделать ВУЗ ведущим, так как считал, что потенциал у него огромен. Вот что он писал перед становлением на должность

ректора: *«Очень давно, когда я выбирал себе профессию, мне как-то явно представлялось, что я хочу быть врачом, потом педагогом, а потом юристом. Эти три специальности мне нравились. Жизнь распорядилась так, что я стал врачом. Однако, я стал одновременно и педагогом. В ту пору мне казалось, что мои предчувствия сбылись. Видимо я ошибался. Мне предстоит еще побыть в шкуре педагога. Хотя если я буду ректором, то это скорее юрист, чем педагог. Если последнее верно, то, похоже, в моей профессиональной жизни все подходит к завершению...».*

На первый взгляд может показаться, что работа для Александра Петровича была на первом месте, а семья на втором. Мне трудно так сказать, потому, что я была для него не только женой, но и соратником. Не sluкавлю, если скажу что многие черты, которые были открыты для всех, оставались в нем и в ближнем кругу. Это был стержень, который невозможно поменять по природе. Он очень любил порядок, оставался интеллигентным, добрым, понимающим, справедливым и бескорыстным человеком. А еще это был нежный и любящий, щедрый и изобретательный муж, который каждый раз был разный и по-хорошему непредсказуемый в своей фантазии, открывающийся с удивительных сторон мужчина. Заботливый отец. Иногда он напоминал мне «курицу-наседку» в своем отношении к детям. В свою очередь и дети тянулись к нему и за советом, и просто пообщаться за семейным столом в тесном кругу, где звучало множество папиных интересных историй и воспоминаний, в том числе и самые теплые о его матери.

Александр Петрович очень любил принимать в своем доме гостей, организовывать праздники в домашнем кругу, любил работать на приусадебном участке, просто бредил рыбалкой и сбором грибов в лесу, очень любил и великолепно готовил любое блюдо. Интересно и то, что все он это делал со свойственной только ему легкостью и непринужденностью.

Для того чтобы собирать как можно больше друзей, детей, друзей детей наших, многочисленных родственников 5 лет назад Александром Петровичем было принято решение купить домик в деревне, где есть озеро, лес, река и свежий воздух. Удивительно, пишу это и понимаю, что все в этой жизни, чтобы он не делал, он делал это для кого-то. Разве это обыкновенный человек? Нет. Он сам писал сценарии для домашних праздников, раздавал задания, и взрослые и дети были от этого просто в восторге. Все праздники и просто выходные проходили как в дворянских семьях. Современным детям этого явно не хватает. Все наши дети, родственники ждали выходных, чтобы насладиться обществом этого веселого, остроумного, доброго и простого человека. Каждый такой семейный ужин по выходным дням оканчивался словами всех присутствующих (а это не много ни мало около 10 человек): «Таких выходных у нас еще не было...» и так каждый раз. Он считал, что человек не должен ждать, когда ему сделают праздник, он может создать его себе сам и наша семья создавала его. Поистине можно сказать, что жизнь измеряется не количеством сделанных вдохов и выдохов, а количеством тех моментов, когда от счастья захватывает дух...

ОБ АЛЕКСАНДРЕ ПЕТРОВИЧЕ...

Родионов Ю.Я.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

С глубокой скорбью мы воспринимаем его безвременный уход из жизни из-за трагического случая. Он обладал неуёмной энергией, трудолюбием, упорством в достижении целей, широкой любознательностью и буквально неодолимой жадью к совершенствованию своих знаний. Он включился в работу Межкафедральной НИЛ при кафедре патофизиологии, организованной в 1974 г. в те годы, когда здесь сложились вполне определённые представления о роли и месте эндотелия в физиологических и патофизиологических ситуациях.

В НИЛ была собрана установка для перфузии изолированного сердца по Низели и Лангендорфу. На этой установке Александр Петрович выполнил основные исследования, результаты которых вошли в его кандидатскую, а затем докторскую диссертации.

Выдающиеся организаторские способности Александра Петровича особенно выразительно проявились на поприще общественной деятельности заведующего кафедрой нормальной физиологии, проректора по НИР ВГМУ, депутата Витебского горсовета 26 созыва, Члена Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь 5 созыва и ректора Витебского государственного университета имени П.М. Машерова. Эти способности позволили Александру Петровичу обеспечить чёткую организацию и проведение всех семи конференций по дисфункции эндотелия на высоком научном и творческом уровне.

Очень жаль, что среди нас не будет Александра Петровича Солодкова, замечательного организатора, исследователя и лидера.

ПЕДАГОГ А.П. СОЛОДКОВ

Дединкин А.Л., Боброва Е.С.

*Витебский государственный университет имени П.М. Машерова,
г. Витебск*

14 октября 2013 года на 54-м году жизни трагически погиб ректор Витебского государственного университета имени П.М. Машерова Александр Петрович Солодков. Сегодня мы оцениваем тот вклад, который он внес в развитие отечественной науки и системы регионального образования.

Трудно себе представить, как развивалась бы система регионального образования Витебщины, не будь такого человека, как Александр Петрович. Его инициатива, его настойчивость, его открытость к диалогу ста-

ли тем импульсом, который позволил сделать за четыре года, наверное, больше, чем за предыдущие десятилетия.

Александр Петрович Солодков считал ключевым моментом в своей работе как ректора высшего учебного заведения совершенствование форм взаимодействия университета с организациями-заказчиками кадров. Для этого на базе дошкольных учреждений, школ и гимназий Витебска создавались учебно-научно-консультационные центры. На сегодняшний день их 15. Центры являются филиалами 32 кафедр ВГУ имени П.М. Машерова.

Ещё одним замечательным проектом Александра Петровича стало открытие в 2010 году Центра психологической и коррекционной помощи. Центр является уникальным. Здесь оборудованы специальные кабинеты, позволяющие проводить занятия не только со студентами-психологами, но и с детьми, начиная с девятимесячного возраста. Кроме этого, на базе Центра проводятся психологические консультации для населения, семинары и тренинги для психологов Витебской области.

Кроме открытия Центра психологической и коррекционной помощи, в том же 2010 году при непосредственном участии А.П.Солодкова был создан Научно-методический совет по психологии. В его состав вошли сотрудники ВГУ имени П.М.Машерова, представители Управления образования, Витебского областного института развития образования, а также всех вузов Витебска. Целью деятельности Совета стала разработка и реализация мероприятий, направленных на координацию и управление психологической помощью и психологическим образованием в Витебском регионе.

С 2010 года по предложению Александра Петровича Солодкова началась реализация программы «Организация научно-исследовательской деятельности учащихся Витебской области». В рамках программы трижды были организованы дистанционный конкурс научных проектов «Первый шаг в науку», олимпиада по математике памяти профессора К.А. Ананченко. Четыре года подряд проводилась областная научно-практическая конференция учащихся «Эврика». Она стала главным научным форумом учащихся Витебщины.

И наконец, одно из последних детищ Александра Петровича Солодкова – это издание журнала «Современное образование Витебщины». Была возобновлена традиция, существовавшая на Витебщине с 1925 года – стал издаваться научно-практический журнал для педагогов.

Многое Александр Петрович сделал, многое не успел. Нам сегодня предстоит продолжить его начинания. Педагогическая общественность Витебской области высоко ценит тот вклад, который внес в развитие региональной системы образования профессор А.П.Солодков. Время идёт, но память о таких людях остаётся навсегда в сердцах родных, друзей, соратников и коллег.

РАЗДЕЛ I

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

РЕСВЕРАТРОЛ КАК ФАКТОР КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ В МЕСТНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ИСТОЧНИКАХ

*Железняк Н.В., Генералова А.Г., Моисеева А.М., Генералов И.И.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Фитоалексин ресвератрол (*trans*-3,4',-5-тригидроксис-тильбен) относится к группе растительных полифенолов. Он обладает широким спектром биологической активности, оказывает ряд эффектов препятствующих развитию дисфункции эндотелия.

На молекулярном уровне эндотелиопротективное действие ресвератрола обусловлено его способностью стимулировать синтез оксида азота (NO) посредством индукции фермента NO-синтазы [1]. Благоприятное действие ресвератрола на эндотелий связано и с его противовоспалительными свойствами. Ресвератрол снижает экспрессию провоспалительных цитокинов в эндотелии сосудов, ингибирует активность фактора некроза опухоли (ФНО- α) и С-реактивного белка в плазме крови [3], регулирует фактор транскрипции NF- κ B. Ингибируя активность липооксигеназы и циклооксигеназы, ресвератрол снижает синтез метаболитов арахидоновой кислоты [2]. Угнетает перекисное окисление липидов, подавляет агрегацию тромбоцитов. При экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов вводимый ресвератрол блокировал АДФ-индуцированное бляшкообразование в сосудах.

Ресвератрол оказывает модулирующий эффект на ангиогенез, угнетает образование новых сосудов в опухолевой ткани, однако усиливает их образование при хронической ишемии в миокарде [5].

Ресвератрол может быть использован с целью профилактики микро и макроангиопатий при сахарном диабете и метаболическом синдроме, так как стимулирует экспрессию гена SIRT1, который играет ключевую роль в регуляции обмена липидов и глюкозы, контролирует секрецию инсулина, воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальные функции [4].

Несмотря на потенциально высокую терапевтическую ценность ресвератрола, до сих пор не изучалось его содержание в местных растениях и нутриентах, доступных в Республике Беларусь. На сегодняшний день основным растительным источником ресвератрола является горец гребенчатый (*Polygonum cuspidatum*), на территории Беларуси не произрастающий.

Таким образом, целью настоящей работы явилось определение содержания ресвератрола в местных растительных источниках и разработка методов получения растительных извлечений, обогащенных по ресвератролу.

Материалы и методы исследований. В качестве стандарта для экспериментов использовали субстанцию транс-ресвератрола производства Sigma, США. Качественный и количественный анализ ресвератрола проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Agilent с использованием колонок Zorbax StableBond 5 мкм 250x4,6 мм с диодно-матричным детектированием. Концентрацию ресвератрола в спиртовых и водных растворах определяли спектрофотометрией на 307 нм (максимум поглощения ресвератрола).

В качестве сырья для экстракции ресвератрола использован ряд растительных биоматериалов. К ним относились: (1) разные сорта красного винограда, выращенного в Республике Беларусь и Республике Молдова (свежие ягоды, высушенная измельченная кожура, измельченные высушенные косточки), виноградные соки, красные виноградные вина, полученные из разных сортов винограда; (2) различные виды дикорастущих и культивируемых ягод, собранных в Республике Беларусь (черника, ежевика, клюква, желтый и красный крыжовник, черная и красная смородина, шелковица, земляника, облепиха и др.); (3) другое пищевое сырье – ревень, фасоль, горох, лук репчатый красный, соевые бобы (производство Российской Федерации); (4) лекарственное растительное сырье – высушенная и измельченная трава и корни некоторых видов семейства *Polygonaceae* рода *Polygonum* – горца перечного, горца почечуйного, горца змеиного, горца татарского, горца птичьего.

Были изучены различные варианты предварительной экстракции ресвератрола из образцов сырья. После проведенных экспериментов было выявлено, что оптимальным способом является использование 70% водного раствора этанола в течение 1 ч при $t = 95^{\circ}\text{C}$.

Дальнейшее фракционирование первичных этанольных экстрактов проводили, используя микроколоночный вариант обращенно-фазовой хроматографии на агарозной С8-матрице (октил-агароза пр-ва “Sigma”, США) или силикагелевой матрице Диасорб С8 и С16 («Биохиммак», Москва).

Результаты и их обсуждение. Удалось установить, что ресвератрол содержится лишь в сравнительно небольшом количестве растительных источников, доступных в Республике Беларусь. Среди пищевого сырья к ним относится кожура ягод винограда красных сортов и, в меньшей степени, ягоды черники. Нами не был обнаружен ресвератрол в экстрактах из клюквы, малины, брусники, других ягод, соевых бобах, другом пищевом сырье, хотя на это указывают некоторые литературные источники. В исследованных образцах винограда белорусского происхождения (промышленный сорт Альфа) содержание ресвератрола в целом невелико (~0,5 мкг/мл экстракта). Среди различных видов горцев, встречающихся на территории

Республики Беларусь, к лекарственным растениям отнесены горец птичий и горец перечный. Однако в извлечениях из этих видов растений, равно как из горца почечуйного и змеиноного, ресвератрол не обнаруживался.

Повышенное содержание ресвератрола было выявлено в этанольных экстрактах из корня горца татарского. В отдельных образцах доля гликозифицированного соединения составляла 10% и более. Обычное содержание ресвератрола в спиртовых извлечениях из корня горца татарского находилось в пределах 2-5%.

Дальнейшее обогащение экстрактов по ресвератролу при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ на октил-агарозе (C8-агарозе) привело к увеличению содержания ресвератрола в 10 раз по сравнению с исходным количеством. Меньший уровень обогащения достигался при использовании обращенно-фазовых матриц на основе силикагеля – Диасорба C16 и C8. В последнем случае наблюдалось увеличение концентрации соединения ~ в 3 раза.

Разработанные методики позволили получить растительные извлечения, обогащенные по ресвератролу. Определены оптимальные условия для хроматографического разделения ресвератрол-содержащих растительных фракций (обращенно-фазовая хроматография на C8- или C16-матрицах со ступенчатой элюцией этанолом).

Повышенное содержание ресвератрола установлено в кожуре различных сортов красного винограда и корнях горца татарского, что делает данные виды растений перспективными в качестве сырья для последующего его извлечения. В дальнейшем нами планируется оценка биологической и медицинской активности полученных ресвератрол-содержащих компонентов, что может служить основой для создания препаратов на основе ресвератрола с целью коррекции дисфункции эндотелия.

Литература

1. Frombaum, M. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases / M. Frombaum // *Biochimie*. – 2011. – Nov 22.
2. Pace-Asciak, C.R. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease / C.R. Pace-Asciak // *Clin. Chim. Acta*. – 1995. – № 235. – P. 207–219.
3. Pendurthi, U.R. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine / U.R. Pendurthi, J.T. Williams, L.V. Rao // *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol*. – 1999. – № 19. – P. 419–426.
4. Vetterli, L. Resveratrol-activated SIRT1 in liver and pancreatic β -cells: a Janus head looking to the same direction of metabolic homeostasis / L. Vetterli, P. Maechler // *Aging (Albany NY)*. – 2011. – Vol. 3. – № 4. – P. 444–449.
5. Usta, E. Resveratrol suppresses apoptosis in intact human cardiac tissue – in vitro model simulating extracorporeal circulation / E Usta // *J. Cardiovasc. Surg*. – 2011. – Vol. 52. – № 3. – P. 399–409.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

Сушков С.А., * Небылицин Ю.С., * Козловский В.И., * Самсонова И.В., * Маркауцан П.В.**

* Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск

** Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Введение. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии представляют серьезную проблему современного здравоохранения, являясь одной из основных причин летальности в большинстве развитых стран, а также нередко тяжелой инвалидизации пациентов [1, 2]. Поэтому все исследования направленные на изучение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и лечения данной патологии представляются актуальными.

Цель. Изучить в динамике структурно-функциональные изменения эндотелия кровеносных сосудов при экспериментальном венозном тромбозе.

Материалы и методы исследований. Эксперимент выполнен на 125 беспородных крысах-самцах массой 300 – 350 грамм. Контрольную группу составили 63 здоровые крысы. Тромбоз в эксперименте воспроизводили путем введения 0,3 мл подогретого до 37 – 37,5°C раствора тромбина (40 ЕД/кг).

Забор материала для гистологических исследований осуществляли на 1-е, 5-е, 15-е сутки. Ультратонкие срезы изучали и фотографировали в электронном микроскопе JEM 100B и JEM 100CX (JEOL, Япония, увеличение x4800-29000) при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Кровь для биохимических и цитологических исследований у экспериментальных животных получали из орбитальной вены на 1-е, 5-е и 15-е сутки после операции. Для определения в венозной крови количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) использовали метод J. Hladovec et al. [3]. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты – NO_2/NO_3) в плазме крови определяли по методу Грисса [4], диеновых конъюгатов (ДК) – по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [5]. Деформируемость эритроцитов (ДЭ) исследовали с помощью устройств для определения деформируемости [6].

Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica – 6.0 для биологических исследований. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Через 24 часа после моделирования острого тромбоза эндотелиальная выстилка определялась практически на всей люминальной поверхности. Эндотелиоциты были набухшими, отмечалось нарушение целостности плазмолеммы и уменьшение объема цитоплазматической части. Кроме этого, в этих клетках регистрировалось увеличение электронной плотности цитозоля и образование цитоплазматиче-

ских выростов, а также изменение формы митохондрий. Ядра эндотелиоцитов имели продолговатую форму; кариолемма образовывала небольшие выпячивания, направленные вглубь субэндотелиального слоя.

5-е сутки после экспериментально вызванного венозного тромбоза характеризовались изменением всех слоев сосудистой стенки и развитием процессов организации тромба в месте его прикрепления к стенке вены. В большинстве участков внутренней оболочки вены эндотелий не определялся. Сохранившиеся его фрагменты были деформированы, с множеством мелких везикул, иногда крупными полостными образованиями; имело место нарушение целостности кариолеммы.

15-е сутки после экспериментально вызванного острого тромбоза характеризовались завершением процессов организации тромба. При этом в последнем определялись сформированные анилинофильные коллагеновые волокна, между которыми обнаруживались фибробласты, фиброциты и единичные макрофаги. В толще тромба наряду с широкой сетью капилляров выявлялись выстланные вновь образованным эндотелием щели, что свидетельствовало о начале реканализации.

Наиболее значительное увеличение содержания ЦЭК на 35,1% определялось в первые сутки после экспериментального моделирования тромбоза ($p < 0,05$). Через 5 суток содержание ЦЭК было на 17,9% выше ($p < 0,05$), чем в контроле, но ниже, чем в первые сутки после моделирования венозного тромбоза на 12,3% ($p < 0,05$). На 15-е сутки количество ЦЭК возвращалось к значениям в контрольной группе ($p > 0,05$).

В первые сутки экспериментального тромбоза концентрация ДК возрастала в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем и оставалась на высоком уровне на 5-е сутки. При этом статистической значимости различий концентраций ДК на 1-е и 5-е сутки после моделирования венозного тромбоза выявлено не было ($p > 0,05$). На 15-е сутки после моделирования венозного тромбоза концентрация ДК снижалась, но была выше на 83,8% по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,05$).

Содержание NO_2/NO_3 в плазме в первые сутки и через 5 суток от начала эксперимента достоверно не отличалось от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). На 15-е сутки наблюдения содержание NO_2/NO_3 в плазме животных оказалось выше на 20,4% и 14,1%, чем в контроле ($p < 0,05$) и на 5-е сутки соответственно.

При исследовании реологических свойств венозной крови крыс в первые сутки после моделирования экспериментального венозного тромбоза определялось наиболее значительное снижение ДЭ на 56,7% ($p < 0,001$). На 5-е сутки ДЭ была ниже на 36,7%, чем в контроле ($p < 0,001$), но выше, чем в первые сутки после моделирования тромбоза на 23,9%. На 15-е сутки ДЭ статистически не отличалась от показателей по сравнению с контролем и составляла 42; 38–48 сек ($p > 0,05$).

Выводы

1. Структурные изменения при венозном тромбозе развиваются во всех слоях сосудистой стенки, однако наиболее выраженными были со стороны эндотелиального монослоя и характеризовались нарушением целостности цитоплазматической мембраны, деструкцией плазмолеммы и кариолеммы эндотелиоцитов.

2. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов в крови на фоне развивающегося окислительного стресса и повышения содержания в плазме крови нитратов/нитритов свидетельствует о развитии существенно выраженной дисфункции эндотелия при ТГВ, что наряду со снижением деформируемости эритроцитов при тромбозе венозных сосудов определяет нарушение микроциркуляции.

3. Выраженная активация процессов перекисного окисления липидов, повышение количества ЦЭК и содержания в плазме крови нитратов/нитритов, снижение деформируемости эритроцитов при остром ТГВ, надо полагать, играют существенную роль в патогенезе заболевания.

Литература

1. Plebology / A. –A. Ramelet [et al.]. – Elsevier Masson SAS – All rights reserved, – 2008. – 570 p.
2. Заболевания вен / под ред. Х. С. Фронек; пер. с англ. под ред. И.А. Золотухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.
3. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 140–144.
4. 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.
5. 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.
6. Козловский, В.И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов / В.И. Козловский, Е.С. Атрощенко, И.В. Петухов. – Витебск, 1996. – 15 с.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Овсяник Д.М.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Острый панкреатит (ОП) характеризуется развитием отёка поджелудочной железы (отёчный панкреатит) или первичноасептического панкреонекроза (деструктивный панкреатит) с последующей воспалительной реакцией. В основе клинической симптоматики ОП лежит целый ряд патофизиологических изменений, среди которых важную роль играет повреждение сосудистого эндотелия.

По данным некоторых авторов, функциональные изменения эндотелия проявляются в нарушении тонуса сосудов, синтезе или ингибировании факторов повреждения, пролиферации, фибринолиза, агрегации тромбоцитов, выработке про- и противовоспалительных факторов. При этом отмечается, что эндотоксиновая агрессия и инициированная ею эндотелиальная дисфункция является одной из причин развития полиорганной недостаточности и септического шока [4].

В последние десятилетия наблюдается повышенное внимание не только к проблеме изучения функционального состояния эндотелия, но и к поиску путей коррекции его дисфункции при различных заболеваниях. Что касается исследования уровня дисфункции эндотелия при ОП работы единичны [5]. По-прежнему остаются нерешёнными вопросы оценки степени тяжести пациентов с ОП и выявления ранних признаков инфицирования панкреонекроза [2]. В связи с чем нам представляется важным и актуальным изучить степень эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым панкреатитом, с целью определения роли её исследования в оценке степени тяжести пациентов и дифференциальной диагностике различных форм ОП.

Материалы и методы исследований. Проведено проспективное клиническое исследование степени эндотелиальной дисфункции (ЭД) 92 пациентов с различными формами острого панкреатита, находившихся на лечении в УЗ «ВГКБСМП» в 2011-2014 гг. и 14 условно здоровых добровольцев. Среди обследованных было 56% мужчин и 44% женщин. Средний возраст пациентов составил средний $49,7 \pm 18,1$ лет. Отечная форма острого панкреатита (ОФОП) была выявлена у 22, стерильный панкреонекроз (СП) у 55, инфицированный панкреонекроз (ИП) у 15 пациентов.

Определение ЭД проводили на основе подсчёта количества циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу Hladovec J. et al. [1] и в соответствии с инструкцией по применению Министерства Здравоохранения РБ № 91-1004 от 25.06.05 [3] у пациентов с ОФОП и условно здоровых добровольцев однократно, а у пациентов с панкреонекрозом в динамике. Полученные данные обработаны статистически с использованием программы Statistica v6,0. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-я и 75-я перцентили). Достоверность различий средних величин определяли с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании установлены достоверные различия между количеством ЦЭК в группе условно здоровых добровольцев – 16 [13; 27] кл. в 100 мкл плазмы и у пациентов с ОФОП – 26 [21; 33] кл. в 100 мкл плазмы ($p < 0,005$). Приведённые данные позволяют отметить тот факт, что уже при лёгкой форме панкреатита наблюдается феномен эндотелиальной дисфункции.

Динамическое наблюдение за изменением числа ЦЭК в крови пациентов с панкреонекрозом представлено в таблице 1.

Таблица 1. Динамика количества ЦЭК у пациентов с панкреонекрозом в первые 4 недели госпитализации, Ме [25%; 75%] кл. в 100 мкл. плазмы.

Сутки госпитализации	1	3	5	7	9	12	14
Количество ЦЭК	32,5[28; 44]	32,5[24; 44]	34,5[28; 39]	36[26; 54]	30[23; 37]	30,5[24; 45]	30[24; 38]
Сутки госпитализации	16	18	20	22	24	26	28
Количество ЦЭК	31[29; 36]	27[19; 30]	30[16; 41]	35 [27; 44]	39[29; 48]	32[17; 50]	37,5[22; 54]

Как видно из таблицы, у пациентов с панкреонекрозом наблюдалась волнообразная динамика количества ЦЭК в крови. Подъём уровня ЦЭК отмечался на 7, 16 и 24–28 сутки с момента госпитализации. В течение первой недели число ЦЭК у пациентов с панкреонекрозом составило 35 [27; 47] кл. в 100 мкл плазмы, что достоверно отличалось в сравнении с показателем числа ЦЭК пациентов с ОФ ОП ($p < 0,01$). Это даёт основание считать определение эндотелиальной дисфункции, посредством подсчёта числа ЦЭК в крови, объективным методом оценки степени тяжести пациентов с ОП.

При сравнении показателей ЦЭК пациентов с стерильным панкреонекрозом и данных пациентов у которых было обнаружено инфицирование (на 15 [10,5; 19,5] сутки) установлено наличие достоверных различий в исследуемых группах на 3–4 неделях госпитализации ($p < 0,03$). Так, среднее значение числа ЦЭК у пациентов с ИП в этот период составило 41 [30; 50] кл. в 100 мкл плазмы, что в 1,4 раза превышало аналогичный показатель у пациентов с СП – 29 [22,75; 36,75] кл. в 100 мкл плазмы.

Таким образом, при ОП в первую фазу развития заболевания наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, которая обусловлена характерной для панкреатита острой и массивной эндотоксинемией. При благоприятном (стерильном) течении ОП число ЦЭК в процессе лечения имеет тенденцию к регрессу. Однако, в случае развития инфицирования, отмечается отрицательная динамика, с ростом числа ЦЭК в крови, что обусловлено повторным выбросом токсинов, но уже бактериальной природы.

В заключение необходимо отметить, что динамика выраженности эндотелиальной дисфункции отражает характер течения заболевания и степень тяжести пациентов с ОП, а определение в крови числа ЦЭК может быть использовано как дополнительный метод дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

Литература

1. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sing of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiology bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / Б.З. Белоцерковский [и др.]; под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтера, 2006. – 176 с.

3. Определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови / С.Н. Занько, Н.И. Киселева, А.П. Солодков, Ж.В. Хотетовская // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-метод. документов (офиц. изд.): в 7 т. / ГУРНМБ. – Минск, 2005. – Вып. 6, Т. 2: Медицинская цитология. Гематология и трансфузиология. Медицинская трансплантология и имплантация. Лабораторная диагностика. – С. 63–65.
4. Савельев, В.С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В.С. Савельев, В.А. Петухов. – М., 2012. – 326 с.
5. Семёнова, А.С. Методы математического моделирования в дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза / А.С. Семёнова, В.Н. Долишний, В.В. Моррисон // XI съезд хирургов Российской Федерации: материалы съезда, Волгоград, 25–27 мая 2011 г. / ВолгГМУ; редкол.: В.С. Савельев [и др.]. – Волгоград, 2011. – С. 555.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОБЕ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ

Скуратова Н.А., Беляева Л.М., Козловский А.А.

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

Актуальность. Проба с реактивной гиперемией, используемая в целях доклинической диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет исследовать вазомоторные реакции плечевой артерии и оценить объёмные скорости кровотока на фоне создания сосудистой компрессии и выявить эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Известно, что важной особенностью детского и подросткового возраста является его способность к генерализованному характеру ответа на локальное раздражение. Считается, что на первых стадиях избыточного раздражения структур вегетативной нервной системы развиваются спазм и дистрофия сосудов, связанные с гиперпродукцией катехоламинов. Разбалансировка процессов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы ведет к нарушению регуляции сосудов. Причинами развития повреждения центральной и периферической нервной системы являются избыточные физические нагрузки, кислородное голодание, психические перегрузки и хронические очаги инфекции [1, 2, 3].

Целью исследования явилась оценка функции эндотелия у детей, интенсивно занимающихся спортом, при пробе с реактивной гиперемией (ПРГ).

Материалы и методы. У 84 детей от 8 до 18 лет (средний возраст $13,0 \pm 2,3$ лет), имевших «вагозависимые» феномены на ЭКГ, возникшие на фоне интенсивных физических нагрузок, была проведена оценка функционального состояния эндотелия методом ультразвуковой доплерометрии. ПРГ проводилась согласно методу, предложенному D. Celermajer по изу-

чению эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Исследование начиналось в утренние часы после 10–15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали скорость кровотока в плечевой артерии. Стимулом эндотелийзависимой вазодилатации была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. Для этого в манжете дистальнее изучаемого участка в течение 4 минут создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм. рт. ст. (фаза компрессии), затем давление устранялось (фаза декомпрессии). Через 30–90 сек. после декомпрессии плечевой артерии (время максимальной её дилатации) измерялся её диаметр. Реакцию эндотелия плечевой артерии оценивали как разницу между её диаметром в покое и при гиперемии, соотнесённую с диаметром в покое в процентном выражении. Нормэргическая реакция плечевой артерии у детей соответствовала приросту диаметра на 10–20%. Для оценки вегетативного обеспечения (ВО) детям проводилась активная клиноортостатическая проба (АКОП). Статистическая обработка данных проводилась на ПК IBM PC при помощи программных пакетов математической статистики STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США, 1999) и редактора таблиц «Excel-2000» (Microsoft, США, 2000) на базе ОС Windows HP посредством общепринятых методов математической статистики.

Результаты и обсуждение. У большинства детей (36 человек – 43%) выявлялась адекватная (нормэргическая) реакция эндотелия в ответ на компрессионное сжатие, при которой прирост диаметра плечевой артерии (Δd ПА) составил 10–20 %. У 36 (43%) лиц отмечался недостаточный Δd ПА, который составлял менее 10%. У 12 (14%) детей зарегистрирована избыточная дилатация ПА (более 20%). При проведении ПРГ у здоровых детей ($n=20$) выявлено, что в данной группе детей, отмечалась нормэргическая реакция ПА (12 детей – 60%), ЭД регистрировалась у 2 лиц (10%), гиперэргическая реакция ПА выявлена у 6 детей (30%).

При сравнительном анализе типов реакции ПА в ответ на компрессионное сжатие у детей с изменениями на ЭКГ и контрольной группы здоровых детей ($n=20$), достоверных различий в частоте встречаемости ЭД не выявлено ($p>0,05$; χ^2). При проведении корреляционного анализа между частотой выявления ЭД и возрастом начала спортивной карьеры, продолжительностью занятий спортом, объемом тренировок и соревнований в обследованных группах детей также не выявлено корреляционных зависимостей ($r_s=[-0,03-0,09]$; $p>0,05$).

При анализе частоты встречаемости ЭД у детей-спортсменов в зависимости от типов вегетативного обеспечения (ВО) по данным АКОП выявлено, что у детей с дезадаптивным и гиперсимпатическим типами ВО

ЭД регистрировалась наиболее часто – у 9 (81%) и 7 (70%) человек соответственно. У атлетов с асимпатикотоническим типом ВО ЭД выявлена у 8 (50%) человек, у детей с тахикардическим ВО нарушение функционального состояния эндотелия зарегистрировано в 9 (28%) случаях. У 3 (24%) человек с нормальным типом ВО также имела место гипоэргическая реакция плечевой артерии при проведении ПРГ (рисунок 1).

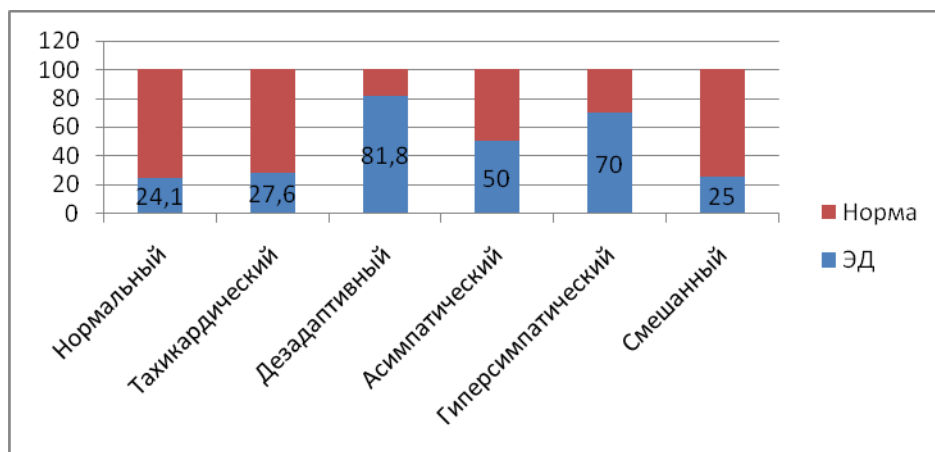


Рисунок 1 – Наличие эндотелиальной дисфункции у детей, интенсивно занимающихся спортом, при различных типах ВО (% встречаемости)

Установлено, что у детей с дезадаптивным и гиперсимпатикотоническим типами ВО ЭД регистрировалась достоверно чаще в сравнении с детьми данной группы, имевшими нормальный и тахикардический типы ВО ($p=0,02$; $\chi^2=5,4$ и $p=0,02$; $\chi^2=6,0$; $\chi^2=3,8$; $p=0,05$ и $\chi^2=4,8$; $p=0,045$ соответственно).

Вывод:

1. Эндотелиальная дисфункция чаще регистрировалась среди детей-спортсменов, имевших дезадаптивный и гиперсимпатический типы вегетативного обеспечения. Данной группе рекомендованы дозированные физические нагрузки и занятия оздоровительной физкультурой.

Литература

1. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева. – Минск: Белорус. наука, 2006. – 162 с.
2. Гончаренко, Н.И. Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей / Н.И. Гончаренко // Здоров'я України. Педіатрія. – 2010. – Червень. – С. 50–51.
3. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы: монография / Н.А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.

НЕИНВАЗИВНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ

Максимович Н.А.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Высокая частота заболеваемости, инвалидности и смертности лиц трудоспособного возраста кардиоваскулярной патологией атерогенного характера диктует поиск новых методов её ранней доклинической диагностики и эффективной профилактики, начиная с детского возраста.

Многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями установлено, что «истоки» сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза и гипертонической болезни, в частности, также находятся в детском возрасте [1, 4, 6].

Не подлежит сомнению факт более высокой эффективности профилактики и лечения артериальной гипертензии на ранних этапах её становления, то есть в детском возрасте [1].

Ведь во многих семьях с раннего детства идет активное внедрение и закрепление в стереотипе детей привычек ведения атерогенного образа жизни (гиподинамия, активное и пассивное курение, атерогенное питание и др.) [4, 6].

Вегетативная дисфункция с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы у детей все чаще рассматривается в качестве предиктора развития у заболеваний атерогенного характера (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) [1, 4, 6].

На взрослых пациентах показано, что одним из объективных критериев ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов является выявление у пациентов снижения продукции оксида азота эндотелием, или дисфункции эндотелия.

В связи с этим остаётся актуальной проблема поиска методов скрининговой диагностики ранних признаков «атеросклероза» или дисфункции эндотелия у детей.

Цель исследования: на основе теста с реактивной гиперемией разработать метод скрининговой диагностики дисфункции эндотелия, как раннего признака атеросклероза и лабильной эссенциальной артериальной гипертензии у детей в возрасте 10 – 16 лет с вегетативными расстройствами (n=240).

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены у 240 детей обоего пола с вегетативной дисфункцией в возрасте от 10 до 16 лет, находившиеся на лечении в ГУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно.

По результатам теста с реактивной гиперемией пациенты с вегетативными расстройствами были разделены на 2 подгруппы: в первую под-

группу вошли дети с дисфункцией эндотелия (n=112) и во вторую – без дисфункции эндотелия (n=128).

У всех детей с целью диагностики дисфункции эндотелия изучено состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов методом реовазографии (реоанализатор 5А-05, Украина) [2, 5] при выполнении теста с реактивной гиперемией.

Кроме этого у пациентов определена вариабельность сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (Поли-Спектр-8, Россия), выявлены изменения АД и частоты сердечных сокращений при выполнении клинортоостатической пробы в варианте F. Schellong и после дозированной физической нагрузки №6 в модификации Н.А. Шалкова, а также осуществлена оценка уровня отягощенности факторами риска атеросклероза [1, 2].

В качестве основных факторов риска анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из факторов риска была присвоена стандартная система оценки: наличие фактора риска обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем».

При помощи опросника А.М. Вейна у всех обследуемых изучен исходный вегетативный тонус [1].

В разработке метода скрининговой диагностики дисфункции эндотелия у детей применены элементы математического моделирования: прямой пошаговый дискриминантный анализ всех исследованных клинических и инструментальных показателей (n=240), метод (построение дендрограмм по Уорду и анализ k-средних) кластерного анализа, а также методы доказательной медицины [2].

Результаты и их обсуждение. Путем применения методов доказательной медицины установлено, что диагностическая чувствительность (98,8%) и специфичность (95,0 %) теста с реактивной гиперемией, как общепризнанного метода ранней диагностики дисфункции эндотелия, являются максимальными у пациентов с расстройствами вегетативной нервной системы и с лабильной артериальной гипертензией на фоне высокого уровня факторов риска.

Используя тест с реактивной гиперемией в качестве эталонного, по результатам дискриминантного и кластерного анализа клинических и инструментальных данных обследования пациентов с вегетативной дисфункцией разработан клинический тест скрининговой диагностики дисфункции эндотелия, основанный на выявлении у детей 8 клинических признаков-маркёров дисфункции эндотелия: наличие высокого уровня отягощенности факторами риска, атерогенной наследственности, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, избытка массы тела, цефалгий, кардиалгий и исходной симпатикотонии по А.М. Вейну.

Применив коэффициенты Y_1 и Y_2 линейной дискриминантной функции для 8 признаков-маркеров дисфункции эндотелия у конкретных пациентов установлено, что полученные результаты диагностики дисфункции эндотелия у них оказались идентичными с данными теста с реактивной, что говорит об адекватности построенной модели.

Клинический тест скрининговой диагностики дисфункции эндотелия позволяет с высокой точностью (94,2%, $p < 0,001$, λ -Уилкса = 0,22) проводить рандомизацию пациентов с расстройствами вегетативной нервной системы на две группы (с дисфункцией эндотелия и без дисфункции эндотелия), формировать из них группу высокого риска по развитию атеросклероза и артериальной гипертензии, а также осуществлять селективный выбор элиминационного метода лечения эндотелиальной и вегетативной дисфункций.

Разработанный новый неинвазивный клинический тест можно рекомендовать при проведении профилактических осмотров детей и подростков в организованных коллективах и в лечебно-профилактических учреждениях республики.

Литература

1. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева – Мн.: Белорусская наука, 2006. – 162 с.
2. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Belay, B. Pediatric precursors of adult atherosclerosis / B. Belay, P. Belamarich, A.D. Racine // *Pediatr. Rev.* – 2004. – V. 25(1). – P. 4–16.
5. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // *Lancet.* – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.
6. Van Horn, L. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem / L. Van Horn, P. Greenland // *JAMA.* – 1997. – V. 278. – P. 1779–1780.

ВЛИЯНИЕ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Ходосовский М.Н., Гуляй И.Э., Зинчук Вл.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Окислительный стресс является ведущим патофизиологическим механизмом реперфузионных повреждений различных органов. Свободнорадикальные формы кислорода и азота могут инициировать в тканях различные патологические механизмы, включая перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот мембран клеток, повреждение ДНК,

апоптоз, воспаление и некроз. Состояние механизмов антиоксидантной защиты определяет способность тканей к нормальному функционированию после периода продолжительной ишемии. Открытие в последние годы биологических эффектов монооксида углерода (CO) послужило толчком для исследования многих физиологических и патологических процессов [1]. CO и оксид азота (NO) являются небольшими молекулами газов, свободно проходят через мембраны клеток и не взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами, синтезируется эндогенно с помощью ферментов, имеют определенные функции и свое специфическое клеточное и молекулярное предназначение.

В настоящее время функции и метаболизм NO достаточно хорошо изучены. Следует лишь отметить, что введение донаторов NO и его прекурсора – L-аргинина, обладает выраженным протективным эффектом на печень при моделировании синдрома ишемии-реперфузии, уменьшая выраженность окислительного стресса, снижая активность маркерных печеночных ферментов в крови, улучшая механизмы транспорта кислорода и антиоксидантной защиты [2]. Однако, использование L-аргинина требует введения больших концентраций этой аминокислоты (300 и более мг/кг), а донаторы NO (нитроглицерин, нитропруссид натрия) могут иметь отрицательные побочные эффекты в виде падения артериального давления у высокочувствительных к ним пациентов. В связи с этим представляется важным изучить эффекты CO на параметры антиоксидантной защиты печени при ее ишемии-реперфузии у крыс.

Цель исследования изучить влияние CO на отдельные параметры антиоксидантной системы у крыс при моделировании синдрома ишемии-реперфузии печени.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 30 белых крысах-самцах массой 300-350 г, выдержанных в стандартных условиях вивария. Ишемию печени вызывали маневром Прингла в течение 30 минут, реперфузионный период длился 120 минут. В конце эксперимента осуществляли забор тканей печени для оценки параметров антиоксидантной системы. *Все оперативные вмешательства выполнены в условиях адекватной анальгезии в соответствии с нормами, принятыми этической комиссией по гуманному обращению с животными Гродненского государственного медицинского университета.*

Животных разделили на три экспериментальные группы: 1-ая (n=10) – контрольная, во 2-ой (n=10) моделировали ишемию-реперфузию печени, в 3-ей (n=10) на фоне ишемии-реперфузии печени вводили донатор монооксида углерода - CORM-3 в дозе 50 мкмоль/кг, которую начинали за 5 мин до начала реперфузионного периода. Химический синтез соединения, высвобождающего монооксид углерода (CORM-3), проводили по методике Clark J.E. et al (2003).

Изучали следующие показатели антиоксидантной системы: восстановленный глутатион (GSH), α -токоферол, ретинол и активность каталазы. Содержание α -токоферола и ретинола оценивали по интенсивности флюоресценции гексанового экстракта. В качестве стандарта использовались α -токоферол и ретинол фирмы "Sigma". Содержание восстановленного глутатиона изучали методом, в основе которого лежит реакция взаимодействия SH- групп глутатиона с 5,5'- дитиобис(2-нитробензойной кислотой), способной поглощать свет при длине волны 412 нм. Каталазная активность в биологическом материале оценивалась спектрофотометрическим методом, основанном на способности перекиси водорода (H_2O_2) образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс.

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. Установлено, что в конце реперфузионного периода у экспериментальных животных 2-ой группы наблюдалось снижение факторов антиоксидантной защиты в печени. Так содержание α -токоферола и ретинола к концу реперфузионного периода в тканях печени понизилось по отношению к контролю на 20,0% ($p < 0,001$) и 18,0% ($p < 0,001$) соответственно. Уровень GSH в печени к концу реперфузии у крыс 2-ой группы снижался на 68,3% ($p < 0,001$), а активность каталазы падала на 59,1% ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе. Понижение содержания α -токоферола и ретинола к концу реперфузионного периода в тканях печени могло быть следствием активации свободнорадикальных процессов, таких как перекисное окисление липидов, что часто наблюдается при ишемии-реперфузии органа [1, 2]. Уменьшение восстановленной формы глутатиона могло произойти за счет увеличения ее окисленной формы при окислительном стрессе. Снижение активности каталазы указывает на срыв адаптивных возможностей антиоксидантной системы в условиях окислительного стресса при синдроме ишемии-реперфузии печени у крыс.

Введение опытным животным донатора монооксида углерода перед ишемией-реперфузией способствовало улучшению большинства исследуемых параметров антиоксидантной системы. Так уровень α -токоферола и ретинола к концу реперфузионного периода в тканях печени по отношению к животным 2-ой группы повышался на 22,5% ($p < 0,001$) и 17,6% ($p < 0,001$) соответственно. Содержание GSH в печени у крыс 3-ей экспериментальной группы в конце реперфузии не отличалось от контрольных животных. Активность каталазы печени в конце реперфузии у животных 3-ей группы повышалась на 118,1% ($p < 0,001$) по отношению к крысам 2-ой группы и не отличались от таковой у контрольных.

Возможно, использование донатора CO при ишемии-реперфузии приводило к стабилизации митохондриальных мембран. В работе [3] показано, что использование небольших доз CORM-3 (от 1 до 20 мкМ) существ-

венно повышает эффективность тканевого дыхания и способствует уменьшению выработки перекиси водорода комплексом II митохондрий. С другой стороны, СО может снижать экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, α -TNF), что снижает при реперфузии интенсивность окислительного стресса, связанного с лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы печени [4]. Нельзя также исключить и прямых антиоксидантных эффектов монооксида углерода.

Таким образом, введение крысам донатора монооксида углерода способствует улучшению отдельных параметров антиоксиданной системы в печени при ее ишемии-реперфузии.

Литература

1. Зинчук, В.В. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени / В.В.Зинчук, М.Н. Ходосовский // Успехи физиол. наук. – 2006. – № 4. – С. 45–56.
2. Moody B.F. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury / Moody B.F., J.W.Calvert // Med. Gas. Res. – 2011. – Vol. 1, N 1:3. – P. 1–9.
3. Lo Iacono L.A. Carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species / Lo Iacono L.A., Boczkowski J., Zini R. et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol.50, N 11. – P. 1556–1564.
4. Kaizu T. Protection of transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury with carbon monoxide via MEK/ERK1/2 pathway downregulation / Kaizu T., Ikeda A., Nakao A. et al // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008. –Vol. 294, N 1. – P. G 236–G 244.

СОСТОЯНИЕ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И УРОВЕНЬ НИТРАТ/НИТРИТОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ДО 3-Х ЛЕТ

Глуткин А.В., Бондарева П.В., Зинчук Вл.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Наиболее частой возрастной группой подверженной воздействию термических агрессивных факторов, среди всех детей являются дети в возрасте до 3-х лет, у которых в силу структурно-физиологических особенностей организма уже при наличии поверхностного повреждения кожных покровов площадью более 5%, как правило, возникают системные нарушения, приводящие к развитию шока [4]. Как известно, острый период термической травмы у детей характеризуется существенными нарушениями в системе газотранспортной функции крови, выраженность которых зависит от площади, глубины поражения кожи и возраста [1]. Наши экспериментальные исследования показали, что при моделировании у крысят термического ожога 8-9% от общей поверхности тела наблюдается увеличение

содержание нитрат/нитритов, отражая нарушения функционирования L-аргинин-NO системы, обуславливая изменения кислородсвязывающих свойств крови [3] В связи с чем явилось актуальным провести исследования по изучению механизмов транспорта кислорода кровью и L-аргинин-NO системы у детей младшего возраста при термических ожогах кожи.

Материалы и методы исследований. На базе Детской областной клинической больницы г. Гродно в 2010-2013 гг. было обследовано 36 детей, из них 21 пациента в возрасте от 8 до 24 месяцев с площадью ожогов от 8 до 25% (1-3 степень согласно МКБ 10), с индексом тяжести поражения от 8 до 30 единиц тяжести. Во всех случаях ожог кожи был получен вследствие действия горячей жидкости. Все пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась экстренная коррекция волевических, гидроидных, гемодинамических нарушений согласно разработанному протоколу МЗ Беларуси. Все дети были разделены на 2 клинические группы: 1-я группа (контрольная) состояла из 15 условно соматически здоровых детей (5 девочек; 10 мальчиков) в возрасте 16,0 (13,0; 20,0) месяцев, которые поступали для планового оперативного лечения; 2-я группа – 21 пациент (14 девочек, 7 мальчиков, возраст пациентов – 13,0 (11,0; 18,0) мес.), которым проводилось лечение согласно протокола. Пациенты между группами были сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов, вошедших в исследование, на момент получения травмы отсутствовали какие-либо интеркуррентные заболевания. Также исключались пациенты детского возраста, получивших острое отравление продуктами горения и угарным газом, ожог дыхательных путей, химические ожоги или электротравму, а также в комбинации со скелетной или черепно-мозговой травмой. Через 12 часов, на 3-и и 7-ые сутки от момента получения травмы проводили забор венозной крови у пациентов. Все этапы исследования проводились с разрешения комиссии по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

На микрогазоанализаторах «ABL 800» (Radiometr, Дания) и "Synthesis-15" (Instrumentation Laboratory) определяли показатели газового состава крови и её кислотно-основного состояния: реальный и стандартный избыток буферных оснований (ABE/SBE), стандартный бикарбонат (SBE), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), стандартного бикарбоната (SBC). Для оценки сродства гемоглобина к кислороду (СГК) измеряли показатель $p50$ ($p\text{O}_2$, при 50% насыщении гемоглобина кислородом), при реальных $p\text{H}$, $p\text{CO}_2$, температуре, ($p50_{\text{реал}}$) и стандартных значениях ($p50_{\text{станд}}$) по формулам Severinghaus J.W. [1966]. Ход кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) рассчитывали по полученным значениям $p50$, используя уравнение Хилла.

Также в данном исследовании определяли содержание количества нитрат/нитритов в плазме крови с помощью реактива Грисса (1 % сульфаниламид, 0,1 % нафтилендиамид, разведённые в 12 % уксусной кислоте)

[5]. Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, US). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Через 12 часов после получения термического ожога у детей младшего возраста в обеих группах с лечением отмечается уменьшение рН на 0,65% ($p < 0,0001$) и на 0,5% ($p < 0,001$), HCO_3^- на 12,0% ($p < 0,0001$) и на 7,1% ($p < 0,01$) по отношению к группе условно здоровых пациентов. Значение АВЕ также уменьшалось через 12 часов: -6,2 (-6,2; -5,7) $p < 0,0001$ ммоль/л. После термического воздействия через 12 часов выявлено снижение величины pO_2 на 18,2% ($p < 0,001$) и SO_2 на 34,9% ($p < 0,0001$) по отношению к 1-ой группе, а к 3-им и 7-ым суткам исследуемые показатели возрастают.

Приведенные данные свидетельствуют о нарушении транспорта кислорода крови и развитие гипоксии у детей младшего возраста при термических ожогах, в связи с этим представлялось важным оценить характер изменения кислородсвязывающих свойств гемоглобина при данном термическом поражении.

Через 12 часов после термического ожога величина реального p50 увеличивается по отношению к условно здоровым пациентам в группе стандартной терапии на 15,3% ($p < 0,01$), затем этот показатель уменьшается в течение исследуемого периода, но остается увеличенным в группе стандартного лечения на 3-и и 7-ые сутки: на 10,7% ($p < 0,01$) и 9,2% ($p < 0,001$). Данные изменения СГК отражают смещение КДО вправо. В результате проведенного исследования выявлено, что вследствие получения термического ожога у детей в возрасте до 3-х лет (ИТП от 5 до 30 ЕД) происходит развитие метаболического ацидоза. Также при этом отмечают существенные нарушения кислородного обеспечения организма, в частности, механизмов транспорта кислорода крови.

Также была проведена оценка содержания нитрат/нитритов. Наиболее выраженный рост его концентрации отмечается на протяжении 12 часов (165,9%, $p < 0,0001$) и сохраняется увеличенным на 3-и (112,2%, $p < 0,0001$) и 7-ые сутки (79,3%, $p < 0,0001$) у пациентов со стандартной терапией по отношению к условно здоровым детям, что свидетельствует о нарушении состояния L-аргинин-NO системы.

Возникающие нарушения транспорта кислорода обуславливают развитие метаболического ацидоза, который, в свою очередь, негативно влияет на сократительную функцию миокарда и волемический статус, что определяет тяжесть дальнейшего течения термической травмы [2].

Таким образом, в наших исследованиях в выявленных нарушениях кислородного обеспечения организма играют важную роль кислородсвязывающие свойства крови, а именно сдвиг КДО вправо, который, как известно, в условиях дефицита кислорода и нарушения его утилизации мо-

жет способствовать к росту свободнорадикальных процессов, следовательно увеличению активности L-аргинин-NO системы.

Литература

1. Альес, В.Ф. Доставка, потребление и экстракция O_2 в острый период ожоговой болезни / В.Ф. Альес // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 1. – С. 4–7.
2. Гемодинамические и метаболические нарушения у крыс при тяжёлой термической травме и их коррекция / М.А. Гольдзон [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2. – С. 67–69.
3. Глуткин, А.В. Кислородтранспортная функция крови и свободнорадикальные процессы при экспериментальном моделировании термического ожога у крысят / А.В. Глуткин // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 16–24.
4. Сахаров, С.П. Иммунологические нарушения у детей в острый период ожоговой болезни / С.П. Сахаров, В.В. Иванов // Вестник РУДН. – 2010. – № 4. – С. 451–455.
5. Bryan N.S. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples / Bryan N.S., Grisham M.B. // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 645–657.

ПРИМЕНЕНИЕ КИНЕЗИОТЕРАПИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ СЛУХОВОЙ ТРУБЫ

Головач Е.Н., Карнацевич И.П., Сакович А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Актуальность. Физиологическое раскрытие просвета слуховой трубы в норме происходит при сокращении мышц глотки, в частности *m. tensorvelopalatini* и *m. levatorvelopalatine*.

Нарушение вентиляционной функции слуховой трубы является первопричиной в возникновении большинства заболеваний среднего уха: острый гнойный средний отит, ЭСО, адгезивный и хронический отиты [1,2].

Цель: оценить эффективность применения комплекса кинезиотерапии мышц глотки для восстановления вентиляционной функции слуховой трубы.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 пациентов с различной степенью нарушения вентиляционной функции слуховой трубы. Пациенты были разделены на две группы: основная и контрольная. До начала лечения всем выполнялась отоскопия, микроотоскопия, передняя и задняя риноскопия, акуметрия, аудиометрия, импедансометрия, исследование функции слуховой трубы, сбор анамнеза. Пациентам основной группы в лечении заболевания применялся комплекс кинезиотерапии. Контроль лечения осуществлялся через 3, 6, 9 недель с применением ото(микро)скопии, функциональных проб и тимпанометрии.

Выводы: Анализ показателей тимпанограмм, которые выполнялись в выше установленные сроки, показал, что восстановление вентиляционной функции слуховой трубы в сроке 9 недель в основной группе на

23,31% выше, чем в контрольной ($p < 0,05$). Восстановление вентиляционной функции слуховой трубы в максимально короткие сроки от начала возникновения заболевания имеет важное значение, так как предупреждает возникновение стойкой тугоухости и исключает необходимость применения более серьезных вмешательств.

Литература

1. Пятакина, О.К. Электрическая стимуляция мышц слуховой трубы как способ ее управляемого открытия / О.К. Пятакина, Р.Г. Антонян, О.П. Токарев // Вестн. оторинолар. – 1985. – № 6. – С. 8–12.
2. Хоров О.Г. Эффективность применения кинезиотерапии у пациентов с острым экссудативным средним отитом / О.Г. Хоров, Е.Н. Головач, С.Н. // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3(12). – С. 38–48.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ ПРИ ДИФфуЗНО-ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Давыдчик Э.В., Никонова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона, клинически проявляющееся диффузным поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза. ДТЗ может сочетаться и с другими аутоиммунными заболеваниями - претибиальной микседемой, ювенильным полиартритом. Эндотелий представляет собой метаболически активную ткань, синтезирующую и секретирующую различные биологически активные вещества. В литературе имеются данные, что при тиреотоксикозе увеличен уровень некоторых выделяемых эндотелием протеинов, включая фактор Виллебранда (vWF), фибронектин, ингибитор – PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1), ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI). У больных тиреотоксикозом имеет место также повышение уровня растворимых адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1, E -, L - и P-селектинов, а также эндотелина – 1, тромбомодулина. Согласно общепринятой точке зрения, в физиологических условиях образование и выделение атромбогенных веществ преобладает над тромбогенными, и это является обязательным условием тромборезистентности сосудов. Изменение тиреоидной функции приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушению тонкого баланса в системе коагуляции и фибринолиза. Влияние тиреоидных гормонов на систему коагуляции – фибринолиза в значительной степени обусловлено взаимодействием гормонов и их рецепторов. Состояние тиреотоксикоза, как правило, характеризуется снижением активности фибринолиза, что проявляется снижением уровня плазминогена, t-РА, возрастанием значений PAI-1. Тиреотоксикоз характе-

ризуется повышенным потреблением витамин К-зависимых факторов свертываемости крови II, VII, X за счет ускорения скорости метаболизма. Возможно, при длительном повышении уровня ТЗ и Т4 развивается гипокоагулемия потребления, т. е. не исключено вторичное происхождение. Именно эндотелиальную дисфункцию многие авторы указывают как фактор, объясняющий высокую частоту тромбоэмболий у больных тиреотоксикозом.

Цель: исследование эндотелийзависимой вазодилатации и ассоциативных связей нарушений функции эндотелия и эластичности сосудов у пациентов с ДТЗ.

Материалы и методы исследования. Нами были обследованы 24 пациента с ДТЗ, из них 11 мужчин, 13 женщин, средний возраст составил 31,2. Все пациенты были разделены на 2 группы (А и Б) с учётом наличия вредных привычек. Группу А составили 10 пациентов (курящие), группу Б – 14 пациентов (не курящие). Контрольную группу составили 14 здоровых человек, без вредных привычек (курения), из них 4 – мужчины, 9 – женщины, средний возраст – 22,4 года. Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие ДТЗ без сопутствующих заболеваний. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации проводили путём пробы с реактивной гиперемией. В качестве информативной реографической величины, позволяющей определить функциональное состояние эндотелия, оценивалось изменение максимальной скорости кровотока ($\Delta dz/dt$). Функцию эндотелия определяли методом реовазографии на аппарате «Импекард-М». Для исследования функции эндотелия определялся импедансный показатель вазомоторной функции эндотелия dz/dt . Диагностические значения формируются с учётом автоматически рассчитанных значений реовазографического показателя вазомоторной функции (ВФ) эндотелия на 1 - й минуте пробы с реактивной гиперемией: при $\Delta (dz/dt)/dz/dt > 12\%$ - ВФ эндотелия не нарушена; при $\Delta (dz/dt) / dz/dt = (-2 \div 12) \%$ - умеренное выраженное нарушение ВФ эндотелия; при $\Delta (dz/dt) / dz/dt < (-2 \div -15)\%$ - выраженное нарушение ВФ эндотелия; при $\Delta (dz/dt) / dz/dt < -15 \%$ - резко выраженное нарушение ВФ эндотелия. Также целью исследования явилось определение индекса эластичности (ИЭ) по вышеперечисленной методике. Диагностические значения: ИЭ > 40 - норма, $20 < \text{ИЭ} < 40$ - умеренно снижен, ИЭ < 20 - резко снижен. Косвенно данный показатель характеризует эластичность артерий. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода непараметрической статистики программой STATISTICA версия 6,0.

Результаты исследования. Согласно данным, представленным в таблице 1, при сравнении контрольной группы и групп А и Б выявлено достоверное снижение $\Delta dz/dt$ ($p < 0,05$) у пациентов с ДТЗ. Анализ показателей $\Delta dz/dt$ групп А и Б установил достоверное снижение $\Delta dz/dt$ в группе А ($p < 0,05$). Медиана ИЭ группы А достоверно ниже чем группы Б ($p < 0,05$).

Таблица 1. Показатели функции эндотелия у пациентов с ДТЗ

Показатель	группа А (n =10)	группа Б (n =14)	контрольная группа (n =14)
Медиана dz/dt, %	-1,75	26,7	38,65
Медиана ИЭ, %	33,85	31,2	64,9

Примечание: достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Выводы:

1. У пациентов с ДТЗ регистрируется нарушение вазомоторной функции эндотелия, которое ассоциировано со снижением эластичности сосудов.

2. Курение у пациентов с ДТЗ является фактором, ухудшающим вазомоторную функцию.

Литература

1. Данилова, Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания: пособие / Л.И. Данилова. – Минск. – Нагасаки, 2005. – С. 85–125.
2. Данилова, Л.И. Фенотипическая характеристика субпопуляций лимфоцитов крови при аутоиммунном тиреоидите, болезни Грейвса и эндемическом зобе / Л.И. Данилова // Здоровоохранение. – 1999. – № 3. – С. 22–26.
3. Рожко, А.В. Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь за 1992 – 2008 гг. / А.В. Рожко, А.Н. Лызиов // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 2. – С. 7–12.
4. Эндокринология: национальное руководство / И.И. Дедов, [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1072 с.
5. Weetman, A.P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression / A.P. Weetman // Eur. J. Endocrinology. – 2003. – № 148. – P. 1–9.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Зубрицкий М.Г., Недзьведь М.К.

*Гродненское областное патологоанатомическое бюро, г. Гродно,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Введение. Стенка кровеносного сосуда является сложной биологической системой, вовлеченной во многие функции в организме. Сосудистый эндотелий включен в патогенез различных заболеваний, включая инфекционные, в которых вызывает воспалительный процесс. Вирусы простого герпеса (ВПГ-1) вызывают разнообразные инфекционные заболевания, поражающие слизистые оболочки и кожные покровы, центральную нервную систему, внутренние органы. Они активно колонизируют клетки крови, эпителия и слизистых оболочек. Эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны сопровождается высокой контаминацией слизи-

стой оболочки желудка вирусами герпеса человека, в том числе вирусами простого герпеса 1-го типа. Вирусы герпеса способны инициировать выработку тромбина, повышают адгезивность тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию. Поврежденный вирусами эндотелий сосудов теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным [1, 2]. ВПГ1 тропен к интима артерий и может размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление и активацию ульцерогенного процесса. Были получены данные о сезонной зависимости (весна, осень) активности вируса простого герпеса, совпадающей с обострениями язвенного процесса [3].

Материалы и методы исследований. Объектом исследования послужил биопсийный материал, полученный после фиброгастродуоденоскопии от 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин, в возрасте 27 – 67 лет, средний возраст 45 ± 4) с обострением язвенной болезни 12-перстной кишки. В парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки оценивались такие морфологические параметры как степень выраженности внутриадерных 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 хронической язве в слизистой оболочке вирус простого герпеса 1 типа был обнаружен у 32 больных (64%). При воспалении, вызванном вирусами семейства герпеса, отмечается пестрота морфологической картины, и наличие активного процесса, находящегося в разных стадиях развития. Повреждение эпителиоцитов может предшествовать инфильтрации, и лейкоциты инфильтрируют уже поврежденный эпителий. Кроме непосредственного цитолитического действия ВПГ на эндотелиоциты, возникает нейроаллергический феномен поражения сосудов. На 2-3 неделе течения заболевания присоединяются периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, фибриноидный некроз стенок кровеносных сосудов, тромбоз микроциркуляторного русла.

В ядрах эпителиоцитов и эндотелиоцитов при поражении ВПГ1 определялись герпетические включения I и II типов, феномен «тутовой ягоды». Ядра клеток различались по размерам и форме. Они были округлыми, овальными, бобовидными или бесформенными, иногда гиперхромными, с

умеренным содержанием хроматина. Инфильтраты периваскулярных муфт состояли, как правило, из лимфоцитов, макрофагов, единичных плазматических клеток и нейтрофилов. 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 герпес-вирусами, связывают с активизацией латентных форм вирусов. В морфогенезе язвы в период острого течения, а также в период заживления всегда существенную роль играют сосуды, особенно ярко это заметно в грануляционной ткани (богатососудистая, богатоклеточная, маловолокнистая), в которой фибриноидные некрозы сосудов могут быть причиной кровотечений. Герпесвирусная контаминация у обследованных больных сопровождалась повышением количества клеток моноцитарного ряда и синтез ими провоспалительных цитокинов, которые повреждают сосудистый эндотелий и стимулируют выброс тканевого тромбопластина. В результате создаются условия для развития тромбоза мелких сосудов стенки 12-перстной кишки, приводящего к дополнительному гипоксическому повреждению слизистой и прогрессированию язвенной деструкции. Вирусы рано или поздно вызывают повреждение сосудистой стенки, и прежде всего, в ее эндотелиальном слое, нарушая тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что в конечном итоге, реализуется в прогрессировании язвенной болезни.

Внутриядерные герпетические включения встречаются в ядрах эндотелиоцитов в 18 наблюдениях (36% случаев) хронической язвы желудка. В 8 наблюдениях (16%) герпетические внутриядерные включения выявлялись в единичных клетках, умеренно выражен признак был в 4 случаях (8%), в 6 наблюдениях (12%) – включения определялись в большом количестве. Тромбоз микроциркуляторного русла отмечен в 38% наблюдений. В 5 случаях (10%) он был слабо выражен, в 6 (12%) – умеренно, в 8 (16%) – резко выражен. Фибриноидный некроз стенок артериол был слабо выражен в 7 наблюдениях (14%), в 7 случаях (14%) – умеренно выражен. Фибриноидный некроз стенок венул был слабо выражен в 6 наблюдениях (12%), в 8 случаях (16%) – умеренно выражен. Мелкоочаговые кровоизлияния были слабо выражены в 11 наблюдениях (22%), в 4 случаях (8%) – умеренно выражены, и в 12 случаях (22%) – резко. Крупноочаговые кровоизлияния отмечены в 15 наблюдениях (30%), они были слабо выражены в 6 наблюдениях (12%), в 6 случаях (12%) – умеренно выражены, и в 3 случаях (6%) – резко. Периваскулярные воспалительные изменения обнаружены в 60% наблюдений. В 14 случаях (28%) – признак был слабо выражен, в 9 случаях (18%) – умеренно, и в 7 (14%) – 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 ($r_s=0,464$; $p<0,05$), герпетическими включениями в эндотелиоцитах и воспалительными изменениями ($r_s=0,487$; $p<0,05$), между некрозом стенок артериол и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ($r_s=0,468$; $p<0,05$), между некрозом стенок венул и герпетическими включениями в эндотелиоцитах ($r_s=0,453$; $p<0,05$).

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 кровеносных 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. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста / В.А. Крулевский [и др.] // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 33–35.
2. Кудин, А.П. Роль *Herpes simplex* в патологии человека. Часть 1. Этиология, патогенез, состояние иммунитета / А.П. Кудин, И.Г. Германенко, А.А. Астапов // Медицинские новости. – 2004. – № 5. – С. 11–14.
3. Нелюбин В.Н. Бактериально-вирусное коинфицирование слизистой оболочки при гастродуоденальной патологии / В.Н. Нелюбин, В.П. Мудров // Рос. Журн. иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – С. 111–115.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

*Карнацевич И.П., Кемежук Ю.В., Карпович Ю.И., Карпович Ю.Л.
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Актуальность. Диабетическая нефропатия (ДН) – прогрессирующее почечное заболевание, развивающееся на фоне сахарного диабета. Частота развития и прогрессирования ДН связана в первую очередь с типом сахарного диабета, длительностью его течения, возрастом манифестации. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа поражение почек развивается практически в половине случаев. Данное нарушение предполагает постепенное склерозирование ткани почек с последующей потерей своих функций – прежде всего, фильтрационной и функции выделения азота, а в последующем приводит к инвалидизации и смерти от терминальной почечной недостаточности.

Цель: оценить основные факторы риска кардиоренального повреждения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, выявить распространенность хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Нами было обследовано 15 пациентов с диагнозом сахарного диабета 1 типа (6 мужчин и 9 женщин). Длительность сахарного диабета составила 9,8 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых пациентов (7 мужчин и 8 женщин). Лабораторно производилась оценка биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, общий белок, общий холестерин, триглицериды, калий), биохимического анализа мочи (микроальбуминурия), общего анализа мочи (протеинурия, СКФ, удельный вес), анализа мочи по Нечипоренко, общего анализа крови (гемоглобин). Данные обрабатывались с использованием методов непараметрической статистики, компьютерной программы Статистика 6.0.

Результаты. Все пациенты получали инсулинотерапию, из них стадия компенсации СД (согласно таким показателям как гликозилированный гемоглобин, фруктозамин) определялась у 67% пациентов (6 женщин и 4 мужчины). К ранним признакам нарушения функции почек при ДН относится микроальбуминурия (МАУ) более 20 мг/сут. МАУ выявлена у 100% обследованных с СД 1 типа. Гипергликемия вызывает нарушения внутрипочечной гемодинамики. Длительная гипергликемия сопровождается гиперфильтрацией и внутриклубочковой гипертензией. Это и объясняет высокие цифры СКФ. При этом значения СКФ, характерные для ХБП 2 типа, были получены у 22% женщин. Статистически значимые различия получены между группой пациентов с СД 1 типа и контрольной группой по следующим показателям: креатинин (мкмоль/л) 86 ± 12 , ($p=0,03$), общий белок (г/л) $69 \pm 3,7$ ($p=0,043$), общий холестерин (ммоль/л) $5,1 \pm 1,1$ ($p=0,44$) гликозилированный гемоглобин (%) $6,6 \pm 1,2$ ($p=0,001$), фруктозамин (мкмоль/л) 262 ± 13 $p=0,001$. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия выявлены у 34% и 25%, только 67% (6 пациентов) получали гиполипидемическую терапию. У 53% диагностирована артериальная гипертензия. При этом артериальное давление контролировалось 1 препаратом у одного пациента (7%), комбинацией из 2 препаратов – у 3 пациентов (37,5%), из 4 препаратов – у 4 пациентов (50%).

Выводы. Прогрессирующая протеинурия, гипергликемия, гиперфильтрация, дислипидемия сопровождаются ренальной дисфункцией, что требует активной ренопротективной терапии независимо от наличия артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Литература

1. Medical Care in Diabetes – Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. – V. 36. – Suppl. 1. – 2013.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) /CKD Work Group // Kidney international. – 2013. – № 3. – P. 1–150.

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОРЕНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Кемежук Ю.В., Карнацевич И.П., Карпович Ю.И., Карпович Ю.Л.
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Введение. Актуальность. Патогенез диабетической нефропатии обусловлен многочисленными факторами: генетическими, иммунологическими, метаболическими, гемодинамическими, нарушениями в системе гемостаза и функции базальной мембраны клубочков и эндотелиальных клеток. Классическими клиническими ориентирами ДН являются стойкая протеинурия с присоединяющейся затем микрогематурией и цилиндрурией, гипостенурия, артериальная гипертензия, отеки, гипохромная анемия и гипопроteinемия. Наличие данных симптомов свидетельствует о необратимости структурных изменений почечной ткани. В связи с этим определяющее значение в настоящее время приобретают вопросы ранней диагностики поражения почек при СД.

Цель: выявить распространенность хронической болезни почек и оценить основные факторы риска кардиоренального повреждения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Обследованы 18 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (8 мужчин и 10 женщин). Длительность сахарного диабета составила 9,6 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых пациентов (7 мужчин и 8 женщин). Все пациенты были обследованы лабораторно и инструментально. Лабораторно оценивались результаты биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, общий белок, общий холестерин, триглицериды, калий), биохимический анализ мочи (микроальбуминурия), ОАМ (протеинурия, СКФ, удельный вес мочи), анализ мочи по Ничипоренко, ОАК (гемоглобин).

Результаты. Большинство пациентов СД 2 типа сахароснижающую терапию в виде комбинации бигуанидов и инсулинотерапии (11%), инсулинотерапии (44%), бигуанидов (33%) получали инсулинотерапию, из них стадия компенсации СД определялась у 61% пациентов (6 женщин и 5 мужчин). К ранним признакам нарушения функции почек при ДН относится изменение состава экскретируемых с мочой белков – нарушение селективности протеинурии, проявляющееся как микроальбуминурия (МАУ) более 20 мг/сут. Микроальбуминурия выявлена у 44% обследованных с СД 2 типа. Гипергликемия вызывает нарушения внутривисочечной гемодинамики, приводящие к склеротическим изменениям в почках. Длительная гипергликемия сопровождается гиперфильтрацией и внутривисочечковой гипертензией. Впоследствии внутривисочечковая гипертензия сменяется гипотензией. Это и объясняет цифры у пациентов с СД, при этом значения СКФ, характерные для хронической болезни почек 2 типа, были получены у 68% пациентов. Статистически значимые различия получены между

группой пациентов с СД 1 типа и контрольной группой по следующим показателям: СКФ (мл/мин) 74,5 ($p<0,001$), мочевины (мкмоль/л) 5,67 ($p<0,01$), креатинин (мкмоль/л) 81,5 ($p=0,042$), общий холестерин (мкмоль/л) 5,4 ($p=0,03$), триглицериды (мкмоль/л) 2,34 ($p=0,01$), микроальбуминурия 21,5 ($p<0,001$). Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия выявлены у 44% и 33% соответственно, из них только 11% (2 пациента) получали гиполипидемическую терапию. У 55% диагностирована артериальная гипертензия. При этом артериальное давление контролировалось 1 препаратом лишь у двух пациентов (11%), комбинацией из 2 препаратов – 8 пациентов (44%).

Выводы. Мы выявили распространенность хронической болезни почек у пациентов с СД 2 типа, которая проявляется диабетической нефропатией. Диабетическая нефропатия – понятие собирательное, включающее поражения артерий, артериол, клубочков, канальцев почек при СД и проявляющееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза, который носит необратимый характер и приводит к частому развитию хронической болезни почек. Основными факторами риска являются: прогрессирующая протеинурия, гипергликемия, гиперфльтрация, дислипидемия, которые сопровождаются ренальной дисфункцией, что требует ренопротективной терапии независимо от наличия АД у пациентов с СД 2 типа.

Литература

1. Medical Care in Diabetes – Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. – V. 36. – Suppl. 1. – 2013.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / CKD Work Group // Kidney international. – 2013. – № 3. – P. 1–150.

ВЛИЯНИЕ ИРБЕСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНУЮ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Карпович Ю.И., Пырочкин В.М., Богданович В.Ч.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Изменения в структуре сосудистой стенки не только сопровождаются усилением артериальной жесткости, но приводят к нарушению демпфирующей функции, что способствует гипертрофии левого желудочка и снижению субэндокардиального кровоснабжения. Ригидность артерий, характеризуемая по скорости пульсовой волны в аорте, в ряде исследований является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов.

Цель исследования: коррекция дисфункции эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов у пациентов с нефротическим вариантом.

Материалы и методы. На базе нефрологического отделения УЗ «Гродненская областная клиническая больница» обследовано 48 пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротическим вариантом, смешанной формой. С целью коррекции изменений липидограммы, уровня артериального давления, а также дисфункции эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов всем обследованным пациентам с хроническим нефритическим синдромом сроком на 3 месяца назначалась следующая схема препаратов: ирбесан 150 мг в первой подгруппе или периндоприл МИК 4 мг во второй подгруппе с титрованием дозы в сочетании с трайкором 145 мг. Первую подгруппу составили 25 пациентов (12 мужчин и 13 женщин), вторую – 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин). Наблюдение длилось в течение 3 месяцев.

Результаты. У всех практически здоровых пациентов вазомоторная функция (ВФ) эндотелия была сохранена, медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения составила 39,05% [29,1;39,05]. Достоверное снижение $\Delta dt/dz$ отмечено у пациентов с нефротической формой, где показатель в первой подгруппе равен -6,5% [-18,8;2,0], во второй – -5,3% [-22,2;1,8], $p < 0,001$ для каждой из подгрупп в сравнении с практически здоровыми. Назначение пациентам первой подгруппы с нефротической формой комплексной терапии с включением ирбесартана в суточной дозировке 150 мг, фенофибрата в суточной дозировке 145 мг в течение трех месяцев привело к улучшению показателей функционального состояния эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов и липидного профиля крови. Нарушения СРПВ сохранилось лишь у 15% женщин первой подгруппы. Доля мужчин первой подгруппы, имеющих превышающую норму СРПВ, осталась на прежнем уровне и составила 50%. При описании функционального состояния эндотелия у женщин медиана $\Delta dt/dz$ составила 31,4% [14,8%; 34,0%], что было сопоставимо с таковой же у женщин контрольной группы ($p=0,14$). У мужчин этой подгруппы медиана $\Delta dt/dz$ была равна 5,5% [-6,1%; 14,86%], что достоверно ниже ($p=0,006$), чем у практически здоровых мужчин.

Назначение пациентам второй подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой комплексной терапии с включением периндоприла в суточной дозировке 4 мг, фенофибрата в суточной дозировке 145 мг в течение трех месяцев привело к улучшению показателей вазомоторной функции эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов и липидного профиля крови. Улучшение упруго-эластических свойств сосудов проявлялось уменьшением значений СРПВ с 9,7 м/с [5,5; 13,4] до 6,0 м/с [3,4; 11,0]. При этом нормализация показателя отмечалась у мужчин (нарушение до лечения у 54% пациентов, после – у 15%) и у женщин (доля пациенток с нормальной СРПВ увеличилась с 40% до 70%). Отмечен прирост $\Delta dt/dz$ с -5,3%[-22,2; 1,8] до 37,8%[12,6; 48,1], эта закономерность сохранялась и при анализе у мужчин и женщин ($p=0,67$, $p=0,1$ и $p=0,31$ соответственно при сравнении с контрольной группой).

Выводы.

1. На основании полученных результатов можно сделать заключение о высокой частоте выявления нарушенной вазомоторной функции эндотелия у пациентов с нефротическим вариантом течения хронического нефритического синдрома. Так, нормальные значения ВФ встречались с частотой в 4%, а резко выраженное нарушение определялось у 38% женщин и 50% мужчин первой подгруппы, 30% женщин и 46% мужчин второй. Изменения вазомоторной функции эндотелия у этих пациентов сопровождалось нарушением упруго-эластических свойств (скорость распространения пульсовой волны значительно больше, чем у практически здоровых лиц), дислипидемией, симптоматической артериальной гипертензией.

2. Применение ирбесана в суточной дозе 150 мг или периндоприла в суточной дозе 4 мг в сочетании с фенофибратом 145 мг у пациентов с нефротическим вариантом хронического нефритического синдрома оказывает гипотензивный и гиполипидемический эффекты, сопровождается снижением уровня протеинурии и увеличением скорости клубочковой фильтрации, что говорит о возможных нефропротективных свойствах данных препаратов.

3. Комбинированная терапия ведет к увеличению максимальной объемной скорости кровенаполнения плечевой артерии, что отражает положительную динамику вазомоторной функции эндотелия, а также сопровождается снижением скорости распространения пульсовой волны, то есть улучшением упруго-эластических свойств сосудов. У пациентов женского пола с нефротическим вариантом хронического нефритического синдрома с нарушением вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов эффективны комбинации ирбесартана в дозе 150 мг в сочетании с фенофибратом в дозе 145 мг, и периндоприла в дозе 4 мг и фенофибрата 145 мг, а у пациентов мужского пола более эффективна – периндоприла в дозе 4 мг и фенофибрата 145 мг.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Конюх Е.А.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Гломерулонефрит (ГН) – классическое проявление иммунокомплексного процесса, связанное с нарушением клиренса и отложением комплексов антиген-антитело в почечной ткани. По современным представлениям, ведущими неиммунными факторами развития и прогрессирования гломерулярной патологии являются гипоксические состояния, артериальная гипертензия, нарушения почечной гемодинамики. Изменения со сто-

роны сердечно-сосудистой системы при остром и хроническом течении ГН выступают предикторами неблагоприятного исхода заболевания [3].

При вовлечении в патологический процесс сосудистого русла мишенью для факторов повреждения становится внутренняя выстилка сосудов – эндотелий – мощный эндокринный орган, регулирующий процессы тканевого гомеостаза [1]. Влияние эндотелия на изменения сосудистого тонуса связывают с дисбалансом в наработке вазоконстрикторных и вазодилаторных веществ, одним из которых является оксид азота (NO). При ГН изменение уровня NO способствует нарушению внутрипочечного кровотока, развитию артериальной гипертензии, активации адгезии тромбоцитов и оксидативных процессов [2].

До настоящего времени ведутся исследования по разработке методов коррекции нарушений функциональной активности внутренней выстилки сосудов и факторов, влияющих на нее. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при патологии почек антигипертензивные средства способны восстанавливать активность эндотелиальных клеток сосудов и физиологическую секрецию NO [5]. Применение антиоксидантов при патологии почек поддерживается практически всеми исследователями. При использовании обогащенного антиоксидантами рациона снижается концентрация свободных радикалов, повышается активность факторов АОЗ. Клинически подтверждено, что у детей при хронических заболеваниях почек назначение витамина Е устраняет эндотелиальную дисфункцию и уменьшает активность показателей свободнорадикального окисления [4].

Объект и методы исследования. В исследование включено 78 детей с гломерулонефритом, которые на основании клинического диагноза были разделены на две подгруппы. Подгруппа I (n=41) – дети с острым гломерулонефритом (ОГН), возраст – 13,9 (11,8–15,4) лет. Подгруппа II (n=37) – пациенты с хроническим гломерулонефритом (ХГН), возраст - 14,1 (11,3–15,6) лет.

Для оценки функционального состояния эндотелия всем детям проведена реовазография с определением прироста пульсового кровотока ($\Delta PK_{\text{макс}}$), а также уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови по суммарной концентрации нитратов и нитритов (NO_x). Пациенты с ОГН и ХГН получали стандартную терапию, предусмотренную «Отраслевыми стандартами обследования и лечения детей с патологией мочевой системы в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях» (Приказ № 156 МЗ РБ от 30.09.2003).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA 6,0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с описанием 25 и 75 перцентилей. Определение статистически значимых различий в зависимых выборках проводили непараметрическим методом для сравнения двух зависимых групп с помощью

критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

Результаты и их обсуждение. При выписке пациентов из стационара проводился контроль окклюзионной пробы в обеих подгруппах. Анализ полученных данных показал, что в подгруппе I отмечалось достоверное повышение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ по сравнению с исходным уровнем: с 3,9 (0–11,5)% при поступлении в стационар до 11,4 (8,1–19,1)% при выписке ($p=0,0007$).

Контроль окклюзионной пробы в подгруппе II ($n=23$) также выявил положительную динамику эндотелий-зависимой вазодилатации: при хроническом течении заболевания на фоне стандартной терапии отмечается увеличение прироста ПК с 5,3 (2,6–13,9)% до 12,8 (6,8–24,7)% ($p=0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о сохранении резервных возможностей сосудистого эндотелия к восстановлению функциональной активности, как при остром, так и при хроническом течении заболевания.

Особое внимание при обследовании следует обращать на пациентов, у которых $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в динамике не изменяется или снижается, что может служить маркером сосудистых нарушений при ГН.

В ходе исследования проводился также контроль уровня NO_x на фоне стандартного лечения гломерулонефрита. При выписке из стационара у пациентов подгруппы I содержание стабильных метаболитов снизилось до уровня 37,2 (31,8–53,3) мкмоль/л, однако статистически значимых различий при сравнении с уровнем этого показателя при поступлении в стационар не отмечалось (41,8 (34,6–60,5) мкмоль/л, $p=0,2$). В подгруппе II его содержание практически не изменилось: при поступлении – 32,7 (23,0–52,5) мкмоль/л, при выписке – 32,9 (23,0–38,6) мкмоль/л ($p=0,6$). Полученные результаты указывают на отсутствие влияния стандартной терапии ГН на продукцию NO_x .

Таким образом, на фоне лечения отмечается улучшение функционального состояния эндотелия по результатам окклюзионной пробы как при остром, так и при хроническом течении заболевания ($p=0,0007$ и $p=0,01$, соответственно). У пациентов с ОГН и ХГН отсутствует динамика уровня NO_x в плазме крови при проведении стандартной терапии ГН ($p=0,2$ и $p=0,6$, соответственно).

Литература

1. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 16–22.
2. Arterial structure and function in end-stage renal disease / G.M. London [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17 (10). – P. 1713–1724.
3. Fogo, A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // Pediatric Nephrology. – 2007. – Vol. 22 (12). – P. 2011–2022.
4. Thabet, M.A. Vitamin E in renal therapeutic regimens / M.A. Thabet, J.C.M. Chan // Pediatric Nephrology. – 2006. – Vol. 21 (12). – P. 1790–1801.
5. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? / K.F. Hilgers [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2004. – Vol. 19 (9). – P. 956–961.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В УСЛОВИЯХ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Максимович Е.Н., Коцеев Ю.А., Хилук Т.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Актуальность. Дисфункция эндотелия – один из важнейших патогенетических факторов сердечно-сосудистой патологии [1, 7]. Это обусловлено недостаточной активностью вазорегуляторных механизмов в отношении изменений сосудистого тонуса, определяющего величину общего периферического кровообращения и артериального давления [2]. Как известно, эндотелий – важнейший эндокринный орган, участвующий в регуляции не только сосудистого тонуса, определяя тем самым показатели центральной и периферической гемодинамики, а и регулятором гемостаза, иммунной реактивности, проницаемости сосудистой стенки и водно-электролитного баланса и др. [3].

Под дисфункцией эндотелия в широком смысле понимают неспособность реализации им различных функций, в узком смысле – недостаточность вазодилататорных свойств, обусловленных образованием оксида азота, т.е. NO-синтазная недостаточность. Эндотелиальный NO наряду с вазодилатацией ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, адгезию лейкоцитов к эндотелию, освобождение митогенов из тромбоцитов, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов образования эндотелина-1 и фактора активации тромбоцитов, биологическое действие ангиотензина-2 и т. д.

Важно отметить, что причинами NO-синтазной недостаточности может быть не только снижение его образования в эндотелии при участии эндотелиальной NO-синтазы, а и дефицит L-аргинина – субстрата для его образования, нарушение диффузии к гладкомышечным клеткам и др. [5].

Развитию ДЭ способствуют: курение, гипергомоцистеинемия, гиподинамия, солевая нагрузка, интоксикации (алкоголь), нарушение обмена веществ, инфекция, гормональная перестройка (менопауза).

Цель: изучение гемодинамики у студентов с дисфункцией эндотелия.

Материалы и методы: исследования проведены у 39 студентов мужского пола в возрасте 20-21 лет. Оценку функционального состояния эндотелия сосудов осуществляли реографическим методом на реоанализаторе (реоанализатор 5А-05, Украина) путем выполнения теста с реактивной гиперемией путем исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$) после снятия манжеты [4, 6]. Увеличение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ менее, чем на 12% трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия. Тест с реактивной гиперемией предусматривает компрессию плечевой артерии с помощью манжеты для определения артериального давления в течение 4-х минут с последующим восстановлением кровотока, сопровождающегося реактивной артериальной гиперемией.

Методом реокардиографии исследованы основные интегральные показатели центральной гемодинамики: систолическое ($АД_{сис.}$), диастолическое ($АД_{д.}$) и среднее артериальное давление ($АД_{ср.}$), частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МО), ударный объем крови (УО), ударный индекс (УИ), общее периферическое сопротивление (ОПС), а также работа сердца за минуту (Am).

На основании показателей, отражающий время подъема реограммы производили оценку центральной и периферической гемодинамики (время быстрого подъема реограммы – a_1 – отражает распространение пульсовой волны в крупных сосудах и время медленного подъема реограммы – a_2 , отражающего время кровенаполнения периферических сосудов. Оценивали показатель a_1/a_2 , позволяющий оценить соотношение кровотока в крупных и мелких сосудах, тем самым оценить соотношение центральной и периферической гемодинамики.

Результаты: при исследовании пульсового кровотока и его максимального прироста в тесте с реактивной гиперемией все обследуемые разделены на две группы: 1-я группа – студенты без ДЭ (без ДЭ), $n = 17$ и юноши с ДЭ ($n=22$), см. табл.

Таблица – Показатели гемодинамики у студентов с дисфункцией эндотелия (ДЭ) ($M \pm m$).

Группы	$\Delta PK_{с.}$ (мл/сек)	$АД_{с.}$ (мм рт.ст.)	$АД_{д.}$ (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	УО (мл)	МО (л)	УИ (мл/м ²)	$АД_{ср.}$ (мм рт.ст.)	ОПС (Па·мм ⁻¹ ·с)	Am (Н*м)	$a_1 + a_2$ (сек)	a_1 (сек)	a_2 (сек)
без ДЭ	21,8 ± 10,6	114,2 ± 11,9	64,5 ±7	63 ± 9,6	103± 25,3	7± 1,3	54± 12,9	88 ± 10,7	984 ± 67,3	8,4 ± 1,8	0,06± 0,09	0,021± 0,003	0,019± 0,004
ДЭ	2,7 ±4,3*	120,6 ± 11,7*	75,6 ± 9,3*	67± 12,4*	123± 27,4	7± 1,3	60,4± 13,8	100 ± 18*	1185 ± 392,9*	10,3 ± 1,6*	0,04± 0,007*	0,017± 0,003*	0,022± 0,005*

Примечание: * – $p < 0,05$.

В выделенных группах студентов осуществлен анализ показателей центральной и периферической гемодинамики, который выявил наличие различий. У студентов с ДЭ, по сравнению со студентами без ДЭ, наряду с более низкими значениями PK и $PK_{макс.}$, отмечали более высокие значения $АД_{сис.}$, $АД_{д.}$, $АД_{ср.}$, ОПС, Am , УО, УИ, как следствие недостаточности вазоактивных свойств сосудистого эндотелия, его депрессивного влияния на функцию автоматизма.

Характер изменений показателей быстрого и медленного наполнения сосудов, а также их суммы и $a_1 + a_2$ выявило изменение центральной и периферической гемодинамики. Об этом свидетельствовало уменьшение показателя a_1 , отражающего повышение тонуса крупных сосудов, а также увеличе-

ние a_2 , отражающего замедление периферического кровотока, что возможно вследствие спазма мелких артерий и артериол, обеспечивающих кровоток в тканях. У студентов с ДЭ отмечалось снижение показателя a_1+a_2 , как следствие суммарного нарушения центральной и периферической гемодинамики.

Выводы: характер изменений центральной гемодинамики у студентов с ДЭ свидетельствует о большей напряженности работы сердечно-сосудистой системы и несколько меньшей её эффективности. Снижение ΔPK_{max} является проявлением дисфункции эндотелия сосудов, которая с одной стороны может выступать как причина изменений гемодинамики, а с другой стороны – как фактор риска развития артериальной гипертензии в последующем. Учитывая тенденцию к повышению АД, ЧСС, работы сердца в условиях ДЭ очевидно, что ее корригирование является важным профилактическим мероприятием развития артериальной гипертензии.

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
2. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–80.
3. Лобанок, Л.М. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты / Л.М. Лобанок, Л.С. Лукша // Медицинские новости. – 1999. – №4. – С. 21–29.
4. Celemajer, D.S.. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celemajer, D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.
5. Ignarro L. J., Cirino G., Casini A.P. and Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: An overviews // Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – V.34. – P. 876 – 884.
6. Vogel, R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation / R.A.Vogel // Am, J. Cardiol. – 2001. – V. 88. – № 2A. – P. 31–34.
7. Wennmalm, A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease / A. Wennmalm // J. of Internal Medicine. – 1994. – V. 235. – P. 317–327.

ОСОБЕННОСТИ ГИДРОЛИЗА ЛАКТОЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Мацюк Т.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. На современном этапе болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости и продолжают оставаться актуальной проблемой медицины. Вызывает тревогу тот факт, что у детей и подростков отмечается устойчивая тенденция к рецидивирующему, прогредиентному течению воспалительных заболеваний

верхних отделов пищеварительного тракта и увеличению числа пациентов с хроническими формами данной патологии. В результате развиваются выраженные морфофункциональные нарушения со стороны желудка и ДПК, нередко приводящие к деструктивным поражениям слизистой гастродуоденальной зоны, снижению качества жизни пациентов, ранней потере трудоспособности и инвалидизации больных, что требует больших затрат, связанных с лечением и реабилитацией этой категории больных [3, 5].

Вышеуказанные тенденции объясняются сложностью и многогранностью патогенетических механизмов поражения слизистой гастродуоденальной зоны у детей [5]. Рядом исследований показано, что при многих заболеваниях пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и ДПК, хронический гастродуоденит) в организме развивается окислительный стресс. Индукция свободнорадикальных механизмов вносит свой вклад не только в повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК, но и оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, в результате чего в организме развивается дисфункция эндотелия (ДЭ) [2, 6]. Независимо от причины, вызвавшей ДЭ, прослеживается определенная «унификация» микроциркуляторных нарушений, однонаправленность изменений функциональных свойств микрососудов, отмечающаяся не только в пораженном органе, но и системно, на уровне всего микроциркуляторного русла [4]. Изменение системного кровотока и, как следствие этого, нарушение микроциркуляции, на фоне развития хронического воспалительного процесса в слизистой гастродуоденальной зоны могут приводить к снижению регенераторной активности эпителиоцитов и нарушению секреторной активности желудка и тонкой кишки. В доступной нам литературе, мы не встретили сведений, касающихся анализа лактазной активности тонкой кишки у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК в зависимости от состояния системного кровотока.

Цель настоящего исследования: оценить активность тонкокишечной лактазы у детей с хронической гастродуоденальной патологией на фоне дисфункции эндотелия.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели обследовано 90 детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП) в возрасте от 7 до 15 лет, поступивших для обследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение УЗ «ГОДКБ». Для верификации диагноза, наряду с общеклиническими исследованиями, всем пациентам проводилась фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией из тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Лактазную активность тонкой кишки изучали с помощью лактозотолерантного теста (ЛГТТ). Прирост гликемии менее 1,1 ммоль/л расценивали как признак лактазной недостаточности тонкой кишки. Для оценки состояния NO-обусловленной эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) была использована проба с реактивной гиперемией [1].

Результаты исследования и их обсуждение. В зависимости от нозологической формы заболевания пациенты распределились следующим образом: хронический гастродуоденит диагностирован у 67 (74,4%) пациентов, изолированное поражение желудка (хронический гастрит) – у 10 (11,2%) обследованных ($p < 0,01$), т.е. преобладали дети с сочетанным поражением желудка и ДПК. Частота эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны составила 14,4% (13 человек).

По результатам теста с реактивной гиперемией все дети были разделены на две группы. I группу (51,1%) составили пациенты с ХГДП, у которых по результатам теста с реактивной гиперемией кровотоков в предплечье на 30-90 секундах после окклюзии увеличивался на 10% и более, по сравнению с исходным уровнем, что соответствует адекватной вазодилататорной реакции на краткосрочную окклюзию. II группу (48,9%) составили пациенты с ХГДП, у которых прирост ПК в предплечье был менее 10% от исходного уровня, в среднем – $3,4 \pm 0,6\%$, что трактовалось нами как признак NO-зависимой дисфункции эндотелия (NO-ЗДЭ). По результатам ЛТТ выявлено снижение способности к гидролизу лактозы у 43,3% обследованных. Установлено, что в группе детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, протекающими с нарушением механизмов ЭЗВД прирост гликемии по результатам гликемического нагрузочного теста с лактозой был ниже, чем у детей с ХГДП без ДЭ ($0,7 \pm 0,09$ и $1,6 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$), что говорит о сниженной способности к гидролизу лактозы у этой категории больных. Проанализирована частота и выраженность снижения лактазной активности тонкой кишки в группах обследованных детей. Установлено, что у пациентов с ДЭ достоверно чаще, чем у детей I группы отмечались сниженный прирост гликемии (менее 1,1 ммоль/л) по результатам ЛТТ ($\chi^2 = 38,22$; $p < 0,001$) и выраженное снижение (прирост гликемии 0,54 ммоль/л и менее) лактазной активности тонкой кишки ($\chi^2 = 21,17$; $p < 0,001$). Установлена положительная корреляционная зависимость между состоянием ЭЗВД и приростом гликемии у обследованных детей ($r = 0,53$, $p < 0,01$).

Выводы:

1. У 43,3% детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК выявлено снижение лактазной активности тонкой кишки.
2. Нарушение толерантности к лактозе достоверно чаще диагностировалось у детей с ХГДП, протекающей с нарушением механизмов ЭЗВД (на фоне ДЭ). Можно предположить, что нарушение микроциркуляции, снижающее энергетическое обеспечение энтероцита, приводит к нарушению регенераторной активности слизистой гастродуоденальной зоны и, как следствие этого, к снижению секреторной активности тонкой кишки.
3. При проведении реабилитационных мероприятий данной категории больных показано наряду с традиционной медикаментозной терапией, которой в настоящее время уделяется основное внимание, назначение диетотерапии с исключением цельного коровьего молока и молочных продуктов.

Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович. – Гродно, 2001. – 19 с.
2. Новые данные о влиянии *Helicobacter pylori* на кислородный метаболизм нейтрофилов человека / А.А. Барсуков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 1. – С. 79–82.
3. Папко, С.Б. Эрозивная гастропатия у подростков / С.Б. Папко, И.В. Сивцов // Здоровоохранение. – 2007. – № 4. – С. 29–33.
4. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–35.
5. Сичинава, И.В. Патоморфоз хронического гастрита (гастродуоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения / И.В. Сичинава, И.И. Горелов, А.Я. Шерешевская // Врач. – 2011. – № 8. – С. 11–14.
6. Хуцишвили, М.Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М.Б. Хуцишвили, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2002. – № 10. – С. 10–16.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И ОБЪЕМНЫЙ КРОВОТОК СОСУДОВ ПРЕДПЛЕЧЬЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Парфенова И.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Несмотря на достижения современной педиатрии, острые пневмонии по-прежнему относятся к наиболее тяжелым заболеваниям детского возраста. Заболеваемость ими составляет в год около 15 – 20 на 1000 детей первых 3-х лет жизни и примерно 5 – 6 случаев на 1000 детей старше 3-х лет [1]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты этой патологии, причем все чаще приходится сталкиваться с данной проблемой у старших детей и подростков. Заболеваемость детей острыми пневмониями в Республике Беларусь сопоставима с анализируемыми показателями ведущих мировых держав.

Летальность при острых пневмониях, снизившаяся приблизительно в 100 раз после применения патогенетического, а затем и этиотропного антибактериального лечения, все же остается высокой (0,1 - 0,4%) и, наряду с перинатальной патологией, определяет показатель детской смертности.

Ежегодно во всем мире острые пневмонии уносят жизни примерно 1,1 миллиона детей в возрасте до пяти лет, что составляет 17,5% всех случаев смерти детей. Это больше, чем СПИД, малярия и корь вместе взятые.

Легкие занимают одно из ведущих мест в организме по кровообращению. Предполагается, что наблюдаемая гипоксия тканей организма при ост-

рой пневмонии может способствовать снижению степени дилатации сосудистой стенки или развитию эндотелиальной дисфункции, так как для синтеза молекулы оксида азота требуется кислород. Содержание эритроцитов в организме также свидетельствует об обеспечении тканей кислородом.

С другой стороны, развитие острого воспалительного процесса в организме при пневмониях (ускорение СОЭ и др.) приводит к окислительному стрессу, что является одним из факторов повреждения эндотелиоцитов со снижением выработки в них оксида азота.

Исследований по изучению у детей с острыми пневмониями выше названных клинических аспектов кислородного обеспечения тканей и выраженности воспалительного процесса в зависимости от состояния эндотелий зависимой вазодилатации в анализируемой литературе не обнаружено.

Цель исследования: установить зависимость между объемным пульсовым кровотоком сосудов предплечья в тесте с реактивной гиперемией с уровнем и скоростью оседания эритроцитов у детей с острыми пневмониями, как интегративных маркеров обеспечения тканей кислородом и активности воспалительного процесса в организме.

Материалы и методы исследований. В исследование включены 35 детей обоего пола с острыми пневмониями в возрасте от 7 до 16 лет, находившиеся на лечении в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница».

Диагностика дисфункции эндотелия осуществлялась путем проведения окклюзионной пробы (аналог: тест с реактивной гиперемией). После наложения реовазографических электродов (цифровой реограф РПЦ 2-02 «Импекард-М») у детей в положении лежа регистрировали исходные показатели периферической гемодинамики. У всех детей производилась 4-х минутная окклюзия кровотока плеча (при давлении в манжете 200 мм рт. ст.) с последующим реографическим изучением объемного пульсового кровотока в предплечье на 30-й, 60-й, 90-й и 120 секундах постокклюзионной реактивной гиперемии [2].

Статистическая обработка полученных данных проведена методом корреляционных матриц метод Спирмена [3].

Результаты и их обсуждение. Результаты взаимоотношений между величинами объемного пульсового кровотока в тесте с реактивной гиперемией, как маркером зависимой от эндотелия дилатации периферических сосудов, и показателями характеризующими уровень эритроцитов и скорость их оседания у детей с острыми пневмониями представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Корреляционная зависимость между величинами объемного пульсового кровотока в тесте с реактивной гиперемией и уровнем эритроцитов у детей с острыми пневмониями

Пары показателей	Время, сек	R	p
Объемный пульсовый кровоток (мл) и уровень эритроцитов ($\times 10^{12}/л$)	Исходные данные	0,314	0,071
	30 сек	0,321	0,064
	60 сек	0,422	0,013
	90 сек	0,483	0,004
	120 сек	0,451	0,007

У пациентов обнаружена статистически значимая положительная корреляционная зависимость между уровнем эритроцитов с величинами объемного пульсового кровотока в предплечье на 60-й, 90-й и 120 секундах реактивной гиперемии.

Эти факты свидетельствуют, что чем выше уровень эритроцитов, тем выше величины объемного пульсового кровотока наблюдаются в предплечье детей с острыми пневмониями в тесте с реактивной гиперемией.

В таблице 2 представлены реализованные отрицательные корреляционные зависимости между исходными величинами объемного пульсового кровотока, а так же его величинами в предплечье на 30-й, 60-й, 90-й и 120 секундах реактивной гиперемии и скоростью оседания эритроцитов.

Таблица 2 – Корреляционная зависимость между величинами объемного пульсового кровотока в тесте с реактивной гиперемией и скоростью оседания эритроцитов у детей с острыми пневмониями

Пары показателей	Время, сек	R	p
Объемный пульсовый кровоток (мл) и скорость оседания эритроцитов (мм в час)	Исходные данные	– 0,401	0,019
	30 сек	– 0,387	0,024
	60 сек	– 0,409	0,016
	90 сек	– 0,436	0,009
	120 сек	– 0,406	0,017

Представленные в таблице 2 отрицательные корреляционные зависимости, реализованные между исходными величинами объемного пульсового кровотока, а так же его величинами в предплечье на 30-й, 60-й, 90-й и 120 секундах реактивной гиперемии и скоростью оседания эритроцитов, свидетельствуют, что чем выше степень воспалительных процессов, тем более низкий уровень объемного пульсового кровотока регистрируется в предплечье детей с пневмониями при выполнении теста с реактивной гиперемией.

Полученные результаты дают основание сделать следующие выводы.

У детей с острыми пневмониями изменение степени зависимой от эндотелия дилатации периферических сосудов при выполнении функционального теста с реактивной гиперемией лимитируется как уровнем кислородного обеспечения организма, так и степенью выраженности кислород-зависимых свободнорадикальных процессов в организме пациентов, что следует учитывать при составлении программы их лечения с целью предупреждения фатальных кардиоваскулярных осложнений.

Литература

1. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей / Самсыгина Г.А. [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 87–94.
2. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н. А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бородинский А.Н., Разводовский Ю.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Метаболические последствия токсического эффекта этанола продолжают оставаться объектом активного изучения [1, 3, 5]. В последнее время внимание исследователей сконцентрировано на разработке средств метаболической коррекции последствий алкогольной интоксикации с помощью природных соединений, обладающих выраженным эффектом и минимальным побочным действием [1]. Известно, что одними из наиболее универсальных природных регуляторов и эндогенных модификаторов биологических реакций являются свободные аминокислоты и их производные [3]. Изучить влияние L-аргинина на состояние антиоксидантной системы и перекисные процессы в печени при прерывистой алкогольной интоксикации.

Материалы и методы исследования. В эксперименте были использованы белые крысы - самцы линии Wistar с массой 160-180 г. Животные содержались на обычном рационе вивария. Этанол вводили дважды в сутки в наркотической дозе (4 г/кг, интрагастрально в виде 25% раствора). Первой опытной группе в течение 56 дней чередовали семидневный цикл введения алкоголя с семью сутками абстиненции. Вторая группа животных подвергалась тем же манипуляциям что и первая, однако во время периодов абстиненции получала L-аргинин (500 мг/кг интрагастрально, раз в сутки). Состояние антиоксидантной системы и активность перекисного окисления липидов оценивалось оценивали по уровню восстановленного глутатиона (GSH), уровню тиобарбитуровой кислоты (ТБК), активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГлПО), глутатионредуктазы (ГлРед), каталазы (КТ) общепринятыми методами [2,4]. Концентрация нитритов (Nox) в гепаринизированной плазме определена после депротеинизации с использованием реактива Грисса [6].

Результаты и их обсуждение. Чередование алкогольной интоксикации с периодами абстиненции сопровождалось активацией КАТ, в то время как у животных получивших в периоды абстиненции L-аргинин повышалась активность обоих пероксид утилизирующих ферментов-КАТ и ГлПО. Данный факт может говорить об активации эндогенных процессов продукции пероксида водорода или/и гидроперекисей не ферментативной природы (активность СОД была на уровне контроля, а интенсивность ПОЛ значительно снижена). На фоне прерывистой алкогольной интоксикации отмечался рост уровня NOx в печени, а назначение L-аргинина нормализовало данный показатель. Анализируя полученные результаты можно сказать, что прерывистая алкоголизация сопровождается активацией перок-

сид-утилизирующего звена антиоксидантной системы печени, причем изменения в данном случае касались только активности каталазы. Прерывистая алкогольная интоксикация вызывает выход мембраносвязанных ферментов-маркеров повреждения гепатоцитарной мембраны в кровяное русло, о чем свидетельствует повышение активности ГГТП в плазме крови. Введение L-аргинина нормализовало этот показатель. ГГТП – фермент, ассоциированный в клеточную мембрану гепатоцита. Выход этого фермента в плазму крови связан с изменениями физико-химических свойств мембранного бислоя. Можно предположить что, изменения активности ГГТП каким-то образом связаны с колебаниями уровня оксида азота, отмеченными в данном эксперименте. Известно, что алкогольная интоксикация изменяет транспорт L-аргинина из портального кровотока в клетки печени [1]. L-аргинин находится на пересечении важных метаболических путей и выполняет самые разнообразные метаболические роли [6]. Снижение доступности L-аргинина для метаболических процессов клетки печени может вызвать значительные патохимические изменения [6]. Введение экзогенного L-аргинина, по всей видимости, может компенсировать метаболические альтерации вызванные этанолом, а так же влиять на процессы адаптации к токсическим эффектам этанола.

Таким образом, назначение L-аргинина на фоне прерывистой алкоголизации активировало пероксид утилизирующие ферменты антиоксидантной системы (активированы и КАТ и ГПО), что указывает на его антиоксидантное действие. Следствием ингибирования перекисных процессов в печени может быть отмеченная нормализация ГГТП и трансаминазных реакций в плазме крови. Основываясь на результатах данного исследования, можно сказать, что L-аргинин обладает выраженными гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами в условиях прерывистой алкогольной интоксикации.

Литература

1. Бородинский, А.Н. Аминокислоты как скэвенджеры свободных радикалов при алкоголе / А.Н. Бородинский, Ю.Е. Разводовский. – Saarbrücken: Lambert, 2013.
2. Моин, В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лабораторное дело / В.М. Моин. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
3. Островский Ю.М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. – Минск: Наука и техника. – 1995. – 280 с.
4. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах и метод определения ее в биологическом материале. Лабораторное дело / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
5. Lieber, C.S. Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: from pathogenesis to therapy / C.S. Lieber. – Crit Rev Clin Lab Sci., 2000 37 6 551–584.
6. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / Moshage H. // Clin. Chem. – 1995. – № 41. – P 829–826.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (РТК)

Штабинская Т.Т., Боднар М.,** Ляликов С.А.,* Маршалэк А.К.,** Басинский В.А.**

**Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

***Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu*

Обширные экспериментальные данные подтверждают, что ангиогенез играет центральную роль в процессе развития опухоли, а VEGF является доминирующим проангиогенным фактором. VEGF стимулирует рост клеток эндотелия сосудов, способствует их сохранению и пролиферации. В доклинических моделях было показано, что VEGF также обеспечивает сохранение уже имеющихся сосудов, способствует появлению структурных и функциональных нарушений (например, извилистости и повышенной проницаемости) [1]. Повышение проницаемости приводит к увеличению интерстициального и внутриопухолевого давления, способствуя проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло [2]. Связь между уровнем ангиогенеза в опухолях различной локализации и метастазированием подтверждена корреляцией между течением заболевания и экспрессией VEGF в первичной опухоли. Хотя такая связь не всегда бывает абсолютной, определение уровня экспрессии VEGF предлагается использовать в качестве маркера неблагоприятного прогноза [3]. Целью нашего исследования явилась оценка прогностической значимости уровня экспрессии VEGF в РТК.

Материалы и методы исследования. Исследован операционный материал 72 пациентов (29 мужчин и 43 женщин) с гистологически верифицированными РТК. Исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое - выполнено с использованием мышиных моноклональных антител к VEGF 1 (ab1316) в разведении 1:100. Депарафинизацию и демаскировку антигенов осуществляли с помощью PT Link. Срезы инкубировали с первичными антителами на протяжении 18 часов при +4°C. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина DAB+ (фирма «Dako», Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации. Оценку уровня экспрессии проводили в паренхиме и строме опухоли с двадцатикратным увеличением объектива в 5 полях зрения, так называемых «hot-spot». Для оценки уровня экспрессии была использована шкала Remmele-Stegner. Статистический анализ проводили с использованием SPSS 8.0 (статистический пакет для социальных наук 8.0).

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов колебался от 37 до 81 лет, при этом у мужчин он был от 46 до 81 лет ($65,65 \pm 0,05$ лет), у женщин - от 37 до 80 лет ($63,65 \pm 0,02$ лет). Преобладали больные старше 60 лет (76%). С помощью теста Спирмена была выявлена отрицательная корреляция между показателями уровня экспрессии VEGF и возрастом пациентов, т.е. у пациентов старших возрастных групп количество позитивно окрашенных клеток, интенсивность окрашивания и, а также, индекс иммунореактивности в паренхиме и строме опухоли оказался ниже ($p=0,04$). У большинства пациентов опухоль развивалась в дистальных отделах (59 случаев – 81,94%). Наличие регионарных метастазов отмечено у 44 пациентов (61,1%). При этом N1 был выставлен в 33 случаях, а N2 в 11, соответственно. Прорастание в соседние органы и ткани выявлено в 6 случаях (8,3%). На момент постановки диагноза у 12 больных (16,6%) имелись гематогенные метастазы, у семерых (58,3%) из них в течение 5 лет появились новые. Больные РТК на момент операции в 11 случаях (15,4%) имели I стадию, в 14 случаях (19,4%) – II стадию, в 33 (45,8%) – III и в 14 (19,4%) – IV. С помощью теста Kruskal-Wallis выявлена более высокая экспрессия VEGF, интенсивность окрашивания и индекс иммунореактивности в паренхиме и строме опухоли пациентов на ранних стадиях заболевания ($p=0,02$). При гистологическом исследовании во всех случаях опухолей выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки: G1 обнаружен у 29 (40,2%) больных, G2 – 26 (36,1%), G3 у 15 (20,8%) больных и G4 – у 2 (2,9%). Статистически значимые уровни экспрессии VEGF в зависимости от степени дифференцировки отображены в таблице 1.

Таблица 1. Зависимость экспрессии VEGF от дифференцировки опухоли

Показатели экспрессии		Грейд				P
		1	2	3	4	
Раковые клетки	RS	20,0 (19,0-20,0)	20,0 (19,0-20,0)	0,0 (0,0-19,0)	0 (0,0-0,0)	0,000*
	SI	11,0 (10,0-12,5)	11,0 (9,0-12,0)	0,0 (0,0-10,0)	0 (0,0-0,0)	0,004*
	IRS	41,5 (40,0-48,0)	44,0 (36,0-48,0)	0,0 (0,0-40,0)	0 (0,0-0,0)	0,0003*
Клетки стромы	RS	10,5 (19,0-20,0)	12,0 (7,0-18,0)	0,0 (0,0-11,0)	0 (0,0-0,0)	0,0069*
	SI	7,5 (4,0-10,0)	6,5 (5,0-8,0)	0,0 (0,0-5,0)	0 (0,0-0,0)	0,0037*
	IRS	18,0 (9,5-29,0)	21,0 (12,0-28,0)	0,0 (0,0-16,0)	0 (0,0-0,0)	0,0038*

Примечание: а) Результаты в таблице написаны в формате: Me (Q25-Q75); б) RS – % окрашенных клеток по шкале Remelle-Stegner; в) SI – интенсивность; г) IRS- индекс иммунореактивности ($RS \cdot SI$); * - статистически значимые различия.

Как видно из таблицы, экспрессия VEGF в паренхиме и строме опухоли с потерей дифференцировки снижается. Обратила на себя внимание прогностическая гетерогенность пациентов высокодифференцированных

опухолей (G1-2), поскольку 23 больных КРР (42,6%) не перешагнули 5-летний рубеж выживаемости. Сравнительный анализ экспрессии VEGF, выявил наличие у них молекулярно-биологической разнородности. У пациентов не перешагнувших 5-летний рубеж выживаемости, количество позитивно экспрессирующих VEGF клеток, больше по сравнению с пациентами, проживших более 5 лет после верификации диагноза. У 24 больных (33,33%) с течением времени возникли рецидивы, при этом у половины из них в течение первых двух лет после оперативного лечения, у остальных в течение пяти лет. В среднем рецидивировали опухоли через 2,24 года (1,75-3,43). Высокие показатели экспрессии VEGF в паренхиме опухоли положительно коррелировали со временем наступления рецидива ($p=0,019$), т.е. чем больше количество окрашенных опухолевых клеток, тем позже наступал рецидив. Средняя продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составила 3,37 года (2,10-4,79), при этом выявлена ее положительная корреляция с экспрессией VEGF как в строме, так и в паренхиме опухоли. За период наблюдения умерло 39 пациентов (54,17%), при этом 30 из них – в течение первых 5 лет. Тест Mann-Whitney показал, что интенсивность экспрессии и индекс иммунореактивности в паренхиме опухоли ниже у пациентов, не проживших 5 лет после постановки диагноза ($p=0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, характер экспрессии VEGF может использоваться для оценки прогноза клинического течения рака толстой кишки, в первую очередь таких показателей, как время наступления рецидива и 5-летняя выживаемость. Однако такая связь не всегда бывает абсолютной, что может свидетельствовать о молекулярно-биологической гетерогенности новообразований даже в пределах сходных морфологических и клинических групп и требует анализа экспрессии других маркеров влияющих на процесс ангиогенеза.

Литература

1. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. LeCouter // *Nature Med.* – 2003. – № 9(6). – P. 669–676.
2. Lee T.H. Vascular endothelial growth factor modulates the transendothelial migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through regulation of brain microvascular endothelial cell permeability / T.H. Lee, H.K. Avraham, S. Jiang et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – № 278 (7). – P. 5277–5284.
3. Weidner N., Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma / N. Weidner, J.P. Semple, W.R. Welch et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – № 324(1). – P. 1–8.

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ИЗМЕНЕНИЯХ АКТИВНОСТИ L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ, ПРОЦЕССОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Введение. Известно, что аргиназа печени имеет значение в процессах образования монооксида азота (NO), детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [3,4]. Показана значимость аргиназы печени в процессах терморезистентности и акклимации животных к холоду [1,2]. Учитывая, что аминокислота аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [4], имеющего важное значение в регуляции сосудистых терморегуляторных реакций и температуры тела [3], можно было предположить, что активность аргиназы печени будет сказываться на активности L-аргинин-NO системы печени, состоянии эндотелия кровеносных сосудов, а соответственно на формировании сосудистых терморегуляторных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии.

Цель работы – выяснить значимость аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, детоксикационной функции печени и формировании сосудистых терморегуляторных реакций при эндотоксикозной лихорадке.

Материалы и методы исследований. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных крысах и кроликах обоего пола. Для создания модели эндотоксикозной лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E. Coli (серия 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. 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 BACHEM (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 внутрибрюшинно раствора мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) или L-аргинина моногидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ (Дорошенко Е.М., 2010). Уровень мочевины определяли колориметрически, а активность L-аргиназы в печени – спектрофотометрически (Geyer J. W.,

Dabich D., 1971). Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови (Moshage H. et al., 1995). О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотнo-этанольного осаждения, разработанным В.М. Мойным с соавт. (1989), СТК-способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривбрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении (Парк Д.В., 1973). Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха или корня хвоста. Температуру кожи, как и ректальную измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутривбрюшинное введение крысам (n=12) ЛПС приводит к 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 повышению температуры тела 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 инъекции эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась. Так если в термoneйтральных 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). Выявлено, что действие ЛПС у крыс (n=7), через 120 и 180 мин после инъекции, приводило к повышению активности аргиназы в печени на 53,1% (p<0,05) и 39,2% (p<0,05) и уровня мочевины в плазме крови на 26,0% (p<0,05) и 30,7% (p<0,05) соответственно. Активность аргиназы в печени у крыс контрольной группы, через 120 и 180 мин. после внутривбрюшинного введения физ. раствора, составляла 5,63±0,27 (n=8) и 5,24±0,29 (n=7) мкМоль мочевины/г.ткани. 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).

Системное действие ЛПС у крыс сопровождалось активацией детоксикационной функции печени. Так ПНС у крыс в условиях лихорадки (через 120 и 180 мин после инъекции ЛПС) уменьшалось соответственно на 21,2% (p<0,05, n=8) и 23,5% (p<0,05, n=7).

Выявлено, что у крыс в условиях угнетения аргиназы печени L-валином (100 мг/кг), действие ЛПС не сопровождалось активацией детоксикационной функции печени, снижением 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 показано, 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.

Выявлено, что введение в кровоток L-аргинина моногидрохлорида в дозе 50 мг/кг (не влияющей на температуру тела интактных животных) 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.

Выводы. Состояние детоксикационной функции печени, температура тела и формирование сосудистых терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов при действии в организме животных бактериального эндотоксина, зависят от активности L-аргиназы печени, L-аргинин-NO системы 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 бактериальной эндотоксинемии, а уровень мочевины в крови, регулируя активность L-аргинин-NO системы и L-аргиназы печени, определяет их характер и выраженность.

Литература

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Scibior, D., Czeczot H. Arginine - metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ И РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

Висмонт Ф.И., Глебов А.Н., Горошко В.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Введение. 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 предопределяется активностью детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функцией гепатоцитов и клеток Купфера [2, 4].

Установлено, что между процессами детоксикации в печени и регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь [1, 3]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов образования в ней монооксида азота (NO), который играет важную роль в механизмах регуляции её детоксикационной функции и процессах теплообмена [4,5]. Однако изучение роли бактериальной эндотоксинемии и детоксикационной функции печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций и температуры тела не было предметом специального исследования.

Целью проводимых нами исследований было выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в формировании сосудистых терморегуляторных реакций и регуляции температуры тела.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки и острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄). Для создания модели эндотоксинемии, как и эндотоксиновой лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E.coli (серия 0111: B, Sigma, USA). О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС). Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиным с соавт. (1989), СТК – способом предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100мг/кг внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в положении на боку (Д.В. Парк, 1973).

Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха у кроликов или корня

хвоста у крыс. Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах и кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неоднозначное влияние на процессы терморегуляции и температуру тела. В условиях эндотоксинемии, в зависимости от её выраженности, может иметь место как повышение, так и понижение активности процессов детоксикации и температуры тела [1]. Так, введенный в кровоток ЛПС у кроликов в дозе 0,5 мкг/кг или внутрибрюшинно у крыс в дозе 5,0 мкг/кг вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счет как активации процессов термогенеза, так и уменьшения теплоотдачи. Так если в термонейтральных условиях (20-22 °С) температура ушной раковины у кроликов ($n=8$) составляла 27-28 °С, то через 30 мин от момента введения ЛПС отмечалась вазоконстрикция кожи уха и температура последнего понижалась более чем на 2 °С ($p < 0,05$). В дозе 20 мг/кг и более ЛПС вызывал эндотоксиновый шок, приводил к снижению температуры тела и к развитию гипотермии [1].

Опыты показали, что развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается у крыс активацией процессов детоксикации. ПНС у крыс в условиях лихорадки (через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась соответственно на 21,2% ($p < 0,05$, $n=8$) и 23,5% ($p < 0,05$, $n=7$). Системное действие ЛПС через 180 мин после инъекции приводило к повышению содержания в плазме крови СМ на 15,8% ($p < 0,05$, $n=7$).

Были основания полагать, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии. Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной защиты. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени.

Установлено, что угнетение функциональной активности печени, её детоксикационной функции CCl_4 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, интрагастрально), сопровождается у крыс и кроликов нарушением терморегуляции проявляющимся в снижении температуры тела. Показано, что развитие гипотермии у животных в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 в значительной степени является следствием угнетения процессов термогенеза и усиления теплоотдачи в результате развития выраженной вазодилатации. Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 у крыс (5,0 мл/кг) и кроликов (2,0 мл/кг) гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, её детоксикацион-

ной функции одна и та же доза ЛПС может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывая гипотермию [1].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что направленность и характер изменений процессов теплообмена и детоксикации, возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния печени, её детоксикационной функции. Токсинемия и снижение активности детоксикационной функции печени определяют характер формирования сосудистых терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие ЛПС. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях развивается вазоконстрикция и активируются процессы детоксикации, а при выраженной эндотоксинемии – вазодилатация и угнетается детоксикационная функция печени. Учитывая, что выраженность эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в общий кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени, есть основания считать, что их недостаточность является ключевой в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

Литература

1. Висмонт, Ф.И. Роль эндотоксинемии в дизрегуляторной патологии / Ф.И. Висмонт // Здоровоохранение. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
2. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени / Д.Н. Маянский // Пат. физиол. и эксперим. медицина. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
3. Степанова, Н.А. О роли монооксида азота в регуляции функции щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2003. № 1. – С. 36–41.
4. Тейлор, Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тейлор, Л.Х. Аларсон, Г.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
5. Gerstberger, R.R. Nitric Oxide and Body Temperature Control / R.R. Gerstberger // News Physiol. Science. – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 30–36.

РОЛЬ АРГИНАЗЫ И NO-ЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

*Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф., Степанова Н.А.
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Введение. Известно, что аргиназа печени имеет важное значение в процессах регуляции активности L-аргинин-NO системы и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [4,5]. Показана значимость аргиназы печени в процессах терморезистентности и акклимации животных к холоду [1,3]. Учитывая, что монооксид азота (NO) – высокоактивный регу-

лятор метаболизма и температуры тела имеет значимость в механизмах реализации влияния йодсодержащих тиреоидных гормонов на процессы терморегуляции [2], можно было предположить, что аргиназа печени и NO-зависимые механизмы могут участвовать в формировании тиреоидного статуса и сосудистых терморегуляторных реакций при эндотоксической лихорадке.

Целью исследования было выяснение значимости аргиназы и NO-зависимых механизмов печени в формировании тиреоидного статуса и сосудистых терморегуляторных реакций при эндотоксической лихорадке.

Материалы и методы исследований. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных крысах и кроликах обоего пола. Для создания модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. Coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно 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 BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Для изучения влияния L-аргинина на показатели терморегуляции проводилось введение кроликам внутривенно, а крысам внутривенно раствора L-аргинина моногидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия). Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ (Дорошенко Е.М., 2010). Активность L-аргиназы в печени определяли спектрофотометрически (Geyer J. W., Dabich D., 1971). Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов (NO₃⁻/NO₂⁻) в плазме крови (Moshage H. et al., 1995).

Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тетрайодтиронина (Т₄) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха или корня хвоста. Температуру кожи, как и ректальную измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутривенное введение крысам (n=12) ЛПС приводит к 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 повышению температуры тела 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 инъекции эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась. Так если в термонеutralных усло-

виях (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). Действие ЛПС у крыс (n=7), через 120 и 180 мин после инъекции, приводило к повышению активности аргиназы в печени на 53,1% (p<0,05) и 39,2% (p<0,05). Активность аргиназы печени у крыс контрольной группы, через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения физ. раствора, составляла $5,63 \pm 0,27$ (n=8) и $5,24 \pm 0,29$ (n=7) мкМоль мочевины/г.ткани. 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), снижение концентрации аргинина (на 32,4%, p<0,02) и валина (на 21,1%, p<0,001). Внутрибрюшинное введение ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам (n=7) приводило, через 120 и 180 мин. после инъекции, к повышению на 32,1% (p<0,05) и 40,7% (p<0,05) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание T_3 в крови животных снижалось на 33,3% (p<0,05), а концентрация T_4 повышалась на 24,2% (p<0,05) только на 180 мин. лихорадки.

Выявлено, что в условиях угнетения аргиназы печени L-валином (100 мг/кг), действие ЛПС не сопровождалось снижением температуры кожи уха у кроликов или кожи основания хвоста у крыс и развитием лихорадочной реакции. Угнетение аргиназы печени L-валином устраняло повышение температуры тела на действие экзогенного T_3 . Так, ректальная температура у гипертиреоидных крыс (n=8), получавших через день в течение 20 дней, за 30 мин. до интрагастрального введения T_3 , внутрибрюшинно L-валин (100,0 мг/кг) была на 0,7°C (p<0,05) ниже значений температуры тела у животных контрольной группы и составляла $37,2 \pm 0,13^\circ\text{C}$.

Показано, что введение в кровоток L-аргинина моногидрохлорида в дозе 50 мг/кг (не влияющей на температуру тела интактных животных) в условиях действия в организме ЛПС, через 60 мин. после инъекции экзопирогена, приводит к вазодилатации сосудов уха и ослаблению лихорадки. А так как L-аргинин может использоваться в печени для процессов биосинтеза NO [1], были основания полагать, что выявленные эффекты могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы, а соответственно уровня NO.

Выявлено, что в условиях предварительного введения в организм L-NAME, действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 мин. после инъекции сопровождается менее значимым повышением температуры тела, а также снижением в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 48,7% (p<0,05) и повышением концентрации мочевины 26,8% (p<0,05).

Выводы. Тиреоидный статус, температура тела и формирование сосудистых терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов при действии в организме животных бактериального эндотоксина зависят от активности L-аргиназы и L-аргинин-NO системы печени. По-видимому, особенности

изменения температуры тела и сосудистых терморегуляторных реакций у крыс на действие бактериального эндотоксина в условиях угнетения аргиназы печени L-валином связаны с изменением уровня трийодтиронина в крови. Угнетение аргиназы печени L-валином устраняет повышение температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина. В условиях угнетения аргиназы печени L-валином действие эндотоксина у крыс вызывает более значимое снижение уровня трийодтиронина в плазме крови и не сопровождается повышением температуры тела и развитием лихорадки.

Литература

1. 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.
2. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы терморегуляции и детоксикации у крыс / Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт // Фундаментальная наука и современная медицина: материалы междунар. научн.-практ. конф. (25–26 октября 2012 г., г. Минск, Беларусь); научн. ред.: И.В. Залуцкий, А.В. Кульчицкий, В.С. Улащик. – Минск: Экономпресс, 2012. – С. 304–306.
3. 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.
4. 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.
5. Scibior, D. H. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D.Scibior, H. Cieczot // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.

ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РИНИТА ПО ДАННЫМ ТЕРМОГРАФИИ

Долина И.В., Лещенко В.Г.***

**Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси, г. Минск*

Сущностью любой формы ринита является изменения кровотока в слизистой оболочки полости носа. Одним из методов отражающих состояние кровотока слизистой оболочки носовых раковин является термография. Термография – диагностический метод, основанный на регистрации теплового излучения поверхности тела человека. Физиологической основой термографии является увеличение интенсивности инфракрасного излучения над патологическими очагами (в связи с усилением в них кровоснабжения и метаболических процессов) или уменьшение его интенсивности в областях с уменьшенным региональным кровотоком и сопутствующими изменениями в тканях и органах. В норме распределение температурной активности одинаковых участков тела у человека строго равномерно. Разница между симмет-

ричными сторонами в норме не превышает $0,2^{\circ}\text{--}0,4^{\circ}\text{C}$ [1;2]. Сущность медицинской термографии состоит в выявлении, локализации и определении степени термоасимметрий и их клинической оценке.

Температура поверхности тела зависит от 3 основных факторов: особенностей васкуляризации, уровня метаболических процессов и различий в теплопроводимости. Специфических отличий термограмм у мужчин и женщин не отмечено. Венозная кровь является более горячей, чем артериальная. Известно, что у пациентов с вазомоторным ринитом есть нарушения гемодинамики и в сосудах нижних носовых раковин возникают застойные явления. При воспалительном процессе отмечается приток крови к воспаленному органу. У пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом над областью проекции пораженной пазухи отмечается повышение температуры, кровоснабжение слизистой оболочки полости носа является аналогичным состоянию кровотока пазухи.

Количественная оценка производится для определения показателей разности температур исследуемого участка по сравнению с симметричной зоной. Заканчивают анализ термограмм математической обработкой изображения.

Цель: Охарактеризовать результаты исследования кровотока в сосудах нижних носовых раковин по результатам дистанционной инфракрасной термографии над областью проекции нижних носовых раковин при различных патологических процессах.

Материалы исследования: Обследовано 31 здоровый доброволец в возрасте $24\pm 2,34$ лет, 38 пациентов в возрасте $21,83\pm 0,83$ лет, страдающих вазомоторным ринитом, 22 пациента в возрасте $35,21\pm 8,34$ лет с двусторонним хроническим верхнечелюстным синуситом.

Методы исследования: С целью исследования применяли термограф «ИРТИС-2000», который обладает высокой температурной чувствительностью ($0,05^{\circ}$) и имеет программное обеспечение по обработке термограмм. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты: Температура кожи у здоровых добровольцев над областью проекции правой нижней носовой раковиной составила $29,06^0\pm 1,48$, левой нижней носовой раковиной $29,20^0\pm 1,46$. Достоверной разницы температуры над областью проекций левой и правой нижними носовыми раковинами не получено.

Температура над областью проекции правой нижней носовой раковиной у пациентов с вазомоторным ринитом была $31,56^0\pm 2,42$, что достоверно выше, чем у здоровых пациентов $29,06^0\pm 1,48$ ($p_{\text{стьюдента}}=0,001$). Термография над областью проекции левой нижней носовой раковиной у пациентов, страдающих вазомоторным ринитом, была достоверно выше, чем у здоровых пациентов $30,94^0\pm 1,28$ и $29,20^0\pm 1,46$ соответственно ($p_{\text{стьюдента}}=0,04$).

Строение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух идентично строению слизистой полости носа. Поэтому логично предположить изменение температурной реакции слизистой оболочки нижних носовых рако-

вин в результате усиления кровоснабжения слизистой оболочки пазухи при хроническом воспалении. Исследования подтвердили наши предположения. Было обнаружено, что у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом, температура над областью проекции правой нижней носовой раковины $30,45^0 \pm 0,70$, что достоверно выше, чем у здоровых пациентов $29,06^0 \pm 1,48$ ($p_{\text{стьюдента}} = 0,001$). Термография над областью проекции левой нижней носовой раковины выявила достоверную разницу в показателях: у пациентов, страдающих хроническим верхнечелюстным синуситом $30,24^0 \pm 0,41^0$, и здоровых пациентов $29,20^0 \pm 1,48^0$ ($p_{\text{стьюдента}} = 0,003$).

Выводы:

1. Термография пациентов с вазомоторным ринитом, над нижними носовыми раковинами выявила достоверную разницу показателей в сравнении со здоровыми, справа $31,56^0 \pm 2,42$, слева $30,94^0 \pm 1,28^0$ против $29,06^0 \pm 1,48^0$ $29,20^0 \pm 1,46^0$ соответственно.

2. Температура кожи над областью проекции правой нижней носовой раковины у пациентов, страдающих хроническим верхнечелюстным синуситом, составила $30,45^0 \pm 0,70^0$ над - левой $30,24^0 \pm 0,41^0$, что достоверно отличалось от показателей, полученных у здоровых $29,06^0 \pm 1,48$, $29,20^0 \pm 1,48^0$ ($p_{\text{стьюдента}} = 0,001$; $p_{\text{стьюдента}} = 0,003$ соответственно).

Литература

1. Способ диагностики передних синуситов: патент № 4934122/14, 05.05.1991; Опубликовано: 20.04.1995 /Розенфельд Л.Г., Ковалева Л.В., Козлова Е. Е., и др.
2. Ткаченко, Ю.А. Клиническая термография (обзор основных возможностей) / Ю.А. Ткаченко, М.В. Голованова, А.М. Овечкин. – Н.Новгород, 1998.

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СТРЕПТОКИНАЗЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ IN VIVO

Адзерихо И.Э., Лутик И.Л.,** Владимирская Т.Э.,* Корда А.В.,*
Тихонова Н.Г.,* Дубатовка Е.И.****

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

***Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

****Институт химии новых материалов НАН Беларуси, г. Минск*

Введение. Согласно современным представлениям [1], одним из механизмов потенцирования тромботических осложнений при возникновении тромбоокклюзирующих заболеваний является повышение активности и/или снижение расщепления фактора Виллебрандта (ФВ). При этом показана зависимость выраженности признаков воспаления и тромбоэмболических осложнений от сроков проведения реперфузионных мероприятий [2].

Это позволяет говорить о прогностической ценности определения активности ФВ для оценки терапевтического эффекта тромболиза [3].

Ранее нами получены в экспериментальных условиях липосомальные формы на основе смеси фосфохолинов и холестерина в молярном соотношении 2:1 со степенью включения в их состав стрептокиназы (РУП «Белмедпрепараты») ~75%. Доказана *in vivo* высокая эффективность последних в виде увеличения степени лизиса тромба и удлинения тромболитического действия инкапсулированной в липосомы стрептокиназы (СТК) в сравнении со свободной формой препарата [4]. На этапе проведения экспериментов нас интересовало влияние липосомальных микросфер на сосудистую стенку как показатель безопасности их использования.

Целью нашей работы была оценка дисфункции эндотелия по данным морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования при условии введения свободной и инкапсулированной в липосомы СТК на модели острого венозного тромбоза у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты были поставлены на 84-х беспородных самцах крыс массой 320-350г. Моделирование тромба проводили путём введения в яремную вену на участке длиной 1 см, ограниченном лигатурами, 0,1 мл раствора тромбина с дополнительным пережатием сосудистой стенки корнцангом в течение 5-10 секунд. Общее время формирования тромба составило 40 минут. Все животные были разделены на пять групп. Первым 3-м группам в хвостовую вену в течение 1 минуты проводили инъекции препаратов: 1-я группа – липосомы с включенной СТК из расчёта 150 тыс. ЕД/кг; 2-я группа – свободная (обычная) форма СТК в эквивалентной дозе; 3-я группа - суспензия липосом без включенных препаратов. В контрольных группах (моделированный тромбоз и интактная вена) инъекции веществ не проводили. В 1-й и 2-й группах дополнительно вводили человеческий плазминоген в дозе 0,66 мг/кг для достижения независимого от видовой специфичности животных эффекта воздействия СТК на тромб. В качестве групп контроля выступали тромбированная (группа сравнения 1) и интактная (группа сравнения 2) вены без инъекции препаратов. Время наблюдения после формирования тромба составило 1,5 и 3 часа. Число животных составило $n=10$ в группах с введением препаратов, $n=6$ в группах контроля. После выведения крыс из эксперимента путём внутривенного введения этаминала натрия участки интактной и тромбированной вен иссекали, фиксировали в 10% нейтральном формалине и изготавливали срезы толщиной 4-5 мм из парафиновых блоков по стандартному протоколу, микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином [5]. Изучение препаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа Axio Imager (ZEISS).

Для иммуногистохимического (ИГХ) типирования ЭК и определения экспрессии ФВ применяли антитела к фактору Виллебранда (1:500) фирмы “Abcam” (Великобритания). Оценку степени экспрессии проводили с

помощью морфометрического определения показателя экспрессии (алгоритм «positive pixel count», увеличение 400, минимальное количество полей зрения - 5). Показатель экспрессии (ПЭ) рассчитывали как соотношение числа позитивных пикселей к их общему числу. Выраженная экспрессия ФВ свидетельствовала об активации ЭК, повреждении/дисфункции эндотелия, адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою, их агрегации.

Результаты исследований обрабатывали с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0 (Version 6-Index, StatSoft Inc., США). Данные, характеризующиеся непараметрическим распределением, представлены в виде Me [25%; 75%], где Me – медиана, [25%; 75%] – 25-я и 75-я процентиля. Уровень доверительной вероятности $p < 0,05$ принимали за статистически значимый.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования образцов тромбированной вены 1,5- и 3-х часового наблюдения ПЭ составил 0,96 [0,95;0,97], при этом отмечены признаки изменений ЭК в виде их набухания, кариохромии и десквамации. В то же время, исследование интактной вены через 1,5 и 3 часа наблюдения показала отсутствие выраженных патологических изменений интимальной поверхности вен. При этом ЭК нормохромные, синусоидного типа, с единичными признаками гиперактивации. ПЭ в данной группе составил 0,39 [0,35;0,68], что было достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения 1 ($p < 0,05$) и может свидетельствовать об усилении тромбогенной активности ЭК и их повреждении и/или активации при наличии венозного тромбоза.

Введение липосом в хвостовую вену крыс приводило к достоверному уменьшению ПЭ ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения 1. Так, через 1,5 часа наблюдения в группе введения липосом с включенной СТК показатель экспрессии ФВ снизился до уровня 0,80 [0,69;0,89], $p > 0,05$ по отношению к группе сравнения 1. Через 3 часа наблюдения в данной группе отмечалось дальнейшее снижение ПЭ до 0,67 [0,63;0,76], $p < 0,05$ по сравнению с 1,5-часовой точкой. При этом выраженных патологических изменений ЭК не выявлено.

Схожие результаты отмечены в группах с введением липосом без включенных препаратов. Так, через 1,5 и 3 часа наблюдения ПЭ составил 0,65 [0,38;0,82] и 0,69 [0,59;0,80] соответственно, что также свидетельствует о наличии достоверных различий в активности ФВ по отношению к группе сравнения 1 ($p < 0,05$). Гистологически наблюдали наличие единичных очагов кариохромии и десквамации ЭК. При этом сравнение липосомальных частиц в присутствии или отсутствии СТК не выявило достоверных различий ПЭ ($p > 0,05$), что говорит об отсутствии влияния СТК в составе частиц на сосудистую стенку.

Вместе с тем, в группах животных с введением свободной (обычной) формы СТК через 1,5 и 3 часа наблюдения ПЭ был статистически незначимым по отношению к группе сравнения 1 и составил 0,94[0,91;0,99] и

0,93[0,92;0,96] соответственно ($p > 0,05$). При этом микроскопическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, показало адгезию эритроцитов и тромбоцитов к интиме, набухание, гиперхромную ЭК, повышенную их десквамацию с усилением указанных изменений через 3 часа после введения препаратов.

Таким образом, статистически значимое превышение уровня ПЭ ФВ в эндотелии вен крыс при применении свободной формы СТК по сравнению с липосомальными формами в присутствии или отсутствии СТК свидетельствует о протективном влиянии липосом на эндотелий сосудов крыс.

Выводы:

1. Введение в хвостовую вену крыс свободной формы стрептокиназы не приводит к изменениям в активности ФВ по отношению к группе сравнения 1 (тромбированная вена) через 1,5 и 3 часа наблюдения ($p > 0,05$).

2. Введение липосом в присутствии или отсутствии стрептокиназы приводит к достоверному снижению показателя экспрессии ФВ ($p < 0,05$) и, следовательно, признаков гиперактивации эндотелиальных клеток в аналогичные сроки.

Литература

1. Vischer, U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction and cardiovascular disease / U.M. Vischer// J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 1186–1193.
2. Bongers, T.N. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS 13, inflammation and genetic variability / Bongers T.N., de Maat M.P., van Goor M.L. et al.// Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2672–2677.
3. Kiki, I. Relationship between von Willebrand factor activity and therapeutic success of thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction / Kiki I., Köse N. et al. // Eur. J. Gen. Med. – 2007. – Vol. 4(2). – P. 57–61.
4. Эффективность липосомальных форм стрептокиназы при остром венозном тромбозе в эксперименте / И.Э. Адзериho [и др.] // Фундаментальные науки – медицине: материалы Международной научной конференции (Минск, 17 мая 2013 г.). В 2 ч. Ч. 1 / Нац. акад. наук Беларуси, Институт физиологии; редкол.: И.В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Беларус. навука, 2013. – С. 11–15.
5. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина. – 1990. – 384 с.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ КОЖИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

*Малахова З.Л., Васина Е.Ю., Воробьев Е.А., Нестерович И.И., Власов Т.Д.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет,
г. Санкт-Петербург*

Введение. Нарушения функции эндотелия или дисфункция эндотелия (ДЭ) – один из наиболее важных и универсальных механизмов повреждения в патогенезе самых разных заболеваний: сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек и многие другие. При

этом функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям сосудистой стенки. Выделяют несколько форм дисфункции эндотелия, из которых наиболее значимой представляется вазомоторная форма ДЭ, которая остается недостаточно изученной проблемой и механизмы ее развития требуют дальнейшего изучения (1, 2).

Эндотелий участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, посредством выработки биологически активных веществ. Эндотелий-зависимую вазодилатацию обеспечивают, главным образом, оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) и простациклин (PGI₂) (6). Целью настоящего исследования явилась разработка неинвазивной методики оценки вклада каждого фактора в механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации.

Материалы и методы. В исследование были включены здоровые добровольцы (n=45) в возрасте $21 \pm 1,3$ лет (20 мужчин, 25 женщин).

Для оценки реактивности микроциркуляторного русла и исследования эндотелий-зависимой вазодилатации использовали ионофорез вазоактивных веществ на приборе «Поток-1».

Тканевая перфузия измерялась с помощью прибора высокочастотной доплерографии «Минимакс-Допплер-К», датчиком с частотой излучения 25 МГц, позволяющим определять кровоток в ткани до глубины 0,5 см. Исследования тканевой перфузии проводили на передней поверхности кожи предплечья в одной и той же точке. Запись доплерограммы выполнялась до проведения ионофореза, и в дальнейшем - каждую минуту после проведения процедуры начиная с 1-й минуты после ионофореза. Определяли объемную скорость тканевого кровотока. Эндотелий-зависимую вазодилатацию вызывали ионофорезом 0,3 мг/мл раствора ацетилхолина (3, 4, 5). Для оценки роли различных эндотелиальных факторов в эндотелий-зависимой вазодилатации осуществлялась их блокада до проведения ионофореза ацетилхолина.

Блокада EDHF проводилась ионофорезом тетраэтиламмония хлорида 0,05 мг/мл. Блокада оксида азота - ионофорезом нитро-L-аргинина (LNNA) 0,1 мг/мл. Блокада простациклина - ионофорезом неселективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) диклофенака натрия (раствор 1 мг/мл) (3, 4). После ионофореза перефисленных веществ на переднюю поверхность предплечья в течение 1 минуты в той же области выполнялся ионофорез ацетилхолина. Всем испытуемым проводили пробу с ацетилхолином, для определения степени эндотелий-зависимой вазодилатации (n=30), а также проба с одним из перечисленных блокаторов. Кроме того, с целью уточнения роли каждого из эндотелиальных факторов проводили ионофорез двух блокаторов одновременно: LNNA + диклофенак, TEA + LNNA, TEA + диклофенак.

Статистическая обработка результатов: использовался программный пакет StatSoft Statistica v6.0 Multilingual и IBM SPSS Statistics Version 20. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия

Манна-Уитни для независимых выборок, по критериям t Стьюдента. Величину p менее чем 0,05 рассматривали как подтверждение статистически значимых различий.

Результаты и обсуждение. При проведении пробы с ацетилхолином у всех испытуемых отмечалось значимое ($p < 0,05$) увеличение объемного кровотока уже с 1-й минуты после процедуры, которое достигало максимального значения (146 % от исходного) на 2-3 минуте. Начиная с 3–4-й минуты регистрировалось уменьшение тканевой перфузии с возвратом к исходному уровню на 5 минуте.

При проведении пробы с нитро-L-аргинином прирост показателей тканевой перфузии запаздывал и начинался лишь со 2-й минуты регистрации. Тканевой кровоток достигал максимальных значений на 3-й минуте, составляя 132% от фонового, и к исходному уровню возвращался на 5-й минуте. Таким образом, блокада синтеза оксида азота достоверно снижала эндотелий-зависимую вазодилатацию, причем только в начале сосудистой реакции.

При проведении пробы с ТЕА и ацетилхолином объемная скорость кровотока начинала увеличиваться с 1-й минуты регистрации, достигала максимума на 2-й минуте (142 % от фонового), и дальше начинала снижаться достоверно быстрее. Уже на 4-й минуте разница с исходным уровнем была незначимой. При проведении пробы с нитро-L-аргинином и ТЕА объемная скорость кровотока практически не возрастала и незначительно отличалась от фоновой. Результаты проведения пробы с диклофенаком также незначительно отличались от результатов пробы с ацетилхолином.

При проведении проб с одновременным введением диклофенака и ТЕА или нитро-L-аргинина результаты значимо не отличались от результатов с введением данных препаратов в отсутствие диклофенака.

Таким образом, используя различные методики блокады эндотелиальных вазодилататоров мы получили возможность определить их роль в условиях эндотелий-зависимой вазодилатации.

Предлагаемый нами метод позволил впервые выявить определенную очередность включения эндотелиальных факторов в ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию. По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что разные эндотелиальные факторы участвуют в эндотелийзависимой вазодилатации не одновременно. Так, блокада эндотелиального гиперполяризующего фактора ионофорезом ТЕА не изменила начальную фазу реакции сосудов кожи на ацетилхолин и уменьшила только вторую половину этой реакции. Напротив, блокада оксида азота уменьшает именно начальную часть кривой реакции на ацетилхолин, с сохранением последней фазы. Наиболее вероятным объяснением этого является следующее: эндотелиальный гиперполяризующий фактор играет роль не во всей ацетилхолин-индуцированной вазодилатации, а только во второй половине этой реакции, и не является «дублером» оксида азота, а имеет само-

стоятельное значение для продления реакции вазодилатации. Также выявлено, что вклад простаглицлина в эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов кожи, измеренный данным методом, является незначительным.

Таким образом, используемый нами метод исследования вазоактивных факторов в эндотелий-зависимую вазодилатацию у человека является хорошо воспроизводимым, технически несложным для исполнения и неинвазивным. Это позволяет проводить данное у больных, для исследования механизмов нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации.

Литература

1. Власов, Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Часть 1. / Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 3. – С. 68–77.
2. Малахова, З.Л. Неинвазивный метод исследования эндотелиального гиперполяризующего фактора в клинике / З.Л. Малахова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2013. – № 4. – С. 70–74.
3. Микроциркуляторные нарушения при болезни Рейно / Е.Ю. Васина [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2003. – №3 (11). – С. 73
4. Механизмы эндотелиальной дисфункции при болезни Рейно / Е.Ю. Васина [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006, прил. – С. 1213.
5. Власов Т.Д., Васина Е.Ю. Звездин М.С. Диагностика эндотелиальной дисфункции при болезни Рейно Клинико-лабораторный консилиум / Т.Д. Власов, Е.Ю. Васина, М.С. Звездин. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

*Пустоветова М.Г., Чикинев Ю.В., Пионтковская К.А., Дробязгин Е.А., Самсонова Е.Н.
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск*

Введение. Идиопатический легочный фиброз затрагивает приблизительно 5 миллионов людей во всем мире [3]. Механизм инициации данного заболевания и механизм прогрессирования изучен не до конца, при этом заболевание рефрактерно к современной терапии [2]. Механизмы профибротических и противофибротических процессов применимы к такой патологии, как буллезная болезнь легких с манифестацией спонтанным пневмотораксом. Одним из недавно выявленных маркеров легочного фиброза является эндотелиальный фактор роста VEGF, противофибротическим маркером является простагландин J2 Pg J2 [1,4].

Цель исследования. Определить характер нарушения и специфику внутриэндотелиальных соотношений у пациентов, оперированных по поводу спонтанного пневмоторакса до и после оперативного лечения.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование были: наличие данных компьютерной томографии органов грудной клетки с характерной рентгенологической картиной поражения легких и плевры

и/или наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе и/или рецидивирующих пневмотораксов, выполненное оперативное лечение в объеме торакоскопии или торакотомии, плеврэктомии и иссечения булл в отделении торакальной хирургии. Исследована плазма 38 оперированных пациентов. Все пациенты по способу оперативного лечения были разделены на 2 группы. 1 группа - торакоскопия с плеврэктомией, 20 пациентов, 2 группа – торакотомия с плеврэктомией, 18 пациентов. В группу контроля вошли 32 здоровых волонтеров. Средний возраст в контрольной группе составил $54,2 \pm 4,3$ лет.

Результаты и их обсуждение. У исследуемых пациентов уровень VEGF был достоверно выше до оперативного лечения. После оперативного лечения в 1 группе - VEGF выше в 4 раза ($p < 0,05$), в 1,5 раза меньше, чем у пациентов во 2 группе ($p < 0,05$). Во 2 группе VEGF в 4,5 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) после оперативного лечения. Среди большого количества цитокинов, связанных с ангиогенезом, эндотелиальный сосудистый фактор роста был выделен как важный регулятор ангиогенеза и главный усилитель проницаемости сосудов и в нескольких видах воспалительных изменений. Концентрация в группах Pg J2 была выше контроля в 1,25 раза ($p < 0,05$). Во второй группе пациентов показатели Pg J2 в плазме крови превышали значения контроля в 1,3 раза ($p < 0,05$). Также была выявлена статистическая достоверность при сравнении уровней изучаемого показателя между группами ($p < 0,05$). После выполненного оперативного лечения произошло снижение концентрации Pg J2 в плазме крови обследуемых пациентов, в среднем на 15 % ($p < 0,05$), при этом в группе 2 этот показатель оставался достоверно выше контрольных значений ($p < 0,05$). Таким образом, максимальное увеличение уровня Pg J2 в плазме крови наблюдается во второй группе, и после проведенного оперативного лечения уровень Pg J2 по-прежнему остается высоким.

Выводы.

1. Уровень VEGF плазмы крови пациентов с буллезной болезнью легких достоверно выше, чем в группе контроля, что указывает на активно протекающий процесс фиброзирования легочной ткани у этих пациентов.

2. У пациентов, которым выполнялась торакотомия с плеврэктомией, показатели VEGF были выше после оперативного лечения, что указывает на вероятно более активно протекающий процесс фиброзирования легочной ткани.

3. Однако уровень Pg J2 в группе пациентов, которым была выполнена торакотомия с плеврэктомией, был достоверно выше до оперативного лечения и его уровень оставался высоким на 3 сутки после оперативного лечения, что указывает на то, что в данной группе пациентов противofiбротические процессы носят более выраженный характер.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ молодым ученым МД-3312.2014.7

Литература

1. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, Nakashima N, Maeyama T, Yoshimi M, Nakanishi Y. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J Immunol.* 2005;14:1224–1231.
2. Kolb M, Bonniaud P, Galt T, Sime PJ, Kelly MM, Margetts PJ, Gauldie J. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor- β 1 gene to lungs of “fibrosis-prone” and “fibrosis-resistant” mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:141–150.
3. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* [serial on the Internet]. 2008;3:8
4. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ, Bicknell R. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest.* 1997;14:2625–2634. doi: 10.1172/JCI119451.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А.
ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

Введение. Атеросклероз различной локализации является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. Внедрение в клиническую практику синтетических протезов вывело реконструктивную сосудистую хирургию на качественно новый этап развития. Реконструктивные операции стали рутинным методом в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК). Но в первые пять лет наблюдения до 40% реконструкций перестают функционировать [1, 2]. Наиболее частыми причинами тромбозов протезов являются гиперплазия неоинтимы или прогрессирование атеросклероза [2, 3]. В настоящее время роль дисфункции эндотелия в прогрессировании атеросклероза и развитии гиперплазии интимы сомнений не вызывает [2, 4]. Поэтому коррекция ЭД может стать важным компонент в лечении ОААНК и профилактике гиперплазии неоинтимы.

Цель исследования: оценить эффективность эндотелиотропной терапии в лечении ОААНК и профилактике рестеноза.

Материалы и методы: в исследовании изучены результаты лечения 145 пациентов с ОААНК IIб–III стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского. Всем пациентам выполнялись реконструктивные операции в бассейне инфраингвинальных артерий. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от приёма препарата, влияющего на функциональное состояние эндотелия. В качестве эндотелиотропной тера-

пии нами использовались: L-аргинин, небиволол, периндоприл и лозартан. Для оценки проходимости сосудистых анастомозов всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Исследование выполнялось через 3 и 6 месяцев после операции.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам, через 3 месяца после операции во всех группах все протезы функционируют. Но в группе ретроспективного анализа наблюдаются наиболее выраженные изменения. У 20 (42,5%) пациентов имелись УЗИ-признаки наличия гиперплазированной неоинтимы, у 7 (14,9%) пациентов имелись признаки прогрессирования атеросклероза. Частота развития рестеноза вследствие избыточного разрастания неоинтимы в группах с эндотелиотропной поддержкой составила от 12 до 24%.

Через 6 месяцев наблюдения выявлено, что эндотелиотропная терапия значительно снижает частоту рестенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы. Наиболее низкая частота образования неоинтимы отмечена в группе пациентов, которые принимали периндоприл и L-аргинин. Но и в группах пациентов, принимавших лозартан и небиволол количество рестенозов почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (20,8%; 28% и 44,7% соответственно).

Через 6 месяцев количество пациентов с патологическими изменениями сосудов было тем же, однако изменения носили более выраженный характер. А развившиеся у этих пациентов тромбозы протеза свидетельствуют о прогрессировании гиперплазии неоинтимы, т.е. процесс рестеноза в зоне реконструкции может продолжаться достаточно долго, что необходимо учитывать в профилактике данного состояния и планировании стратегии медикаментозной терапии.

Для определения влияния проводимой терапии на функциональное состояние (ФСЭ) эндотелия проведено определение биохимического статуса на различных сроках после операции.

Согласно литературным данным уровень NO в группе здоровых добровольцев равен от 20 до 60 мкМ [4]. В наших исследованиях уровень оксида азота (II) у здоровых добровольцев составил 28,35 мкМ [2]. Уровень NO у пациентов с ОААНК значительно снижен.

При сравнении влияния проводимой терапии на ФСЭ выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии во всех группах отмечается увеличение секреции NO ($p < 0,05$), но имеется ряд особенностей.

Так, в группе L-аргинина через 1 месяц терапии уровень NO увеличился на 317,7% от исходного, а после окончания лечения снизился. Но снижение было до 144,7% от исходного уровня.

В группе периндоприла значительное увеличение секреции NO наблюдалось к 3 месяцу терапии, и данный уровень сохранялся до 6 месяцев наблюдения. Это связано с наиболее низким исходным уровнем оксида азота (II) и особенностью действия препарата.

Эндотелин-1 (Э-1) является основным вазоконстриктором, который синтезируется эндотелием. Несмотря на различный исходный уровень Э-1 у пациентов групп сравнения, после операции наблюдается тенденция к снижению количества Э-1.

Приём препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что уменьшает его вазоконстрикторное действие и может способствовать дилатации артерий. Так как в физиологических концентрациях Э-1 оказывает не вазоконстрикторное, а релаксирующее действие.

Уровень сосудистой молекулы адгезии (VCAM), маркера воспаления, был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. На фоне приёма препаратов исследования в большинстве случаев происходило снижение уровня VCAM до исходного уровня или близкого к нему. Наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе пациентов, которые принимали небиволол.

Наличие воспалительного процесса в зоне реконструкции ведёт к стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и развитию гиперплазии неоинтимы. Снижение VCAM на фоне препаратов исследования является способом коррекции ЭД и профилактики гиперплазии интимы.

Выявлено, что оперативное вмешательство ведёт к увеличению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Также отмечено, что у пациентов на фоне эндотелиотропной терапии происходит снижение уровня продуктов ПОЛ, уменьшение их токсического действия на эндотелий, что благоприятно влияет на ФСЭ и течение атеросклероза.

Уровень супероксиддисмутазы исследуемых группах имел разнонаправленный характер, что обусловлено как влиянием операционной травмы, так и удачной реконструкции.

Уровень глутатионпероксидазы, активного компонента антиоксидантной системы, наиболее активно увеличивался на фоне приёма периндоприла и лозартана, увеличение составило 215,67% и 120,12%, соответственно.

Выводы:

1. Гиперплазия неоинтимы в зоне анастомоза может продолжать развитие в срок до 6 месяцев, а ведущей причиной является эндотелиальная дисфункция.

2. Доказана высокая эффективность исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции, гиперплазии неоинтимы и коррекции функционального состояния эндотелия.

3. Снижение частоты рестеноза и прогрессирования атеросклероза привело к статистически достоверному снижению количества тромбозов через 6 месяцев наблюдения у пациентов, принимавших препараты исследования.

Литература

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – Приложение. – С. 68.
2. Калинин, Р.Е. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 12–15.
3. Курьянов П.С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза / П.С. Курьянов, А.С. Разуваев, В.Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №4. – С. 146–151.
4. Дисфункция эндотелия: причины, механизм, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ФЛАВОНОИДОВ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.,* Мнихович М.В.,** Пшенников А.С.,* Новиков А.Н.**

**ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения России, г. Рязань
**ФГБУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, г. Москва*

Введение. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и его осложнения являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в развитых странах [1]. В настоящее время, в качестве наиболее вероятного фонового процесса, лежащего в основе развития каскада патологических изменений структуры и функции венозной стенки, приводящих к формированию тромба, рассматривается эндотелиальная дисфункция [2–5,]. Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ) является представителем флебопротекторов - препаратов группы выбора при различных заболеваниях вен, с доказанными антиоксидантными свойствами [1, 6]. Таким образом, влияние МОФФ на ФСЭ и морфологические изменения венозной стенки при ТГВ является перспективным аспектом применения данного препарата.

Цель работы. Оценить функциональное состояние эндотелия и морфологические особенности венозной стенки при экспериментальном венозном тромбозе на фоне применения МОФФ.

Методика исследования. Исследуемую группу составили 70 крыс линии Wistar массой 250 – 350 г. Животные были разделены на 2 группы.

В группе 1 (контрольная) животным (n=35) под наркозом после срединной лапаротомии выполнялась перевязка правой общей подвздошной вены и введение дистальнее лигатуры 0,3 мл подогретого до 37-37,5⁰ С раствора тромбина (40 ЕД/кг).

В группе 2 (экспериментальный ТГВ) животным (n=35) под наркозом после срединной лапаротомии выполнялась перевязка правой общей подвздошной вены и введение дистальнее лигатуры 0,3 мл подогретого до 37-37,5° С раствора тромбина (40 ЕД/кг). С 11 суток от момента оперативного вмешательства и на протяжении 6 месяцев животным энтеральным путем вводилась водная суспензия МОФФ в дозе 100 мг/кг/сутки.

Гистологическое исследование венозной стенки, определение биохимических показателей ФСЭ и антиоксидантного статуса осуществлялись на 10-е сутки, 1, 2, 3 и 6 месяцы с момента операции.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследуемые показатели в различные сроки эксперимента представлены в таблицах 1-2.

Таблица 1. Значение исследуемых показателей в различные сроки после операции в группе экспериментального тромбоза глубоких вен (M±m)

	NO, мкмоль/мл	СОД, у.е./мг Hb	МДА, нмоль/г Hb
Исходные показатели	29,314 ± 3,124*	0,287 ± 0,092*	5,398 ± 0,962*
На момент постановки модели	12,342 ± 2,06	0,768 ± 0,144	12,09 ± 4,31
1 месяц	66,58 ± 7,58*	0,157 ± 0,084*	5,928 ± 0,661*
2 месяца	55,67 ± 12,05*	0,234 ± 0,074*	6 ± 1,152*
3 месяца	54,36 ± 12,49*	0,148 ± 0,077*	5,74 ± 1,47*
6 месяцев	50,6 ± 19,08*	0,138 ± 0,098*	5,02 ± 1,75*

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели (p < 0,05).

Таблица 2. Значение исследуемых показателей в различные сроки после операции в контрольной группе (M±m)

	NO, мкмоль/мл	СОД, у.е./мг Hb	МДА, нмоль/г Hb
Исходные показатели	29,314 ± 3,124	0,287 ± 0,092	5,398 ± 0,962
На момент постановки модели	11,508 ± 3,162*	0,847 ± 0,523**	17,395 ± 3,514*
1 месяц	12,2 ± 2,619*	0,496 ± 0,183**	9,731 ± 2,103*
2 месяца	12,78 ± 3,454*	0,588 ± 0,235**	12,597 ± 1,745*
3 месяца	11,702 ± 3,691*	0,759 ± 0,434**	14,187 ± 3,778*
6 месяцев	9,698 ± 1,818*	0,713 ± 0,495**	17,638 ± 2,869*

Примечание: * - значимое отличие от исходного уровня (p < 0,05), ** - отличие недостоверно (p > 0,05).

Как видно из таблиц 1–2, колебания основных биохимических показателей ФСЭ, определяемых в исследовании, позволяет говорить о том, что развитие ТГВ влияет на ФСЭ. Во всех группах после воспроизведения венозного тромбоза отмечаются сопоставимые в количественном отношении результаты. Наблюдается достоверное снижение метаболитов оксида азота (II), повышение уровня МДА и, как следствие, компенсаторная активация антиоксидантной системы, проявляющейся в увеличении уровня СОД. Применение препарата МОФФ вызывает достоверное увеличение синтеза NO и снижение уровня МДА и СОД во всех группах на протяжении вре-

мени эксперимента, что говорит о наличии у препарата эндотелиотропного эффекта. Изучаемые показатели достигли своих исходных значений к 1 месяцу наблюдения и оставались на этом же уровне на протяжении всего периода исследования. Активность СОД на фоне применения МОФФ снижается, возможно, вследствие уменьшения содержания продуктов ПОЛ, что является предпосылкой для реализации положительных эффектов NO, однако данный показатель достоверен не во всех группах.

На 10-е сутки от начала эксперимента, изменения венозной стенки в обеих группах – идентичны: выраженными полями экссудативного воспаления вокруг стенки сосуда, стенка вены неравномерной толщины, с воспалительной инфильтрацией в адвентиции, фибриновые массы и стенка вены связаны грануляционной тканью, стенка вены утолщена, в просвете организованный тромб с гемосидерозом и лейкоцитарной инфильтрацией.

В обеих группах к 3 месяцу эксперимента в венах в 80% случаев определялись обтурирующие организованные тромбы с участками реваскуляризации, в теле тромба гемосидерин, стенка вены склерозирована.

К 6 месяцу наблюдения в исследуемых группах отмечались. Так, в опытной группе выявлена более выраженная реканализация тромба. В целом, морфологическая картина 6 месяца характеризуется умеренным склерозом стенки вены, наличием в просвете тромботических масс пристеночного типа, местами с инфильтрацией распадающимися лейкоцитами и фибрином, пристеночно хроническим тромбом, очаговой умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией стенки, очаговыми инфильтратами из макрофагов.

Выводы.

1. Экспериментальное воспроизведение венозного тромбоза приводит как к структурной перестройке, так и к нарушению ФСЭ венозной стенки.

2. Применение МОФФ привело к снижению маркеров оксидативного стресса и улучшению ФСЭ.

3. Согласно гистологическим данным в опытной группе имелись лучшие предпосылки для реканализации тромба.

Литература

1. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 73–80.
2. Калинин Р.Е. // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2006. – № 3. – С. 84–89.
3. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф.Киричук, В.Ф. Глыбочко. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110 с.
4. Прасол В.А., Невзорова О. Ф., Невзоров В.П. и др. // Международный медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 90–94
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 15–20.
6. Bergan J. J. // Angiology. – 2005. – Vol. 56. – Suppl. 1. – P. 21–24.

РАЗДЕЛ II

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В КАРДИОЛОГИИ

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОГНОЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ КРИЗОМ

Акуленок А.В.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Установлено, что повреждение эндотелия ассоциировано с наличием и тяжестью артериальной гипертензии (АГ) [1]. Маркёром повреждения эндотелия является число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) [2]. Однако клинические и прогностические аспекты повреждения эндотелия у пациентов с АГ, осложнённой гипертензивным кризом (ГК), исследованы недостаточно.

Целью работы была оценка роли числа ЦЭК в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов у пациентов с АГ.

Материал и методы исследования. Обследовали 53 практически здоровых человека (контрольная группа, средний возраст $55,7 \pm 5,9$ лет) и 294 пациентов (средний возраст $57,3 \pm 8$ лет) с АГ II степени, госпитализированных в связи с развитием ГК. Продолжительность АГ составила $10,7 \pm 8,2$ лет.

После купирования ГК пациенты в стационаре принимали в течение 10 ± 3 дней: амлодипин ($n=50$), эналаприл ($n=50$), лизиноприл ($n=35$), каптоприл ($n=35$), атенолол ($n=50$), комбинацию антигипертензивных препаратов (АГП) ($n=74$). В периферической венозной крови определяли число ЦЭК методом [3] при ГК и в конце стационарного лечения.

Отслеживали развитие инфарктов миокарда (ИМ), мозговых инсультов (МИ) и летальных исходов (ЛИ) в течение $7,1 \pm 2,8$ лет. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью Excel 7, Statistica 6.0 и MedCalc 10.2.

Результаты. Приём АГП сопровождался достоверным снижением систолического АД (САД) с $186,1 \pm 20,7$ до $138,5 \pm 13,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), диастолического АД (ДАД) с $104,8 \pm 11,1$ до $84,4 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Уровень целевого АД (менее 140/90 мм рт.ст.) достигнут у 214 (72,8% [95% ДИ 67,7-77,9]) пациентов с АГ. Статистически значимых отличий в частоте достижения целевого АД в подгруппах пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

При ГК у пациентов обнаруживали $139,4 \pm 46,9$ ЦЭК/100 мкл. Стационарное лечение АГП сопровождалось статистически значимым снижением числа ЦЭК до $111,1 \pm 45,3/100$ мкл ($p < 0,01$). Число ЦЭК как при ГК, так и в конце

стационарного лечения было выше, чем в контрольной группе ($56,2 \pm 17,9$ ЦЭК/100 мкл; $p < 0,01$). Снижение числа ЦЭК на фоне применения АГП выявлено у 251 (85,4% [95% ДИ 81,3-89,4]) пациентов с АГ, отсутствие динамики – у 4 (1,4% [95% ДИ 0,03-2,7]), повышение – у 39 (13,3% [95% ДИ 9,4-17,2]). Динамика числа ЦЭК в подгруппах пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика числа ЦЭК в подгруппах пациентов с АГ II степени при терапии различными антигипертензивными препаратами

Подгруппы пациентов, получавших	Число ЦЭК на 100 мкл ($M \pm SD$)	
	при ГК	в конце стационарного лечения
амлодипин 5-10 мг/сут ($n=50$)	$137,5 \pm 55,9$	$111,8 \pm 50^*$
эналаприл 10-20 мг/сут ($n=50$)	$140,4 \pm 53$	$104,6 \pm 49,6^*$
атенолол 50-100 мг/сут ($n=50$)	$137 \pm 51,5$	$111,7 \pm 52,8^*$
лизиноприл 10-20 мг/сут ($n=35$)	$140,6 \pm 40,9$	$100,9 \pm 35,9^*$
каптоприл 25-50 мг/сут ($n=35$)	$140,8 \pm 44,8$	$121,2 \pm 44,2^*$
комбинацию АГП ($n=74$)	$140,6 \pm 36,4$	$114,5 \pm 37,2^*$

Примечание – * – статистически значимые отличия показателей при ГК и в конце стационарного лечения в соответствии с критерием Вилкоксона ($p < 0,05$).

В конце стационарного лечения каптоприлом число ЦЭК было выше в сравнении с применением эналаприла ($p=0,035$) и лизиноприла ($p=0,042$).

Точка разделения числа ЦЭК между пациентами с АГ II степени и контрольной группой составила более 83 клеток/100 мкл (чувствительность 92,2%, специфичность 94,9%; $p < 0,01$). Число ЦЭК более 83 клеток/100 мкл при ГК выявлено у 271 (92,2% [95% ДИ 89,1-95,3]) пациентов с АГ, в конце стационарного лечения – у 198 (67,4% [95% ДИ 62-72,7]). Определено, что число ЦЭК положительно коррелировало с САД ($r=0,37$; $p < 0,05$) и ДАД ($r=0,43$; $p < 0,05$).

За $7,1 \pm 2,8$ лет наблюдения в группе пациентов с АГ выявлено 45 ИМ у 43 (14,6% [10,6-18,7]) пациентов, 58 МИ – у 54 (18,4% [13,9-22,8]), 76 (25,9% [20,8-30,9]) пациентов умерло. Определены пороговые значения числа ЦЭК, статистически значимо ассоциированные с увеличением относительного риска (ОР) неблагоприятных клинических исходов у пациентов с АГ II степени в течение $7,1 \pm 2,8$ лет ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. – Пороговые значения числа ЦЭК, ассоциированные с повышением ОР ИМ, МИ, ЛИ у пациентов с АГ II степени

Клинический исход	Пороговые значения	ОР	95% ДИ
Инфаркт миокарда	<i>более 138 клеток/100 мкл</i>	2,5	2,1-3,1
	более 124 клеток/100 мкл	3,7	2,8-4,7
Мозговой инсульт	<i>более 160 клеток/100 мкл</i>	3	2,3-4
	более 100 клеток/100 мкл	2,3	1,9-2,8
Летальный исход	<i>более 138 клеток/100 мкл</i>	2,4	1,9-3,1
	более 122 клеток/100 мкл	4,3	3,2-5,9

Примечание – показатель при ГК выделен полужирным курсивом.

Таким образом, обнаружено увеличенное число ЦЭК у пациентов с АГ во время ГК по сравнению с контрольной группой и пациентами в конце стационарного лечения АГП, что согласуется с данными [2], демонстрирующими существенное повышение числа ЦЭК при обострении заболевания, в частности, при злокачественной АГ по сравнению со стабильно протекающей АГ. Одним из факторов, повреждающих эндотелий, является гемодинамический – повышение АД [1]. Ранее были выявлены корреляции между повышенным числом ЦЭК и систолическим АД при АГ [2]. Установленная взаимосвязь между ростом систолического и диастолического АД и увеличением числа ЦЭК подтверждает роль гемодинамических факторов в повреждении эндотелия при АГ. Применение АГП (в монотерапии и в комбинации) сопровождалось снижением числа ЦЭК, которое, однако, не достигало уровня данного показателя в контрольной группе. Таким образом, коррекция только гемодинамических факторов, включающая снижение АД, недостаточна для полной защиты эндотелия. Ассоциация между числом ЦЭК и увеличением кардиоваскулярного риска при АГ выявлена также в исследовании [2]. Это может быть результатом участия ЦЭК, имеющих провоспалительный и протромботический потенциал [4], в активации тромбообразования, однако эта гипотеза требует подтверждения.

Выводы:

1. Гипертензивный криз у пациентов с артериальной гипертензией II степени сопровождался значимым ($p < 0,01$) повышением числа ЦЭК в сравнении с контрольной группой и пациентами в ходе стационарной антигипертензивной терапии.

2. Стационарное лечение пациентов с артериальной гипертензией II степени, имеющих прогностически неблагоприятное повышение числа ЦЭК, наиболее рационально проводить с помощью эналаприла (20-40 мг в сутки) или лизиноприла (10-20 мг в сутки) по сравнению с каптоприлом (75-150 мг в сутки).

3. Увеличение числа ЦЭК свыше определённых пороговых значений ассоциировано с повышением относительного риска инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение $7,1 \pm 2,8$ лет.

Литература

1. Arikan, E. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors / E. Arikan, S. Sen // Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 147–159.
2. Boos, C.J. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension / C.J. Boos [et al.] // CHEST. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1540–1547.
3. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.
4. Woywodt, A. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer / A. Woywodt [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1728–1730.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНОГО ЗАПЛАТНОГО МАТЕРИАЛА ПРИ КАРОТИДНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ

*Печенкин А.А., Лызилов А.А., Ачинович С.Л., Мартемьянова Л.А.
Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель
Гомельский областной онкологический диспансер, г. Гомель*

Введение: ангиопластика с наложением заплаты на стенку сосуда во время каротидной эндартэктомии позволяет снизить риск развития рестеноза и, следовательно, риск развития повторного инсульта в отдаленном периоде. В ходе многочисленных исследований непрерывно ведётся поиск идеального сосудистого протеза, т.к. эффективность сосудистой реконструкции определяется не только оперативной техникой, но и свойствами самой заплаты [1]. От свойств пластического материала зависит геометрия анастомоза, локальная гемодинамика, скорость тромбообразования, возможность инфицирования. Общие требования, предъявляемые заплатам: механическая прочность, тромбрезистентность, морфологическая устойчивость к дегенеративному перерождению, иммунологическая инертность и равная эластичность [2].

Значительный процент рестенозирования при применении разнообразных пластических материалов свидетельствует об отсутствии оптимальной ткани для заплаты [3]. Это диктует необходимость дальнейших исследований и поиска альтернативной ткани для заплатного материала. Большинство из существующих искусственных протезов обладают высокой чувствительностью к инфицированию. С биологической точки зрения, идеальным материалом для пластики является аутокань.

Материалы и методы: оперативное вмешательство проводилось 15-ти беспородным собакам. Средний вес составлял 23 ± 2 кг. Все особи были самцы. При проведении экспериментальных исследований применяли различные заплатные материалы: в качестве искусственного материала – протез из политетрафторэтилена (ПТФЭ), в качестве поверхностной аутовены была использована большая подкожная вена (БПВ), в качестве глубокой аутовены была использована бедренная вена. Для гистологического исследования были выбраны места анастомозов. При этом исследовались следующие сочетания тканей: артерия - протез, бедренная вена - артерия, артерия - поверхностная вена. Материал для исследования забирали через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации в сонные артерии. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, с дальнейшим изготовлением гистологических препаратов по стандартной методике. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, для выявления соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраску на фибрин по методу Marcus-Scarlett-Blue (MSB) в модификации Д.Д. Зербино.

Результаты и обсуждение: при изучении морфологических изменений при применении бедренной вены в виде заплатного материала выявлены структурные и функциональные особенности новообразованных эластических волокон и мембран глубоких вен при включении в артериальный кровоток, так и степень развития неоинтимы. Формирование неоинтимы происходило за счет пролиферации гладкомышечных клеток, новообразования коллагеновых и эластических волокон, при этом четко определялась хорошо выраженная наружная эластическая мембрана.

На границе с протезом из ПТФЭ, в установленные нами сроки наблюдения, наблюдалось постепенное уменьшение количества клеточных элементов за счет разрастания соединительной ткани с формированием рубцовых структур. Протез окружали формирующиеся рубцовые структуры с наличием клеток фибробластического ряда разной степени зрелости, полиморфных и разнонаправленных. На отдельных участках определялось формирование грубоволокнистых рубцовых структур с гиалинозом межуточного вещества и небольшим количеством клеток. Гистологическое исследование анастомоза через 3 месяца после протезирования показало, что имеет место постепенное формирование вокруг протеза созревающей грубоволокнистой соединительной ткани и рубцовых структур с признаками гиалиноза, признаки воспаления не определялись. Со стороны просвета сосуда вокруг протеза формировалась соединительнотканная капсула с большим количеством щелевидных сосудов и *vasa vasorum*, расположенных вдоль протеза. Наибольшее количество сосудов определялось в сроки 9 и 12 месяцев. В соединительнотканной капсуле определялись клетки фибробластического ряда, гладкомышечные элементы и эндотелиальные клетки, на границе протеза со склерозированной адвентицией определялись грануляционные структуры с наличием макрофагов, установлено, что толщина капсулы уменьшается к 12 месяцам. При этом сохраняется небольшой отек и слабо выраженная круглоклеточная инфильтрация в области анастомоза.

При исследовании сегмента «артерия – БПВ» определялось формирование неоинтимы, на отдельных участках которой происходило развитие атеросклеротической бляшки: выявлялись скопления интимальных макрофагов, отек интимы, медио-интимальная гиперплазия, пролиферация гладкомышечных клеток. Имело место развитие дистрофических изменений эластических мембран и мышечной оболочки вен, увеличение количества клеток фибробластического ряда и уменьшением количества гладкомышечных волокон. При этом определялось изменение соотношения «интима/медиа». В стенке участка бедренной вены в срок 9 месяцев, очагово в субэндотелиальном слое определялись выраженные фиброзные изменения и определялись очаги формирующихся атеросклеротических бляшек, определялись слабо выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя, а также дистрофические изменения средней оболочки венозной стен-

ки, связанные с уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью.

Во всех экспериментальных группах в заплатах отмечалось появление щелевидных сосудов, выстланных одним слоем эндотелиальных клеток, в неоинтима, меди и адвентиции. В неоинтима протеза также определялось формирование щелевидных сосудов. Местами определялась деструкция внутренней эластической мембраны с очагами эрозий и вовлечением средней оболочки сосуда.

В бедренной вене через 9 месяцев после имплантации определилось более оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток, определялись менее выраженные дистрофические изменения, фиброз и гиалиноз сосудистых структур по сравнению с искусственным протезом и БПВ.

Установлено, что при использовании БПВ неоинтима формируется к 6 месяцам, а при использовании бедренной вены – к 3 месяцам. В сроки наблюдения 9-12 месяцев отмечалось разделение стенки вен в комбинированной заплате на слои, соответствующие структуре стенок артерий. Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая толщина стенки заплаты была выявлена при использовании бедренной вены, что отражает наиболее оптимальную адаптацию к условиям кровотока, наибольшая степень васкуляризации, при использовании бедренной вены, подтверждает адекватное функционирование данного вида заплаты.

Выводы. Бедренная вена обладает наименьшей склонностью к развитию гиперплазии интимы из изучаемых тканей и может служить перспективным материалом для реконструкции ветвей дуги аорты.

Литература

1. Rosenthal D, Archie JP Jr, Garcia-Rinaldi R, Seagraves MA, Baird DR, McKinsey JF, Lamis PA, Clark MD, Erdoes LS, Whitehead T, et al. Carotid patch angioplasty: immediate and long-term results. J Vasc Surg. 1990 Sep;12(3):326–33.
2. Katz D, Snyder SO, Gandhi RH, Wheeler JR, Gregory RT, Gayle RG, Parent FN 3rd. Long-term follow-up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 1994 Feb;19(2):198–203; discussion 204-5.
3. J Vasc Surg. 2000 Apr;31(4):724-35. A fifteen-year experience with carotid endarterectomy after a formal operative protocol requiring highly frequent patch angioplasty. Archie JP Jr.

АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНОГО ВИДА ЗАПЛАТНОГО МАТЕРИАЛА НА АРТЕРИАЛЬНОМ РУСЛЕ

*Печенкин А.А., Лызилов А.А., Ачинович С.Л., Мартемьянова Л.А.
Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель
Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель*

Введение. Заболевания сосудов занимают лидирующие позиции в перечне причин смертности и инвалидности в мире [1]. Цереброваскулярные заболевания занимают третье место среди причин смерти после кардиальных и онкологических причин. Поражения брахиоцефальных артерий представляют собой одну из наиболее актуальных проблем сосудистой хирургии, т.к. ведет к высокому уровню смертности и стойкой утраты трудоспособности населения. Удельная частота инсультов в мире колеблется от 0,9 до 5 случаев на тысячу населения ежегодно и составляет не менее 10 млн. инсультов.

Основной мерой профилактики рестенозов является расширение устья внутренней сонной артерии заплатой после каротидной эндартерэктомии [2].

Несмотря на существующий широкий арсенал применяемых заплат, не существует однозначного решения, т.к. процент рестеноза колеблется в широком диапазоне от 4% до 18% [3,4]. Т.к. основной морфологической причиной является развитие гиперплазии интимы во время «артериализации», то мы поставили целью изучить морфологические изменения тканей в этом процессе, причем большое значение имеет состояние микроциркуляторного русла (МЦР) стенок сосудов.

Материалы и методы: оперативное вмешательство проводилось 15-ти беспородным собакам. Применяли различные пластические материалы: протез из политетрафторэтилена (ПТФЭ), в качестве поверхностной аутовены была использована большая подкожная вена (БПВ), в качестве глубокой аутовены была использована бедренная вена. Забор материала производился через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации.

Статистическую обработку производили с помощью программы STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q₂₅; Q₇₅)), сравнительный анализ проводили методом Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Исследование заплат через 3 месяца после имплантации

Наибольшая толщина стенки наблюдалась в случае пересадки бедренной вены. В случае пересадки бедренной вены она составила 1364,12 (1158,24–1601,17) мкм, ($p=0,044$). Васкуляризация в стенке ПТФЭ была выражена больше, чем в БПВ и бедренной вене и составила 9,25 (8,79 – 9,65)%, ($p=0,043$). Вокруг сосудов МЦР встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты, при этом преобладали макрофаги и лимфоци-

ты. В стенке ПТФЭ количество макрофагов 44,16 (39,45 – 50,68) и лимфоцитов 24,41 (21,27 – 27,51) было больше чем в БПВ и бедренной вене. При этом различия были статистически значимы ($p=0,048$ и $p=0,044$), соответственно.

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 6 месяцев после имплантации

Нами было установлено, что толщина стенки была наибольшей у бедренной вены 1445,15 (1234,45 – 1611,24) мкм, а минимальной у протеза 828,56 (8110,14 – 835,69) мкм ($p = 0,025$). Площадь ядер эндотелия была минимальной в БПВ 48,13 (42,11 – 53,68) мкм². Васкуляризация была наибольшей в протезе, а минимальной в подкожной вене.

Наиболее высокое содержание макрофагов было вокруг эксплантата 41,34 (35,18 – 46,56), но различия были статистически не значимы ($p=0,073$). Вокруг ПТФЭ также было выявлено наибольшее количество лимфоцитов 20,61 (16,26 – 24,12) и плазмоцитов 5,08 (4,11 – 6,24), но результаты измерений были статистически не достоверно ($p=0,055$ и $p=0,076$), соответственно.

Характеристика тканей через 9 месяцев после имплантации

Толщина стенки ПТФЭ 1396,89 (1231,14 – 1561,91) мкм была больше, чем через 6 месяцев 828,56 (811,14 – 835,69) мкм, но фиброзные изменения были более выраженными. В стенке ПТФЭ отмечалось уменьшение васкуляризации 5,95 (4,99 – 6,85)% по сравнению с 9,25 (7,11 – 11,28)% в 6 месяцев); при этом в бедренной вене через 9 месяцев васкуляризация составила 7,12 (5,21 – 9,01)%, что незначительно отличается от показателя васкуляризации бедренной вены через 6 месяцев (8,02 (7,12 – 9,25) ($p=0,045$). Таким образом, через 9 месяцев после имплантации более оптимальное соотношение между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что наибольшей толщиной обладала БПВ 1711,24 (1474,12 – 1958,35) мкм, а наименьшей – протез 1396,89 (1231,14 – 1561,91) мкм ($p=0,042$). Наибольшая площадь ядер эндотелия 126,86 (118,94 – 134,71) мкм² определялась в БПВ, а наименьшая – у полимерного протеза - 109,56 (95,02 – 124,04) мкм². В наибольшем количестве лимфоциты 18,51 (14,71 – 22,29), макрофаги 21,66 (15,04 – 28,21) определялись вокруг искусственного протеза; в наименьшем (3,29 (9,41 – 17,16), 19,11 (13,24 – 24,95) соответственно) - вокруг бедренной вены, но результаты оказались статистически незначимыми ($p=0,055$ и $p=0,054$ соответственно).

Характеристика тканей через 12 месяцев после имплантации

Через 12 месяцев после имплантации толщина стенки искусственного протеза была меньше 1269,5 (1094,12 – 1444,26) мкм, чем через 9 месяцев 1396,89 (1231,14 – 1561,91) мкм, ($p=0,039$). Васкуляризация протеза 5,9 (4,91 – 6,89)% была меньше, чем в БПВ - 6,42 (5,59 – 7,11)% и бедренной вене - 8,25 (6,18 – 10,22)%, ($p=0,045$). Через 12 месяцев после имплантации фиброзные изменения в протезе были более выраженными, чем через

9 месяцев. Максимальная толщина стенки была у бедренной вены 1612,41 (1356,24 – 1868,45 мкм, минимальная (1269,5 (1094,12 – 1444,26) мкм), – у искусственного протеза ($p=0,041$). Наибольшая площадь ядер эндотелия, связанная с повышенной пролиферативной активностью, определялась у БПВ - 111,4 (102,9 – 119,46 мкм², а наименьшая – у искусственного протеза 95,34 (80,28 – 110,46) мкм², ($p=0,048$). Васкуляризация в большей степени была выражена в бедренной вене -8,25 (6,18 – 10,22)%, в меньшей степени - 5,9 (4,91 – 6,89)% – у искусственного протеза. Максимальное содержание лимфоцитов 17,84 (13,94 – 21,72) и макрофагов 23,18 (17,68 – 28,64) определялось вокруг протеза, а минимальное содержание лимфоцитов 11,25 (7,74 – 14,75) и макрофагов 13,48 (9,18 – 17,71) – вокруг бедренной вены, ($p=0,043$ и $0,046$ соответственно).

Выводы. Бедренная вена при включении в артериальное русло проявляет наименьшую из всех сравниваемых тканей склонность к гиперплазии интимы, что позволяет рассчитывать на длительное функционирование её в качестве пластического материала при реконструкциях брахиоцефальных артерий.

Литература

1. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1235–1243.
2. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндалтерэктомии в зависимости от методики операции / А.В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 93–101.
3. Fluri, F. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri, F. Hatz, B Voss, P. Lyrer, S. Engelter // Eur J Neurol. – 2010. – № 17. – 493–498.
4. Schanzer, A. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer, A. Hoel, C. D. Owens, et al. // Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – №41. – 200–205.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА II–III И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Науменко Е.П., Адзериho И.Э.,** Кортаев А.В.,* Шилова В.А.**

**Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель*

***Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

Введение. В течение последнего времени оценка деформации миокарда с помощью недоплерографической методики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging, 2D strain, STI) стала рассматриваться как полезный инструмент оценки систолической и диастолической функции левого желудочка

ка (ЛЖ). [1]. Согласно современным данным изменения деформации при развитии ишемии миокарда возникают раньше, чем изменения скорости ткани и движения стенки, с большими различиями в показателях между ишемизированными и неишемизированными сегментами [2]. Поэтому показатель деформации является наиболее чувствительным индикатором ишемии и степени ишемии [3].

Изучение роли и значимости эндотелиальной дисфункции при формировании ишемии миокарда в последнее время привлекает внимание клиницистов [4]. Обнаружена тесная связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелийзависимые вазодилататоры. При исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов чаще объектом исследований является плечевая артерия, свойства которой сопоставимы с таковыми у коронарных артерий.

Учитывая, что сахарный диабет [5] сопровождается нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке, есть необходимость оценить роль вазомоторной функции эндотелия сосудов в формировании нарушения систолической деформации миокарда.

Цель. Определить взаимосвязь систолической деформации миокарда левого желудочка, определенную с помощью технологии 2D-Strain и вазомоторной функции эндотелия сосудов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения функционального класса II-III и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов в возрасте $56,8 \pm 4,1$ года, из них 17 женщин и 43 мужчины. Все пациенты были разделены на две группы. В первой группе 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения функционального класса II-III (ССН ФК II-III) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), во второй группе 30 пациентов со ССН ФК II-III. Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам риска.

Диагноз ИБС устанавливали согласно МКБ-10 и в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2008). Функциональный класс стенокардии определяли в соответствии с критериями Канадской ассоциации кардиологов по результатам велоэргометрической (ВЭМ) пробы с дозированной физической нагрузкой. В исследование включены пациенты с ИБС ФК II-III, принимающие гиполипидемическую терапию.

Диагноз СД 2 типа верифицировали на основании анамнеза, клинической картины, анализа амбулаторных карт пациентов, лабораторных данных, используя классификацию СД, рекомендованную экспертами ВОЗ в 1999 г. Для оценки степени компенсации СД использовали критерии, предложенные ВОЗ в 1999 г.

В исследование включены пациенты СД 2 типа, принимающие таблетированные сахароснижающие и гиполипидемические препараты.

Всем пациентам проводили клинико-инструментальное обследование, включавшее: исследование данных анамнеза, субъективного и объективного клинического статуса. Инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике и с применением недоплеровской методики 2D Strain, ультразвуковое исследование плечевой артерии (определение вазомоторной функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии (РГПА)).

ЭхоКГ исследование проводилось трансторакально на ультразвуковом сканере VIVID 9 фирмы General Electric (США) с помощью секторного мультимодального датчика 3S (частотный диапазон – 1,5-3,6 МГц). Визуализация проводилась с использованием стандартных проекций.

Оценку продольной систолической деформации (Strain) соответствующих сегментов и глобальной систолической деформации проводили по технологии 2D Strain, синхронизированной с записью ЭКГ. Регистрировали видео клипы 2-, 4-, 5-камерных изображений сердца из апикальной позиции. Итоговое отображение выводилось на экран в виде бычьего глаза (bull eye), левый желудочек разделяется на 17 сегментов: 6 базальных, 6 средних и 5 апикальных.

Вазомоторную функцию эндотелия оценивали в пробе с реактивной гиперемией методом визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвукового аппарата VIVID 9 (General Electric), оснащенного линейным датчиком с частотой 7,0 МГц, по методике, изложенной в «Guidelines for ultrasound assessment of endothelial dependent flow mediated vasodilatation of the brachial artery» Американской коллегии кардиологов (Corretti M.S. et al., 2002) [6, 7].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием электронной таблицы Microsoft Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica v. 8.0 (StatSoft, USA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний между группами сравнения не выявлено. Статистически значимо группы отличались по уровню глюкозы. Средний уровень глюкозы в группе пациентов с сопутствующим СД 2 типа составил $9,98 \pm 3,70$ ммоль/л, что достоверно выше по сравнению со 2-й группой $5,26 \pm 1,50$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Результат исследования способности плечевой артерии (ПА) к расширению в ответ на реактивную гиперемию показал, что эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) ПА снижена, по сравнению с нормальным уровнем, в обеих группах пациентов, более значимо в первой группе. В 1-й группе нарушение ЭЗВД выявлено у 86,5%, против 60,0% во 2-й группе и составило $5,4 \pm 3,3\%$ и $9,1 \pm 2,8\%$ соответственно по группам ($p < 0,05$).

Глобальная систолическая деформация по данным 2D Strain анализа в 1-ой группе составила -11,7%, что статистически значимо ниже по срав-

нению со 2-й группой – -20,8% ($p < 0,05$). По сегментарной деформации статистически значимо группы не отличались.

Корреляционный анализ в 1-й группе показал прямую взаимосвязь ЭЗВД с деформацией миокарда ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Множественный регрессионный анализ в 1-й группе показал значимое влияние функции эндотелия на показатель деформации миокарда ($\beta = 0,108$, $p = 0,04$).

Таким образом, результаты нашего исследования вывели усугубление изменений при наличии сопутствующего СД 2 типа, что проявляется более выраженным нарушением вазомоторной функции эндотелия сосудов, которая сопровождается более значимым снижением глобального систолического стрейна левого желудочка.

Выводы. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения функционального класса II-III в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдается выраженное изменение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, которое проявляется в ухудшении глобальной систолической функции миокарда левого желудочка.

Литература

1. Leitman, M. Two-dimensional strain a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function / Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S., [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – № 17. – P. 1021–1029.
2. Armstrong G., Pasquet A., Fukamachi K., [et al.]. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia / Armstrong G., Pasquet A., Fukamachi K., [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2000. – № 13. – P 731–741.
3. Urheim, S. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function / Urheim S., Edvardsen T., Torp H., [et al.] // Circulation – 2000. – № 102. – P. 158–164.
4. Johnstone, M.T. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / Johnstone M.T., Creager S.L., Scales K.M. [et al.] // Circulation. – 1993. – № 88. – P. 2510–2516.
5. Ting H.H. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / Ting H.H., Timini F.K., Boles K.S., [et al.] // J. Clin. Investig. – 1996. – № 97. – P. 22–28.
6. Кунцевич, Г.И. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветного доплеровского картирования и импульсной доплерографии / Г.И. Кунцевич. – М., 1998. – С. 234.
7. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер. – М.: Практика, 2005. – С. 344.

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДООПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРВОЛЕМИЕЙ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Бердовская А.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Легочная гипертензия (ЛГ) развивается при всех врожденных пороках сердца (ВПС) с обогащением малого круга кровообращения, если они своевременно не диагностированы и не скорректированы оперативным путем [1].

Обычно своевременная хирургическая коррекция порока сердца предотвращает развитие ЛГ. Однако у ряда пациентов и после хирургической коррекции порока развивается тяжелая резидуальная ЛГ.

Материалы и методы исследований. Были обследованы 35 детей с естественным течением ВПС, осложненного ЛГ (основная группа). В группу сравнения вошли 38 условно здоровых детей. Подгруппы обследованных детей не отличались по полу, возрасту, массе и длине тела ($p > 0,05$). Средний возраст обследованных детей составил 13 (8–15) лет.

Функциональное состояние эндотелия сосудов определяли неинвазивным методом с использованием пробы с реактивной гиперемией по общепринятой методике [2]. Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации осуществляли по максимальному приросту пульсового кровотока ($\Delta PK_{\text{макс}}$) 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 [3]. 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 [4].

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. Вероятностная оценка информативности показателей проводилась с помощью построения ROC-кривых и определения площади под ними [5].

Результаты и их обсуждение. У пациентов с осложненным течением ВПС на фоне ЛГ (подгруппа A1_{сЛГ}) $\Delta PK_{\text{макс}}$ при выполнении теста с ре-

активной гиперемии оказался более низким по сравнению с таковым у пациентов подгруппы с неосложненным течением ВПС (подгруппа A1₀), ($p < 0,001$). $\Delta PK_{\text{макс}}$ в данных подгруппах также ниже, чем в группе сравнения (18 (15-22), $p < 0,001$).

Показатели морфофункциональных свойств эндотелия представлены в таблице (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели морфофункциональных свойств эндотелия у пациентов с ВПС с гиперволемией МКК на фоне ЛГ

Показатели	Пациенты с естественным течением ВПС (n=35)	
	Подгруппа A1 _{сЛГ} (n=7)	Подгруппа A1 ₀ (n=28)
$\Delta PK_{\text{макс}}$, %	1 (0-1)	10 (7-14) ***
NO_x , мкмоль/л	69 (67-73)	38 (34-44) ***
$ЦЭК \times 10^4$ /л	19 (17-20)	12 (10-13) ***

Примечание – Достоверность при сравнении подгрупп: *** - $p < 0,001$.

У обследованных пациентов с ВПС и ЛГ имело место выраженное патологическое снижение ЭЗВД, проявлявшееся депрессией $\Delta PK_{\text{макс}}$. Следовательно, у детей с естественным течением ВПС и осложненным течением ВПС с ЛГ наблюдалась тяжелая ДЭ.

У детей из подгруппы A1_{сЛГ} выявлено увеличение уровня NO_x в сравнении с пациентами подгруппы A1₀ – ($p < 0,001$).

Количество ЦЭК в периферической крови у пациентов в подгруппе A1_{сЛГ} также оказалось выше, чем у пациентов в подгруппе A1₀ ($p < 0,001$) и группы сравнения – ($p < 0,001$).

Для определения точки разделения анализируемых выше показателей (максимального прироста пульсового кровотока, уровня стабильных метаболитов оксида азота, количества циркулирующих эндотелиальных клеток) в распознавании ЛГ проведен ROC-анализ (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа определения диагностической эффективности уровня стабильных метаболитов оксида азота, ЦЭК и максимального прироста пульсового кровотока с целью диагностики ЛГ у пациентов с ВПС с гиперволемией МКК

Показатели	Площадь ROC под кривой	Точка разделения	Se, %	Sp, %	p
$\Delta PK_{\text{макс}}$, %	0,99	2,5	98	100	0,04
NO_x , мкмоль/л	0,96	45,1	91	80	0,02
$ЦЭК \times 10^4$ /л	0,92	18,5	100	87	0,03

$\Delta PK_{\text{макс}}$, менее или равный 2,5%, концентрация стабильных метаболитов оксида азота, равная или выше 45,1 мкмоль/л, количество циркулирующих эндотелиальных клеток $18,5 \times 10^4$ /л и выше позволяют с высокой надежностью диагностировать легочную гипертензию.

Как видно из представленных данных, все рассматриваемые показатели могут использоваться для диагностики ЛГ у детей с ВПС, так как обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Преимущество

имеет определение $\Delta PK_{\text{макс.}}$ при выполнении пробы с реактивной гиперемией, так как данный метод является неинвазивным, что особенно важно в детской практике.

Выводы:

1. У пациентов с ВПС на фоне осложненного течения с легочной гипертензией по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с неосложненным течением выявлены более высокие уровни стабильных метаболитов NO ($p < 0,001$), ЦЭК ($p < 0,001$) и патологически низкие значения ЭЗВД ($p < 0,001$).

2. При $\Delta PK_{\text{макс.}}$ менее или равном 2,5%, концентрации стабильных метаболитов оксида азота, равной или выше 45,1 мкмоль/л, количестве циркулирующих эндотелиальных клеток $18,5 \times 10^4/\text{л}$ и выше диагностируют легочную гипертензию.

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
2. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
3. Максимович, Н.Е. Современные экспериментальные методы оценки состояния морфо-функциональных свойств эндотелия сосудов / Н.Е. Максимович // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 2. – С. 26–30.
4. Sonoda, M. An assay method for nitric oxide-related compounds in whole blood / M. Sonoda // Anal. Biochim. – 1997. – V. – 247(2). – P. 417–427.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

СООТНОШЕНИЕ Д-ВИТАМИННОГО СТАТУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*Мойсеёнок А.Г., * Альфтан Г.В., ** Пырочкин А.В., *** Мойсеёнок Е.А., *** Пырочкин В.М.****

** Институт биохимии биологически активных соединений, г. Гродно*

*** Национальный институт здоровья Финляндии, г. Хельсинки*

**** Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Введение. Работа инициирована в рамках договора о сотрудничестве НАН Беларуси и финской АН, поддержана грантом БРФФИ «Исследование фактического питания и витаминзависимых факторов риска ишемической болезни сердца и врожденных пороков развития плода в Западном регионе Беларуси» и получила новый импульс в связи с выявлением распространенной Д-витаминной недостаточности в экономически развитых странах (по различным данным до 75 % популяции). Ранние представления

о функции кальциферола (витамин Д) как антирахитического фактора дополнены ролью гормональных форм витамина в окислительном стрессе, иммунном ответе, ингибировании клеточной пролиферации, апоптозе, регуляции артериального давления, функции плаценты и др. [1, 2].

Материалы и методы исследований. Под наблюдением находился 161 человек, в том числе 116 пациентов (105 мужчин и 11 женщин) ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Средний возраст больных ИБС составил $50 \pm 6,8$ лет. 97 человек перенесли крупноочаговый (Q-ИМ), 19 – малоочаговый (не Q-ИМ) ИМ, у 77 (66%) пациентов диагностирован ИМ передней стенки, у 38 (33 %) – задней стенки левого желудочка. 85 больных (73 %) были обследованы через 1 месяц от начала ИМ. Остальные обследованные (31 человек – 27%) наблюдались с постинфарктным кардиосклерозом с давностью ИМ от 0,6 до 3-х лет. У 84 пациентов (72 %) ИБС сопутствовала артериальная гипертензия I-II степени.

Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц в возрасте 49 ± 7 лет (37 мужчин и 8 женщин).

Обеспеченность витамином Д оценивали путем определения в плазме крови 25(OH)D радиоиммунным методом используя стандартные наборы производителя радиоиммунных наборов (Dia Sorin, Stillwater, MN, USA). Точность измерений при концентрациях 47,3 нмоль/л и 131,3 нмоль/л составила 7,8 % и 9,1 % соответственно. Воспроизводимость анализа стандартных растворов проверялась изократической высокоэффективной жидкостной хроматографией с внешним стандартом.

По классификации Holick дефицит витамина Д определяется уровнем 25 (OH)D в плазме крови < 50 , недостаточность – 51-75 и оптимальная обеспеченность > 75 нмоль/л. Некоторые исследователи диапазон референтных (нормальных) величин принимают как 50-125 нмоль/л 25(OH)D [3].

Результаты и их обсуждение. У больных ИБС с перенесенным ИМ по сравнению с контрольной группой выявлена недостаточная эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии у 73 % обследованных больных, «патологическая» вазоконстрикция у 17 %. Это сопровождалось повышением артериальной жесткости в виде увеличения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и коэффициента упругости (КУ), а также снижения коэффициентов эластичности (КЭ) и растяжимости (КР) общей сонной артерии на фоне дислипидемии, повышения медиаторов воспаления и развития умеренной гипергомоцистеинемии (данные не представляются).

В таблице 1 представлены данные центильного распределения концентрации 25(OH)Д в плазме крови обследованных пациентов при поступлении в кардиологический стационар и повторно спустя 6 месяцев. Величина $M \pm SD$ составила $36,3 \pm 13,61$ и $37,5 \pm 27,8$ мкмоль/л, соответственно.

Таблица 1. Центильное распределение уровня 25(OH)D в плазме крови пациентов ИБС, мкмоль/л

Обследование	Процентили						
	5	10	25	50	75	90	95
Первичное	18	22	26	34	43	55	62
Повторное	17	13	19	29	53	72	79

Таким образом, значения Ме и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиль) равнялись 34,0 [4,80; 43,0] и 29,0 [19,0; 53,0] в группах первичного и повторного обследования, соответственно. Анализ результатов первичного обследования показывает, что около 50 % пациентов (43 человека) имели глубокий дефицит витамина Д (< 30 нмоль/л) в плазме крови, а 63 обследованных – умеренный дефицит (30-50 нмоль/л). Только 10 % пациентов могли быть отнесены к группе с оптимальной обеспеченностью витамином Д. По сравнению с группой здоровых лиц, содержание 25(ОН)D у которых составило $43,69 \pm 16,5$ со значением Ме=43,5 [33,5; 51,0], различие оказалось высокодостоверным ($p=0,003$).

Расчет коэффициента корреляции (использован ранговый метод Спирмена) показателей уровня 25(ОН)D у пациентов и дисфункции эндотелия не выявил взаимосвязи, равно как и по показателям артериальной жесткости (КЭ, КУ, КР, КИМ).

Таким образом, у большинства обследованных пациентов с ИБС, перенесших ИМ, выявляется выраженный дефицит витамина Д ил недостаточность витамина, устойчиво сохраняющаяся на протяжении последующего 6-месячного наблюдения. Неоптимальный Д-витаминный статус характерен и для группы практически здоровых лиц, что отражает низкий уровень потребления витаминоносителей и солнечной инсоляции у жителей Беларуси.

Относительно возможности использования витамина Д в коррекции дисфункции эндотелия существуют противоречивые сведения, хотя не вызывает сомнение факт частоты сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа у лиц с низким уровнем 25(ОН)D [4-6]. Показано, что эффективная коррекция Д-витаминного статуса способствует устранению артериальной гипертензии и сосудистой дисфункции [6]. Этот эффект по всей вероятности, связан с полиморбидностью пациентов, поскольку для них характерно нарастание выраженности эндотелиальной дисфункции (www.drnoumov.ru). В нашем исследовании на относительно молодом контингенте обследованных практически не наблюдались сопутствующие заболевания, что может быть объяснением отсутствия корреляции показателей артериальной функции и низкого Д-витаминного статуса.

Литература

1. Спиричев, В.Б. Научная концепция «Д₃+12 витаминов» – эффективный путь обогащения пищевых продуктов / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. – 2013. – № 1. – С. 24–32.
2. Holick, M.F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application / M.F. Holick // Ann Epidemiol. – 2009. – Vol. 19. – P. 73–78.
3. Jones, G. Vitamin D Safety: Its Mechanisms and Application / G. Jones // Pediatrics. – 2012. – Vol. 9. – P. 605–609.
4. Sugden, J. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus / Sugden J., Davies J. et al. // Diabet Med. – 2008. – Vol. 25. – P. 320–325.

5. Stricker, H. Effect of a Single, Oral, High-dose Vitamin D Supplementation on Endothelial Function / Stricker H. Tosi Bianda F. et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surgery. – 2012. – Vol. 44. – P. 307–312.
6. Al Mheid J. Vitamin D Status is Associated with Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans / Al Mheid J., Patel R. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 186–191.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ВНУТРИЭРИТРОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ

Зинчук В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Дисфункция эндотелия (ДЭ) представляет дисбаланс эндотелиального синтеза монооксида азота (NO), его увеличенное или сниженное образование [Зинчук В.В., 2009]. ДЭ существенно ухудшает релаксационные свойства сосудов, а в некоторых случаях и усугубляет явления вазоконстрикции, что приводит к существенному сокращению площади диффузии кислорода, формированию пограничных нарушений регуляции сосудистого тонуса и к критическому снижению транспорта кислорода в ткани интенсивно работающих органов (сердце, мозг и другие), что в целом усугубляет процессы энергообеспечения тканей организма и способствует формированию гипоксии.

Нарушение процессов транспорта кислорода в ткани в свою очередь являются важными факторами, определяющими образование NO в организме [Зинчук В.В. и др., 2006]. Кислородтранспортная функция крови и L-аргинин-NO система через сопряженные механизмы участвуют в развитии ДЭ. В системе комплексной фармакотерапии ДЭ необходимо учитывать направленное воздействие энергообеспечивающих и других противоишемических средств на транспорт кислорода к ишемизированному миокарду за счет влияния на сродство гемоглобина к кислороду (СГК), сдвигов диффузии кислорода через эритроцитарные мембраны, активации внутриклеточного переноса кислорода к местам утилизации и возможность их коррекции через NO-зависимые механизмы.

Кислородсвязывающие свойства гемоглобина отвечают не только на изменения внешней концентрации O_2 , но и на присутствие в растворе ряда других веществ. Наличие Cl^- , CO_2 , органических фосфатов или H^+ оказывает большое влияние на физиологическую функцию гемоглобина. В нормальных условиях дыхания свойства гемоглобина в сосудистом русле не постоянны, а меняются по мере того, как эритроциты движутся с потоком крови из артерий в вены, от одного органа к другому. Кислородтранспортная функция крови есть результат комбинированного взаимодействия не-

посредственно СГК и факторов, модулирующих его. В целом данная функция крови определяется кратко- и долгосрочными адаптационными механизмами, к первым относят внутриэритроцитарные модуляторы, ко вторым – генетически детерминированные механизмы изменения аминокислотной последовательности в молекуле гемоглобина.

В целом состояние кислородсвязывающих свойств есть результат действия многих факторов и каждый из них имеет определенную роль. Как известно, р50 для гемоглобина в чистом растворе составляет примерно 16–18 мм рт.ст., а для внутриэритроцитарного гемоглобина – почти в 1,5–2 раза больше. Кислородтранспортная функция крови есть результат модулирующего действия различных аллостерических эффекторов, таких как H^+ , Cl^- , CO_2 , органические фосфаты и др., обеспечивающих адаптацию к гипоксической гипоксии. СГК определяется в значительной степени аллостерическим взаимодействием между гемоглобином и различными физиологическими модуляторами (H^+ , 2,3-ДФГ, CO_2 и др.), которые в совокупности на уровне клеточного компартмента крови образуют внутриэритроцитарную систему регуляции её кислородсвязывающих свойств. Данная система осуществляет регуляцию свойств гемоглобина и демонстрирует зависимость от метаболических процессов в эритроцитах, что с учетом скоростей биохимических реакций предполагает относительно быстрые изменения кислородсвязывающих свойств крови в ответ на внешние возмущения [Борисюк М.В., 1984]. Через данный внутриэритроцитарный механизм положение кривой диссоциации оксигемоглобина может значительно изменяться в зависимости от потребностей организма в кислороде. Аллостерические эффекторы управления R-/T- конформацией гемоглобина обеспечивают формирование кислородсвязывающих свойств крови в широком физиологическом диапазоне в соответствии с потребностями организма. Благодаря действию факторов микросреды создаются условия динамики свойств гемоглобина во время циркуляции в сосудистом русле, что формирует его определенную конформацию с более или менее высоким сродством к кислороду (явления естественной иммобилизацией гемоглобина) [Иржак Л.И. и др., 1985].

Образование NO и его производных осуществляется во всех формах клеток крови, но с различной активностью. Оно может быть визуализировано в эритроцитах с помощью диаминофлуорисцентного метода, свидетельствующего о присутствии в них эндотелиальной изоформы кальмодулинзависимой NO-синтазы, активность которой снижена у пациентов с ИБС и коррелирует со степенью ДЭ [Cortese-Krott M.M. et al., 2014].

Вклад NO во внутриэритроцитарные механизмы регуляции кислородсвязывающих свойств крови, изучался в его различных концентрационных отношениях в опытах *in vitro*. При инкубации крови с нитрозоцистеином и в условиях оксигенации, значение р50 стандартного было ниже на $3,9 \pm 0,70$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а р50 реального на $3,4 \pm 0,95$ мм рт. ст. ($p < 0,05$),

что приводит к левостороннему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина, что может быть обусловлено не только присутствием метгемоглобина. В опытах *in vitro* небиволол увеличивал значения p_{50} при реальных значениях pH и pCO_2 на $4,3 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) мм рт.ст. при самой низкой концентрации, а последующее 2-х и 3-х кратное увеличение его концентрации повышало его величину на $7,5 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) и $10,6 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) мм рт.ст., соответственно, что отражает дозозависимый характер его действия, при этом уровень метгемоглобина и содержание нитрат/нитритов возрастает при росте концентрации препарата. Облучение магнитным полем в течение 120 сек в опытах *in vitro* обуславливает изменяет кислородсвязывающие свойства крови, проявляющееся возрастанием степени насыщения крови кислородом на 11,7% ($p \leq 0,05$), содержание O_2 крови - на 15% ($p \leq 0,05$) и повышению СГК при реальных значениях pH , pCO_2 и температуры (показатель $p_{50_{\text{реал}}}$ вырос на 13,5% ($p \leq 0,05$)). Выявленные изменения показателей кислородтранспортной функции крови реализуются через активацию NO-зависимых внутриэритроцитарных механизмов.

Внутриэритроцитарная автономная система обеспечивает адаптивное поведение кислородсвязывающих свойств крови, при перестройке характера ее функционирования, в целом всей системы транспорта кислорода на различных ее уровнях. Полученные в различных опытах данные о характере изменения кислородсвязывающих свойств крови предполагают ее функционирование в условиях целого организма через механизм относительно автономной системы регуляции свойств крови, который влияет на мобильность адаптивных изменений крови. В реальных условиях организма действие этих модуляторов обуславливает иное СГК, отвечающее представляется возможным осуществлять коррекцию кислородтранспортной функции крови через воздействие на данную систему, что очень важно для обеспечения адекватного кислородного потока в ткани и может быть использовано для разработки основных путей коррекции кислородного дефицита при ДЭ.

Литература

1. Борисюк, М.В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции / М.В. Борисюк // Усп. физиол. наук. – 1984. – Т. 15, № 2. – С. 3–26.
2. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. – Гродно, 2006. – 183 с.
3. Зинчук, В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 7–8. – С. 81–89.
4. Иржак, Л.И. Гемоглобины и их свойства / Л.И. Иржак. – М.: Наука, 1975. – 240 с.
5. Cortese-Krott, M.M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: Key to a new erythrocrine function? / Cortese-Krott M.M., Kelm M. // Redox. Biol. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 251–258.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

*Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., Кежун Л.В.
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Введение. Уровень эндотелиальных пептидов в плазме крови, в частности эндотелин-1 (энд-1), рассматривается в качестве маркера функции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. Являясь мощным вазоконстриктором, энд-1 уменьшает просвет резистивных сосудов и соответственно приводит к значительному повышению периферического сопротивления [Карпов]. С другой стороны наиболее мощным из известных вазодилататоров является оксид азота (NO), короткоживущая молекула, через несколько секунд превращающаяся в нитриты, которые в цельной крови быстро (более 95% в 1 час) оксигенируются до нитратов.

Целью настоящего исследования явилась оценка диагностической значимости уровней энд-1 и нитратов/нитритов плазмы крови для диагностики дисфункции эндотелия (ДЭ) у лиц с АГ II степени.

Материалы и методы исследования. Методом одномоментного короткого исследования нами были обследованы 141 женщина с АГ II степени, средний возраст составил $50,8 \pm 6,0$ лет. Верификацию диагноза, степени и риска АГ проводили согласно Национальным (2010г.) и Европейским (2007 г.) рекомендациям. Контрольную группу (К) составили 25 практически здоровых женщин, средний возраст $46,8 \pm 6,5$ лет, проходивших очередной профилактический осмотр в поликлинике.

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась методом компьютерной импедансметрии на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (РБ). Измерялась исходная скорость кровенаполнения обоих предплечий в покое. Реактивную гиперемию создавали при наложении манжеты и создании в ней давления на 50 мм рт. ст. выше исходного уровня систолического артериального давления (САД) пациента. После декомпрессии манжеты проводилась запись реограммы на 1, 2 и 3 минутах реактивной гиперемии. За показатель ЭЗВД принималось значение максимального относительного изменения от исходной скорости кровенаполнения после прекращения окклюзии ($\Delta dz/dt$). ЭЗВД считалась сохраненной, если $\Delta dz/dt$ составлял более 12%, признаком вазомоторной ДЭ считалось значение $\Delta dz/dt < 12\%$. Оценка суммарного содержания конечных метаболитов оксида азота – нитратов/нитритов (NN) в плазме крови проводилась спектрофотометрическим методом с применением реактива Грисса [2]. Содержание энд-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Sunrise» (Австрия) с использованием оригинальных реагентов «DRG» (США) на базе научно-исследовательской части ГрГМУ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы «STATISTICA 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Для оценки диагностической значимости изучаемых показателей был использован ROC-анализа с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты и их обсуждение. ЭЗВД в группе К была не нарушена в 80% случаев, признаки вазомоторной ДЭ установлены в 20% случаев. В группе с АГ II степени ЭЗВД была сохранена в 50,4% случаев, соответственно признаки вазомоторной ДЭ установлены в 49,6% случаев. В группе К установлена только отрицательная корреляционная связь между ЭЗВД и энд-1 ($R=-0,53$, $p<0,05$). В группе женщин с АГ II степени ЭЗВД прямо взаимосвязана с суммарным содержанием конечных метаболитов NO - нитратов/нитритов в плазме крови ($R=0,51$, $p=0,000001$) и обратно взаимосвязаны с уровнем мощного вазоконстриктора – энд-1 ($R=-0,27$, $p=0,02$), что позволяет проводить оценку функции эндотелия сосудов комплексно. В свою очередь ЭЗВД отрицательно взаимосвязана со значениями САД ($R=-0,43$, $p=0,0000001$) и ДАД ($R=-0,31$, $p=0,0002$), соответственно, чем выше значения АД, тем ниже ЭЗВД. Что первично, давно является предметом дискуссии ученых – повышение АД фактор риска развития ДЭ, либо наоборот – ДЭ служит основой развития АГ.

По вазомоторной функции эндотелия обследованные были разделены на две подгруппы: группа 1 – без ДЭ и группа 2 – с ДЭ. ЭЗВД в группе 1 составила 34[23; 53]%, в группе 2 – 5[-18; 5]%. В группе 2 уровень энд-1 был выше ($0,57\pm 0,18$ пг/мл, $p=0,032$), а нитратов/нитритов ниже ($15,2[11,1; 29,9]$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,0005$), чем в группе 1 ($0,49\pm 0,21$ пг/мл и $22,8[16,9; 33,0]$ $\mu\text{mol/l}$, соответственно). Таким образом, у лиц с ДЭ выработка вазоконстрикторов, в частности энд-1 повышается, а выработка вазодилататоров, в частности NO – снижается.

Оценка значимости уровня энд-1 и нитратов/нитритов в плазме крови для диагностики ДЭ проводилась с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня энд-1 с данными о наличии/отсутствии ДЭ (ЭЗВД ниже/выше или равно 12%) равнялась 0,644 (95% ДИ: 0,521-0,768; $p=0,032$). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 76% случаев сделать истинно положительное заключение о том, что имеется ДЭ, соответствовала уровню энд-1 = 0,53 пг/мл и выше, при этом доля истинно отрицательных заключений (специфичность) равнялась 62%, то есть с такой надежностью можно исключить у пациентов наличие ДЭ. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня нитратов/нитритов в плазме крови с данными о наличии/отсутствии ДЭ равнялась 0,692 (95% ДИ: 0,600-0,784; $p<0,0001$). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 69% случаев сделать истинно положительное заключение о том, что имеется ДЭ, соответствовала уровню нитратов/нитритов 16,5 $\mu\text{mol/l}$ и ниже, при этом специфичность равнялась 66%, то есть с такой надежностью можно исключить у пациентов наличие ДЭ.

В группе без ДЭ установлена отрицательная корреляционная связь между ЭЗВД и энд-1 ($R=-0,26$; $p=0,044$). В группах как с наличием, так и с отсутствием вазомоторной ДЭ, установлены равнозначные положительные корреляционные связи между ЭЗВД и уровнем нитратов/нитритов в плазме крови ($R=0,36$, $p=0,011$ и $R=0,32$, $p=0,013$ соответственно). Только в группе с наличием ДЭ ЭЗВД отрицательно корреляционно взаимосвязана с уровнем САД ($R=-0,47$; $p=0,00008$) и с уровнем ДАД ($R=-0,31$; $p=0,013$), которые, в свою очередь, отрицательно корреляционно взаимосвязаны с уровнем нитратов/нитритов в плазме крови: с САД ($R=-0,55$; $p=0,00005$) и с уровнем ДАД ($R=-0,45$; $p=0,001$) соответственно.

Таким образом, ДЭ играет важную роль в поддержании значений САД и ДАД. Уровень энд-1 0,53 пг/мл и выше, и уровень нитратов/нитритов в плазме крови 16,5 $\mu\text{mol/l}$ и ниже, являются диагностически значимыми, с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют диагностировать ДЭ.

Литература

1. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 3. – С. 22–24.
2. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. // Clin Chem. – 1995. – № 41. – Р. 892–896.

ИСТОЩЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОГО ПОСТИНСУЛЬТНОГО АНГИОГЕНЕЗА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЛАКУНАРНЫХ ИНФАРКТОВ МОЗГА – НОВЫЙ БИОМАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

Анацкая Л.Н., Хулуп Г.Я.,** Гончарова Н.В.,** Матусевич Л.И.,* Щербина Н.Ю.,*
Марченко С.В.****

**Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск*

***Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий, г. Минск*

****Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск*

Введение. Основным патогенетическим механизмом возникновения лакунарных инфарктов мозга (ЛИМ) и прогрессирования церебральной микроангиопатии (ЦМА) является хроническая эндотелиальная дисфункция церебрального микроциркуляторного русла [1]. Ангиогенный ответ на острую и хроническую церебральную ишемию проявляется в виде экспрессии факторов роста ангиогенеза – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эритропоэтина (ЭПО), оксида азота (NO), под действием которых, мобилизованные из костного мозга в периферическую кровь,

эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) направляются к месту деструкции церебрального сосудистого эндотелия, где дифференцируются в эндотелиоциты [2, 3]. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция проявляется прогрессирующей перманентной деструкцией эндотелиальных клеток и как следствие истощением процессов компенсаторного ангиогенеза. В связи с этим ослабление уровня репаративных процессов сосудистого эндотелия церебрального микроциркуляторного в первые сутки ЛИМ может отражать наличие хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла.

Цель исследования: Выделить молекулярные и цитологические маркеры хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в острейшем периоде ЛИМ при ЦМА по степени выраженности постинсультного ангиогенеза.

Материалы и методы. Изучены факторы риска, клинические особенности ЛИМ, уровень эндотелина-1, ЭПО, VEGF и NO в сыворотке крови, циркулирующих ЭКП у 72 пациентов с ЛИМ при ЦМА (средний возраст $56,5 \pm 6,8$ лет) в первые 48 часов от начала заболевания. Группу контроля составили 20 здоровых доноров ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Количественное определение уровня эндотелина-1, ЭПО и VEGF в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. О концентрации оксида азота в крови судили по содержанию его конечных метаболитов – нитратов и нитритов (маркеров оценки метаболизма оксида азота). Для их определения использовали тест наборы, где нитраты восстанавливали в нитриты при помощи нитратредуктазы, а затем общие нитриты определяли спектрофотометрически с реактивом Грисса. Определение фенотипического профиля популяции ЭКП производилось с помощью комбинации поверхностных моноклональных антител: CD31/CD146/CD34, CD31/CD144/CD34, CD31/FLT1/CD34, CD31/KDR/CD34, CD31/vWF/CD34, CD31/CD133/CD34, CD31/CD45/CD34 с использованием методов проточной иммуноцитометрии на лазерном проточном цитофлуориметре.

Результаты и их обсуждение. Среди микроангиопатических ФР у 72 пациентов с ЛИМ в 87,7% случаев отмечалась АГ, при этом у 65,7 % человек диагностирована АГ II степени (табл. 2.1), у 20% - АГ III степени, в 20% случаев - сахарный диабет. Средний показатель количества микроангиопатических факторов риска на одного пациента составил $2,7 \pm 0,9$, т.е. у большинства пациентов отмечалось сочетание 2 и более факторов риска. В среднем в первые сутки ЛИМ при ЦМА отмечалось значимое увеличение глюкозы крови, холестерина и триглицеридов ($p < 0,001$). Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-й день поступления составила $3,87 \pm 0,97$.

В первые сутки заболевания отмечался низкий уровень ангиогенных факторов роста - NO (15,2 мкмоль/л (9,6 – 30,3)), VEGF (30,5 пг/мл (16,3 –

47,3), $p < 0,05$) и ЭПО (5,28 mIU/мл (2,66 – 8,77)) с одновременно высоким уровнем эндотелина -1 (1,58 (1,06 – 2,11), $p < 0,05$), что отражает высокий уровень вазоконстрикции, приводящий к церебральной гипоперфузии и апоптозу эндотелиоцитов.

Сравнительный анализ уровня циркулирующих ЭКП с более ранним фенотипическим профилем у пациентов в первые 48 ч ЛИМ и группы контроля позволил выявить значимое снижение количества $CD133^+$ (до $0,21 \pm 0,03\%$ при норме $0,31 \pm 0,09\%$, $p < 0,01$), $CD34^+$ (до $0,26 \pm 0,02\%$ при норме $0,45 \pm 0,11\%$, $p < 0,001$) и $VEGFR-2^+$ (KDR^+) (до $1,51 \pm 0,16\%$ при норме $4,03 \pm 0,60\%$, $p < 0,001$), относительно контроля. При этом уровень $VEGFR-1^+$ ($FLT1^+$) был значимо выше уровня $VEGFR-2^+$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о торможении ангиогенеза в связи с имеющейся эндотелиальной дисфункцией. Среди циркулирующих ЭКП с более поздним фенотипическим профилем отмечалось значимое снижение $CD144^+$ (до $1,61 \pm 0,20\%$, при норме $3,57 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$), $CD31^+$ (до $46,91 \pm 1,32\%$, при норме $52,52 \pm 1,54\%$, $p < 0,05$) и vWF^+ клеток (до $3,78 \pm 0,48\%$, при норме $6,26 \pm 1,36\%$, $p < 0,01$). При этом плотность экспрессии рецепторов наиболее зрелых эндотелиальных клеток $CD31^+$ на мембране ЭКП по средней интенсивности флуоресценции (MIF) также была значимо снижена ($p < 0,001$) в первые 48 ч ЛИМ. Необходимо отметить, что из всей популяции ЭКП $CD31^+$ -клетки обладают самой высокой миграционной активностью при острой церебральной ишемии и самой высокой ангиогенной паракринной активностью. Поэтому установленное снижение их уровня в крови также свидетельствует об ослаблении процессов репарации и регенерации церебрального микроциркуляторного русла.

Заключение. Ведущими молекулярными маркерами эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в первые сутки ЛИМ при ЦМА явились низкий уровень таких факторов роста как NO, VEGF и ЭПО в крови на фоне высокого уровня эндотелина-1, что отражает высокий уровень апоптоза эндотелиоцитов и гипоперфузии мозга при вазоконстрикции и определяет эндотелиопротекторную роль ангиогенных факторов роста за счет ингибирования апоптоза церебрального микроциркуляторного русла, а не ангиогенную. Ведущими цитологическими маркерами хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла в первые 48 часов ЛИМ при ЦМА явились: значимое снижение уровня циркулирующих ЭКП с наиболее ранним эндотелиальным фенотипом $CD133^+$, $CD34^+$, $VEGFR-2^+$; неадекватно высокая мобилизация из костного мозга в периферическую кровь ингибитора васкулогенеза $VEGFR-1^+$; значимое снижение уровня циркулирующих ЭКП с более поздними дифференцировочными маркерами - $CD31^+$, $CD144^+$, vWF^+ ; снижение плотности рецептора наиболее зрелых эндотелиальных клеток $CD31^+$ на мембране ЭКП за счет снижения их миграционной активности; неоднородность субпопуляционного состава ЭКП, находящихся на раз-

личных стадиях созревания. Выделенные молекулярные и цитологические маркеры хронической эндотелиальной дисфункции церебрального микроциркуляторного русла позволяют судить о низкой степени выраженности компенсаторного постинсультного ангиогенеза и обосновать необходимость его фармакологической индукции.

Литература

1. Knottnerus, L.H. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review / Knottnerus L.H., Cate H.T., Lodder J. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27. – P. 519–526.
2. Slevin M. Therapeutic angiogenesis for vascular diseases: Molecular mechanisms and targeted clinical approaches for the treatment of angiogenic disease / M. Slevin. – London New York: Springer, 2011. – 450 p.
3. Liman, T.G. New Vessels after Stroke: Postischemic Neovascularization and Regeneration / T.G. Liman, M. Endres // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 33. – P. 492–499.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МИОКАРДА НА ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

*Новаковская С.А., Федорова Е.В., Рубахов К.О., Арчакова Л.И.
Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

Введение. Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности. Причинами эндотелиальной дисфункции являются различные факторы – ишемия и гипоксия тканей и органов, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислиппротеинемия, эндогенная и экзогенная интоксикация, гипертензия. Одним из основных показателей эндотелиальной дисфункции является недостаточная выработка оксида азота клетками сосудистого эндотелия, который является фактором релаксации и играет важную роль в регуляции сократительной активности миокарда, свертываемости крови и клеточной пролиферации [1, 2].

В прогрессировании сердечной недостаточности патогенетическое значение имеет эндотелиновая система. Поврежденные эндотелиальные клетки секретируют вазоконстрикторные факторы – эндотелин-1, ангиотензин II, повышенный уровень которых коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений. Данные вазоконстрикторы оказывают непосредственно токсическое действие на сердечную мышцу, участвует в процессах ремоделирования сосудов.

В развитии эндотелиальной дисфункции при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) решающую роль играют провоспалительные цитокины,

которые содержатся в плазме крови больных и подавляют синтез оксида азота, регулирующего сосудистый тонус [3].

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

Материалы и методы исследований. Объектом исследования являлся миокард левого желудочка сердца 9 больных ДКМП в возрасте от 19 до 59 лет. Работа выполнена на интраоперационном биопсийном материале сердца больных, страдающих декомпенсированной формой данного заболевания. В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Материал обрабатывали по общепринятой методике [4]. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM – 100 CX (Япония).

Результаты и их обсуждение. Ультраструктура сосудов микроциркуляторного русла миокарда при ДКМП на терминальной стадии заболевания характеризуется изменениями, связанными с нарушением кровоснабжения сердечной мышцы вследствие ремоделирования желудочков. Резко выражены дистрофические изменения клеток эндотелия – отек перикапиллярной зоны, набухание ядер эндотелиоцитов с перераспределением в них гранул гетерохроматина. Митохондрии, цистерны гранулярного цитоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи расширены, с выраженными деструктивными изменениями, характерными для гипоксии, при которой нарушаются основные функции мембран, обеспечивающие гомеостаз клеток. Базальная мембрана стенок капилляров рыхлая и отекая, а на прилежащей аблюминальной поверхности эндотелиоцитов выявляются многочисленные глубокие складки вследствие запустевания сосудов, их смыкания и выключения из кровотока. Люминальная поверхность эндотелиоцитов сплошь покрыта складками, микровыростами и микроворсинками. В цитоплазме эндотелиоцитов выявляются многочисленные сливающиеся пиноцитозные пузырьки, свидетельствующие об усилении пиноцитозного транспорта гидрофильных и белковых молекул из крови в межклеточное пространство кардиомиоцитов (КМЦ) вследствие развивающейся гипоксии сердечной мышцы и развитии компенсаторной перестройки в эндотелиальных клетках.

Проницаемость сосудистой стенки нарушена и, как следствие, отмечается диапедез эритроцитов в интерстициальное пространство с образованием микротромбов. Количество функционирующих сосудов микроциркуляторного русла миокарда резко сокращается. В межклеточном пространстве сердечной мышцы и вокруг сохранившихся сосудов отмечаются разрастания соединительной ткани, которые приводят к разобщению КМЦ и отдалению их от базальной мембраны функционирующих кровеносных капилляров. Последние, вследствие сдавления их соединительнотканн

разрастаниями, подвержены деструктивным изменениям. Большая часть капилляров находятся в спавшемся состоянии. Микропиноцитозные везикулы, заполняющие цитоплазматический матрикс, мигрируют в просвет сосуда вместе с микроворсинками через люминальную поверхность эндотелиоцита, в которой отмечается усиленный микроклазматоз. Другие структурные компоненты цитоплазмы эндотелиоцита – митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи – подвергаются сначала вакуолизации, а затем распаду с образованием ламеллярных структур, которые перемещаются в просвет сосуда и формируют объемные скопления, среди которых выявляются электронноплотные аутофаголизосомы, поглощающие разрушенные компоненты клетки.

На терминальной стадии ДКМП структурная реорганизация эндотелиоцитов капилляров миокарда происходит также по типу апоптоза. Отмечается уплотнение ядер, сопровождающееся фрагментацией кариоплазмы и конденсацией хроматина с преобладанием гетерохроматина, который концентрируется в виде объемных скоплений, занимающих всю площадь ядра, что свидетельствует о полном подавлении его синтетической функции. Выявляется отечность перикапиллярного пространства на фоне истончения цитоплазмы эндотелиоцитов. Микропиноцитозные пузырьки эндотелиальной стенки, вследствие нарушения целостности эндотелия, мигрируют в просвет сосуда, где подвергаются дальнейшему разрушению и лизису. Одновременно в просвет сосуда через поврежденные участки эндотелия проникают измененные цитоплазматические органеллы и включения эндотелиальных клеток – митохондрии, цистерны гладкой эндоплазматической сети, аппарат Гольджи, лизосомы, которые формируют объемные ламеллярные скопления, обтурирующие сосудистый просвет.

Таким образом, электронно-микроскопические исследования показали, что терминальная стадия ДКМП сопровождается деструктивными изменениями сосудов микроциркуляторного русла миокарда, проявляющимися выключением большинства из них из кровотока в результате выраженного отека интерстиция и усиленного микроклазматоза. Структурно-функциональные изменения системы микроциркуляции, разрушение сосудов и замещение их разрастающейся соединительной тканью обуславливают нарушение кровоснабжения миокарда и ремоделирование желудочков сердца. Выявленные ультраструктурные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда являются морфологической основой миокардиальной дисфункции, приводящей к застойной хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–209.

2. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 55–63.
3. Matsumori, A. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy / Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. // Brit. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. 561–566.
4. Боголепов, Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга / Н.Н. Боголепов. – М., 1976. – 71 с.

КАКОВЫ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ АГРЕГАЦИИ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ СУСПЕНЗИИ И СНИЖЕНИЯ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ?

*Козловский В.И., Сероухова О.П., Дубчинская Н.Л., Дусова Т.Н.,
Селезнева О.М., Соболев С.М.*

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Актуальность. Известно, что повышение агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и снижение деформируемости эритроцитов (ДЭ) ассоциировано как формированием сердечно-сосудистых заболеваний, так и их осложнений. Однако причины повышения агрегации ЛТС и снижения деформируемости эритроцитов исследованы недостаточно. Выявление их могло бы позволить обосновать как программу обследования, так и индивидуализировать лечебные мероприятия.

В связи с этим рационально провести множественные повторные исследования как агрегации ЛТС, так и деформируемости эритроцитов, чтобы выявить те заболевания и состояния, при которых отмечаются значительные изменения этих показателей.

Цель исследования. Выявление факторов, с которыми ассоциировано повышение агрегации ЛТС и снижение ДЭ у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 360 пациентов с артериальной гипертензией II ст. (по классификации ВОЗ, 1999), поступивших в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Витебска с диагнозом «гипертонический криз». Средний возраст составил $55,9 \pm 11,6$ лет. Мужчин было 12 (20%), женщин – 48 (80%). Длительность заболевания АГ составила в среднем $10,3 \pm 6,8$ лет.

Исследование деформируемости эритроцитов, определение степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии, адгезии лейкоцитов проводили в 1-е сутки поступления в стационар (на фоне повышенного артериального давления) на 8–11 сутки стационарного лечения. Затем исследования повторяли каждые 12–15 дней в течение 6 меся-

цев. Всем пациентам проводилась гипотензивная терапия, включающая ежедневный прием эналаприла 20-40 мг/сут, лизиноприла – 5–10 мг в сутки, метопролола 50 мг/сут, гипотиазида 25-100 мг/сут, амлодипина 5–10 мг/сут в различных комбинациях с учетом показаний и сопутствующих заболеваний.

Деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме и отмытых эритроцитов проводили по методу, разработанному Козловским В.И. и соавторами (1999), заключающегося в регистрации времени распространения суспензии эритроцитов в физиологическом растворе и в бестромбоцитарной плазме стандартного расстояния по фильтру [1]. Полученные результаты (в секундах) считали показателем, характеризующим деформируемость эритроцитов в плазме крови и деформируемость отмытых эритроцитов. Адреналин-активированную агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии определяли по методу Born [2]. Адгезию лейкоцитов исследовали как один из показателей их активации. Для этого натощак из локтевой вены брали 5 мл крови из локтевой вены. Кровь стабилизировали гепарином. Богатую лейкоцитами и тромбоцитами плазму получали при отстаивании в течение 1 часа. Измерение адгезии лейкоцитов проводили путем регистрации изменения коэффициента пропускания лейкоцитарной суспензии после 40 минутной инкубации их с волокнистым субстратом *in vitro* с помощью агрегометра «Солар».

Повышение агрегации ЛТС и деформируемости эритроцитов регистрировали при повышении показателей более 20 % от исходного уровня.

Материал обработан с помощью базы данных MS Excel и пакета статистических программ Statistica 8.0. Связь показателей оценивали с помощью коэффициента гамма-корреляции (r).

Результаты. Определено, что повышения агрегации ЛТС отмечены у 32 % пациентов с артериальной гипертензией II степени. У 35,3 % - достоверных изменений аЛТС, а у 50,6 % - ДЭ не отмечено. У 48,3 % отмечено повышение агрегации ЛТС, 34,7 % - снижение ДЕ. Причем у значительного числа определенную причину этого выделить не удалось (таблица), а в остальных случаях им предшествовало возникновение сопутствующих острых или обострения хронических заболеваний.

Таблица – Число пациентов с патологическими изменениями ДЭ и аЛТС в процессе длительного наблюдения у пациентов с артериальной гипертензией II степени

Факторы	ДЭ	аЛТС
Изменений показателей нет	182 (50,6 %)	127 (35,3 %)
Пневмонии	31	38
Обострения ХОБЛ	24	27
Обострения хронического пиелонефрита	8	8
ОРВИ, грипп	41	31
Язвенная болезнь желудка, 12 п. кишки.	11	11
Факторы не установлены	53 (14,7 %)	59 (16,4 %)
Суммарно с изменениями	125 (34,7 %)	174 (48,3 %)

Средняя длительность повышения агрегации ЛТС составила $3,4 \pm 0,7$ месяца, снижения деформируемости эритроцитов – $3,1 \pm 0,5$ месяца.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с повышением агрегации ЛТС и снижением ДЭ ассоциированы возникновение пневмоний, обострения хронического бронхита, пиелонефрита, язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки. Эти данные позволяют обосновать новый подход к профилактике нарушений агрегационных свойств клеточных элементов крови. Судя по полученным данным при возникновении перечисленных выше обострений хронических заболеваний, а также пневмоний, рационально модифицировать терапию, способствующую снижению агрегации клеточных элементов крови, а также применить средства, улучшающие деформируемость эритроцитов. Сроки такой терапии могли бы быть – 3 месяца.

Заключение. Разработан метод мониторингирования агрегации ЛТС и ДЭ у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Определено, что у 35,4 % пациентов изменения агрегации ЛТС и у 50,6 % ДЭ стабильны.

У 48,3 % пациентов с артериальной гипертензией II степени отмечалось повышение агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и у 34,7 % - снижение деформируемости эритроцитов.

Повышение агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и снижение деформируемости эритроцитов отмечается при возникновении пневмоний, обострении хронических бронхитов, ОРВИ, обострении хронического пиелонефрита, язвенной болезни желудка или 12 перстной кишки.

Установить возможные причины повышения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии не удалось у 14,7 %, а деформируемости эритроцитов - у 16,4 % пациентов с артериальной гипертензией II степени.

Литература

1. Born G.V.R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. – 1962. – V. 194. – P. 927–929.
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – № 25. – P. 1105–1187.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension / J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 151–183.
4. Козловский, В.И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов (Методические рекомендации. Дата утверждения 17.02.1997 г) / В.И. Козловский, Е.С. Атрощенко, И.В. Петухов. – Витебск. – 1997. – 15 с.
5. Патент № 5348 от 31.03.2003 г. Устройство для определения деформируемости эритроцитов / Козловский В.И., Петухов И.В., Коршикова И.Н. Приоритет от 3.06.1999 г.

КАКИЕ ФАКТОРЫ АССОЦИИРОВАНЫ С ЧИСЛОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В КРОВИ? ФОКУС НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

*Козловский В.И., Дубчинская Н.Л., Детковская И.Н., Соболев С.М., Акуленок А.В.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ВГЦП, Витебский областной роддом, г. Витебск*

Актуальность. Повреждение эндотелия – один из наиболее значимых факторов, ассоциированных как с возникновением целого ряда патологических состояний, так и с их прогрессированием и формированием осложнений. Одним из наиболее распространенных патологических состояний является артериальная гипертензия. Развитие дисфункции эндотелия, повреждение его, не только способствует формированию стойкого повышения артериального давления, но и развитию острого тромбоза артерий различных сосудистых зон [1, 2].

Как известно, повреждение эндотелия обусловлено рядом факторов или даже одновременным воздействием их. Однако острые повышения артериального давления являются общепризнанными наиболее значимыми причинами увеличения числа десквамированных эндотелиальных клеток в сосудистом русле.

В связи с этим рационально уточнить, какого рода повышения артериального давления наиболее ассоциированы с повреждением эндотелия.

Четкое представление о риске возникновения поражений эндотелия может позволить не только изменить схему обследования пациента, но и более рано обеспечить применение эффективных методов лечения.

Цель исследования. Выявление особенностей изменений артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированных с повышением уровня в крови десквамированных эндотелиальных клеток.

Материал и методы исследования. Обследован 137 пациентов с АГ I-III степени, 66 (48,2%) мужчин и 71 (51,8%) женщина. Средний возраст $55 \pm 9,2$ лет. В контрольную группу включено 53 здоровых человека, 27 (50,9%) мужчин и 26 (49,1%) женщин. Средний возраст 53 ± 8 лет.

Измерение артериального давления проводили 7 раз в сутки: в 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 23 часа. Регистрировали: средний уровень АД, изменения АД в течение суток.

Средняя продолжительность стационарного лечения составляла 10 ± 3 дня. Проводимая терапия включала: ингибиторы АПФ – эналаприл, лизинаприл, каптоприл (94,4% всех пациентов), β -блокаторы – анаприлин, атенолол, метопролол (54,9%), антагонисты кальция – нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин (28%), мочегонные – гипотиазид, верошпирон (93%).

Исследования проводились при поступлении в стационар по поводу острого повышения артериального давления и, через 8-12 дней, в конце стационарного лечения.

Число ЦЭК и их содержание в составе скоплений определяли по методу Hladovec J. (1978) [3].

Полученные данные обрабатывались с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica 8.0.

Результаты. Уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в контрольной группе составляли соответственно 125 ± 6 и 81 ± 5 мм.рт.ст. Приём гипотензивных препаратов у пациентов с АГ сопровождался снижением САД с 174 ± 22 до 133 ± 11 мм.рт.ст. ($p < 0,05$) и ДАД с 98 ± 16 до 83 ± 6 мм.рт.ст. ($p < 0,05$).

Таблица 1 - Число ЦЭК у здоровых и пациентов с артериальной гипертензией

Показатель	Здоровые (n=53)	При поступлении	В конце стационарного лечения
Общее число ЦЭК в 100 мкл	59 ± 3	155 ± 32	134 ± 32

Целевое АД менее 140/90 мм.рт.ст. достигнуто у 115 (83,9%) пациентов. В конце стационарного лечения достоверных отличий по уровню АД между группами не выявлено ($p > 0,05$).

С помощью пошагового регрессионного анализа определили, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с повышением уровня ЦЭК в крови являются повышение уровня систолического АД более 170 мм рт. ст., диастолического – более 110 мм рт. ст., а также при отсутствии снижения САД менее 130 мм рт.ст. или диастолического АД менее 85 мм рт. ст.

Таблица 2 – Уровни ЦЭК при различных уровнях артериального давления (M $\pm$ SD)

Показатели АД	К-во ЦЭК в 100 мкл
Показатели при кризе	
САД > 170 мм рт.ст.	$163,4 \pm 38^*$
САД < 170 мм рт.ст.	$144,2 \pm 32^*$
ДАД > 110 мм рт.ст.	$168,2 \pm 34^{**}$
ДАД < 110 мм рт.ст.	$141,4 \pm 21^{**}$
Показатели при достижении «целевого» АД	
САД = 135-140 мм рт.ст.	$146,2 \pm 27^{***}$
САД < 135 мм рт.ст.	$107,2 \pm 22^{***}$
ДАД = 85-90 мм рт.ст.	$144,5 \pm 25^{****}$
ДАД < 85 мм рт.ст.	$106,3 \pm 26^{****}$

Примечание: * - достоверные отличия в подгруппах, обозначенных числом знаков.

Обсуждение. Полученные данные позволяют клиницисту выделить те группы пациентов с артериальной гипертензией, у которых следует ожидать значительных повреждений эндотелия и модифицировать лечебную тактику по предупреждению возможных осложнений.

Заключение:

1. У пациентов с артериальной гипертензией повышение систолического артериального давления, более 170 мм рт. ст. и диастолического – более 110 мм рт. ст. ассоциировано с достоверным повышением циркулирующих эндотелиальных клеток в крови в период гипертензивного криза.

2. При достижении «целевого» уровня артериального давления достоверное повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в крови отмечается при сохраняющемся диастолическом уровне АД в пределах 85-90 мм рт. ст. и систолического – в пределах 135-140 мм рт. ст. снижений систолического уровня артериального давления менее 130 мм рт. ст., а также отсутствии снижений диастолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. в 23 часа и 6 часов утра.

Литература

1. Козловский, В.И. Повреждение эндотелия как фактор, ведущий к активации лейкоцитов и тромбоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.И. Козловский, А.В. Акулёнок // Вестник фармации. – 2005. – № 2. – С.82-89.
2. Hernandez, R. Platelet aggregation in arterial hypertension / Hernandez R., Carvajal A.R., Armas-de-Hernandez M.J. et al. // Invest. Clin. – 1997. – Vol. 38 (Suppl. 2). – P. 41–46.
3. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27. – № 2. – P. 140–144.

РАЗДЕЛ III

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Балашенко Н.С., Подпалов В.П.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Факты, определяющие сегодняшнее представление об артериальной гипертензии (АГ), свидетельствуют о связи структурно-функциональной перестройки сосудов с повышенным артериальным давлением (АД) [1, 2]. Действительно, вскоре после выхода работы R. Bright [3], в которой были описаны изменения пульса как результат структурно-морфологической перестройки стенок артериальных сосудов при АГ, в 1868 году G. Johnson [4] обнаружил заметное утолщение стенок артерий и вен при повышении АД, а затем эти данные были подтверждены в 1874 году F. Mohamed [5]. Начиная с 90-х годов в качестве объекта исследования в научной литературе все чаще и чаще стали называться кровеносные сосуды.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является неизменным атрибутом артериальной гипертензии (АГ), являясь, с одной стороны, осложнением, с другой – фактором ее прогрессирования. [6].

В настоящее время предложены надежные, хорошо апробированные и доступные в клинической практике сосудистые критерии стратификации риска при АГ [7]. Это, прежде всего, признаки атеросклероза – толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) стенки сонной артерии, а также характеристики сосудистой жесткости [7–9].

Целью данной работы было изучить особенности сосудистого ремоделирования у пациентов с АГ I степени.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 164 человека (94 женщины и 70 мужчин), не имеющих клинических признаков атеросклероза. Степень АГ и группа риска пациентов определялись при клиническом обследовании пациента на приеме у врача согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999 г.). По уровню клинического АД все обследуемые были разделены на 2 группы. Первую группу контроля составили 82 практически здоровых пациента (средний возраст – $48,7 \pm 0,96$ года), вторую группу – 82 пациентов страдающих АГ I степени (средний возраст – $52,2 \pm 0,9$ года, $p < 0,01$).

Всем обследуемым провели стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, офисное

измерение АД и ЧСС, регистрацию ЭКГ, оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов предплечья методом импедансной веноокклюзионной плетизмографии с проведением пробы на реактивную гиперемию, исследование жесткости артерий эластического типа с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидо-фemorальном отрезке реографическим методом, ультразвуковое исследование сонных артерий и экстракраниальных участков ее ветвей на аппарате экспертного класса Vivid7pro (GE, США) с определением максимального и минимального значения толщины комплекса «интима-медиа» и оценкой наличия атеросклеротической бляшки и ее суммарной площади на всех визуализируемых отрезках.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 19.0.

Результаты исследования. В результате проведенных исследований было выявлено, что у пациентов с АГ I степени достоверно чаще встречались по сравнению с группой контроля утолщение ТИМ $>0,9$ мм ($p<0,01$), наличие атеросклеротических бляшек в экстракраниальных участках сонных артерий и их ветвей ($p<0,05$), снижение эластичности артерий на каротидо-фemorальном отрезке ($p<0,001$).

У пациентов с АГ I степени достоверно выше, чем в контрольной группе была жесткость артерий на каротидо-фemorальном отрезке ($11,8\pm0,38$ м/с против $9,7\pm0,2$ м/с, $p<0,001$), ТИМmin ($0,84\pm0,02$ мм против $0,79\pm0,02$ мм, $p<0,05$). Показатели ЭЗВД у пациентов с АГ I степень имели более низкие значения ($19,97\pm1,52\%$ против $26,8\pm2,3\%$, $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая корреляционная зависимость между наличием АГ I степени и утолщением ТИМ $>0,9$ мм ($r=0,2$, $p<0,01$), повышенной жесткостью артерий на каротидо-фemorальном отрезке ($r=0,3$, $p<0,001$), наличием атеросклеротической бляшки в каротидном бассейне ($r=0,2$, $p<0,05$).

Выводы:

1. У пациентов с АГ I степени достоверно чаще происходит ремоделирование сосудистого русла в виде повышения жесткости артерий эластического типа, утолщения ТИМ сонных артерий и экстракраниальных участков ее ветвей, наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

2. Пациенты с АГ I степени имеют более высокие показатели жесткости артерий эластического типа, ТИМ в каротидном бассейне, и более низкие показатели функции эндотелия.

Литература

1. Поливода, С.Н. Изменение эластических свойств артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью / С.Н. Поливода [и др.] // Врачебное дело. – 2001. – № 1. – С. 139–140.

2. Черепок, А.А. Изменение биомеханических сил стенки артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью / А.А. Черепок // Украинський медичний альманах. – 2002. – Том 5, № 4. – С. 144–148.
3. Bright, R. Selected reports of medical cases / R. Bright. – London: Longmans, 1827.
4. O'Rourke, M.F. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension / M.F. O'Rourke // Hypertension. – 1990. – Vol. 15. – P. 339–347.
5. Mahomed, F. The aetiology of Bright's disease and the prealbuminuric stage / F. Mahomed // Med. Chir. Trans. – 1874. – Vol. 57. – P. 197–228.
6. Levy B.I., Safar M.E. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy / B.I. Levy, M.E. Safar // Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl. – 1992. – Vol. 19. – P. 33–37.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.
8. Протасов, К.В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии / К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, О.В. Федоришина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Том 17. – № 5. – С. 448–453.
9. Пульсовое давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией / А.А. Дзизинский [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 27–30.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАК МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Журова О.Н., * Подпалов В.П., * Солодков А.П.**, Деев А.Д.***

* Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск

** Витебский государственный университет имени П.М. Машерова, г. Витебск

*** ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росмедтехнологии», г. Москва

Одним из механизмов становления артериальной гипертензией (АГ) является развитие дисфункции эндотелия (ДЭ). Она приводит к реализации множества эффектов проявляющихся изменением реактивного тонуса сосудов, структурно-функциональной перестройкой сосудистого русла на уровне микроциркуляции, изменением структуры сосудистой стенки в сторону ее гипертрофии и ремоделирования [1]. Наиболее доступным морфологическим маркером повреждения эндотелия являются циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), которые могут использоваться как показатель нарушения целостности эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях [2].

Целью работы явилось установление взаимосвязи состояния функции эндотелия с показателем целостности эндотелиального монослоя у пациентов с повышенным артериальным давлением (АД).

Материалы и метод: Исследование было проведено на 104 мужчинах. По уровню клинического АД они были разделены на 3 группы. Первую группу контроля составили 26 здоровых лиц (средний возраст – $44,7 \pm 0,37$ лет), вторую группу – 45 пациентов с АГ I степени (средний возраст – $46,8 \pm 0,21$ лет, $p_1 > 0,05$), третью группу – 33 пациента с АГ II степени (средний возраст – $53,5 \pm 0,2$ лет, $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Степень АГ и группа риска пациентов определялись при клиническом обследовании пациента и 2-х разовом измерении клинического АД в дни обследования. Суточное мониторирование АД выполнялось с помощью аппарата «ТМ2421» (Япония). Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD» (Россия).

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) исследовали методом веноокклюзионной плетизмографии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией. Критерием отнесение пациента в группу с ДЭ был прирост пульсового кровотока менее 16%.

Группы пациентов АГ I и II степени в зависимости от нарушения ЭЗВД сосудов предплечья были разделены на группы с сохраненной функцией эндотелия (АГ без ДЭ) и нарушением функции эндотелия (АГ с ДЭ). По результатам веноокклюзионной плетизмографии в группе контроля нарушения ЭЗВД выявлено не было, в группе АГ I степени определено у 17, а в группе АГ II степени – у 19 пациентов.

Степень повреждения эндотелия оценивали по морфологическому критерию – количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови. Определение ЦЭК в плазме крови проводилось по модифицированному методу J. Hladovec.

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0, SPSS 10 и SAS 6.2.

Результаты и их обсуждение: Установлено достоверное повышение числа ЦЭК у пациентов АГ I и II степени. Так, количество ЦЭК в группе практически здоровых лиц составило $27,2 \pm 0,2$ кл/100мкл, в группе пациентов АГ I степени – $34,3 \pm 0,3$ кл/100мкл ($p < 0,05$), а в группе пациентов АГ II степени – $50,3 \pm 0,3$ кл/100мкл ($p < 0,01$). Группы пациентов АГ I и II степени также достоверно различались между собой по количеству ЦЭК ($p < 0,05$).

В тоже время, группы АГ I степени с ДЭ и без ДЭ не имели различий по количеству ЦЭК ($35,8 \pm 0,7$ кл/100мкл и $32,9 \pm 0,4$ кл/100мкл, $p > 0,05$ соответственно), также как и группы АГ II степени с ДЭ и без ДЭ ($51,6 \pm 0,4$ кл/100мкл и $50,1 \pm 0,7$ кл/100мкл, $p > 0,05$ соответственно).

Выявлены положительные корреляционные связи количества ЦЭК с уровнем среднесуточных показателей САД_{сутки} ($r=0,65$, $p < 0,0001$), ДАД_{сутки}

($r=0,69$, $p<0,0001$), $АД_{ср}$ ($r=0,65$, $p<0,0001$), нормированными индексами площади САД ($r=0,59$, $p<0,0001$) и ДАД ($r=0,57$, $p<0,0001$) и только слабая обратной корреляционной связи количества ЦЭК с нарушением ЭЗВД ($r=0,28$, $p<0,03$) у пациентов АГ.

При изучении связи нарушения ЭЗВД с количеством ЦЭК выявлена значимая связь ($df=2$; χ^2 Вальда= $17,1$; $p<0,001$). При этом ОШ составило $1,049$ (95% ДИ $1,027 \div 1,10$). Шанс наличия нарушения ЭЗВД у пациентов третьей терции ЦЭК в $6,08$ (95% ДИ $1,88 \div 25,85$) раза выше, чем в первой терции.

Повышение количества ЦЭК в периферической крови было выявлено в целом ряде исследований [3,4].

Эндотелиальные клетки в организме постоянно находятся под воздействием внутрисосудистого давления, «напряжения сдвига» и биологически активных веществ. «Напряжение сдвига» модулирует функцию эндотелиальных клеток, приводя к активации циклооксигеназы и эндотелиальной NO-синтазы с последовательным высвобождением NO и простагличина. При длительном повышении АД эндотелиальные клетки адаптируются к хроническому действию «напряжения сдвига» структурной перестройкой, что приводит к снижению механочувствительности эндотелия и снижению высвобождения NO, обладающего ангиопротективными свойствами. Повышение внутрисосудистого гидростатического давления и вязкости крови приводит к потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной и гибели клеток [5].

Полученные результаты четко указывают на связь количества ЦЭК и параметров гемодинамики, прежде всего уровня АД, вместе с тем выявляется и взаимосвязь количества ЦЭК с наличием ДЭ, что можно объяснить по-видимому взаимосвязью ДЭ с гемодинамическими параметрами [6].

Таким образом, повышение АД играет ключевую роль в развитии ДЭ и увеличении количества ЦЭК, а увеличение ЦЭК наряду с веноокклюзионной плетизмографией может быть маркером ДЭ.

Выводы:

1. У пациентов с АГ повышается количество ЦЭК в плазме крови, что свидетельствует о нарушении целостности эндотелиального монослоя сосудов, при этом количество ЦЭК коррелирует с уровнем повышения АД.
2. Выявлена взаимосвязь количества ЦЭК и наличия нарушения ЭЗВД.
3. Количество ЦЭК в плазме крови может рассматриваться как маркер повреждения эндотелия у пациентов с АГ.

Литература

1. Taddei S. The pivotal role of endothelium in hypertension. / S. Taddei, A. Virdis, I. Chiadoni et al // *Medicographia*. Issue 59. – 1999. – Vol. 21(1). – P. 22–9.
2. Атипичные циркулирующие эндотелиальные клетки – предикторы инфаркта миокарда. – Режим доступа: <http://www.medicinform.net/>.

3. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Шляхто Е.В. [и др.] //Международ. Невролог. Журнал. – 2002. – № 3. – С. 9–13.
4. Inagami, T. Endothelium as an endocrine organ / Inagami T., Naruse M., Hoover R. // Annu. Rev. Physiol. – 1995. –Vol. 57. – P. 171–189.
5. Биологические мембраны. Методы: пер. с англ. / под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. – М.: Мир, 1990. – 424с., Готто, А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Готто // РМЖ. – 2006. – № 3. – С. 14–18.
6. Журова, О.Н. Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией / О.Н. Журова // Вести. Витебского гос. мед. университета. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 37–50.

ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Подпалов В.П., * Солодков А.П. **, Деев А.Д., *** Журова О.Н.*

* Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск

** Витебский государственный университет имени П.М. Машерова, г. Витебск

*** ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росмедтехнологии», г. Москва

Высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) вывела ее на одно из первых мест по распространенности среди населения. Уже доказана и не вызывает сомнения связь раннего развития атеросклероза с повышенным уровнем артериального давления (АД), чему способствует наличие дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных АГ.

Целью работы было выявление значимых факторов, влияющих на состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), у лиц с АГ.

Материалы и метод: Исследование было проведено на 104 мужчинах, не имеющих клинических признаков атеросклероза. Степень АГ и группа риска пациентов определялись при клиническом обследовании пациента согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999 г.). По уровню клинического АД все обследуемые были разделены на 3 группы. Первую группу контроля составили 26 практически здоровых лиц (средний возраст - $44,7 \pm 0,37$ года), вторую группу – 45 пациентов страдающих АГ I степени (средний возраст – $46,8 \pm 0,21$ года, $p_1 > 0,05$), третью группу – 33 пациента с АГ II степени (средний возраст – $51,5 \pm 0,23$ года, $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Всем обследуемым проводилось стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, офисное измерение АД и ЧСС, регистрация ЭКГ, суточное мониторирование АД, суточное мониторирование сердечного ритма. Оценка эндотелий-

зависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов предплечья выполнялась методом импедансной веноокклюзионной плетизмографии с проведением пробы на реактивную гиперемии. Содержание суммарной концентрации нитратов и нитритов в периферической крови анализировалось модифицированным фотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови проводилось по модифицированному методу J. Hladovec.

Все обследуемые были разделены на группы с нарушенной ЭЗВД (наличие признака) и сохраненной ЭЗВД (отсутствие признака). С использованием коэффициента сопряженности проанализирована связь среднесуточных параметров АД, вариабельности ритма сердца (ВРС), количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), суммарной концентрации нитратов и нитритов в плазме крови с результатами пробы на реактивную гиперемии. Для параметров, имеющих наибольшую сопряженность с нарушением ЭЗВД, был рассчитан показатель, количественно оценивающий шанс наличия нарушения ЭЗВД – отношение шансов (ОШ) [1].

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0, SPSS 10.0 и SAS 6.2.

Результаты исследования: В результате проведенного исследования не выявлено достоверной связи нарушения ЭЗВД у пациентов с АГ I и II степени с возрастом ($df=1$; χ^2 Вальда=2,1; $p>0,05$) и индексом массы тела ($df=2$; χ^2 Вальда=1,29; $p>0,05$), что можно объяснить, по-видимому, относительно узким возрастным диапазоном обследуемых (35-55 лет) и небольшим объемом выборки. Вместе с тем в дальнейших расчетах поправка на возраст проводилась. Вследствие того, что в исследуемых группах процент куривших лиц был незначительным и достоверно не различался между группами, выявить связь нарушения ЭЗВД с курением не удалось ($df=2$; χ^2 Вальда=0,05; $p>0,05$).

Наиболее значимыми среднесуточными параметрами АД, связанными с нарушением ЭЗВД у пациентов с АГ I и II степени, по данным однофакторного влияния, явились: САД_{сутки} ($df=2$; χ^2 Вальда=11,8; $p<0,001$), ДАД_{сутки} ($df=2$; χ^2 Вальда=11,9; $p<0,005$), АД_{ср} ($df=2$; χ^2 Вальда=14,7; $p<0,001$), НИПСАД ($df=2$; χ^2 Вальда=21,05; $p<0,0001$), НИПДАД ($df=2$; χ^2 Вальда=17,5; $p<0,0005$) и СНССАД ($df=2$; χ^2 Вальда=6,5; $p<0,05$). Значимой связи нарушения ЭЗВД со СНСДАД ($df=2$; χ^2 Вальда=3,8; $p>0,05$) выявлено не было.

ОШ больше единицы имели 5 показателей, характеризующих показатели среднесуточного АД (САД_{сутки}, ДАД_{сутки}, АД_{ср}, НИПСАД, НИПДАД). При этом 95-% доверительные интервалы ДИ не пересекали значение единицы, поэтому все они могут рассматриваться как факторы, достоверно связанные с нарушением ЭЗВД. Повышение АД значимо уве-

личивало шанс наличия нарушения ЭЗВД у пациентов с АГ I и II степени (САД_{сутки}, ОШ – 1,067 (95-% ДИ 1,028 ÷ 1,107); ДАД_{сутки}, ОШ – 1,101 (95-% ДИ 1,044 ÷ 1,160); АД_{ср}, ОШ – 1,09 (95-% ДИ 1,047 ÷ 1,153); НИПСАД, ОШ – 1,114 (95-% ДИ 1,052 ÷ 1,18); НИПДАД, ОШ – 1,167 (95-% ДИ 1,073 ÷ 1,269)).

Также выявлена значимая связь нарушения ЭЗВД со СНССАД (df=2; χ^2 Вальда=4,63; p<0,05) и ЧСС (df=2; χ^2 Вальда=6,82; p<0,05). ОШ составило соответственно 0,92 (95-% ДИ 0,849÷0,992) и 1,06 (95-% ДИ 1,01÷1,12).

При изучении связи нарушения ЭЗВД у пациентов с АГ I и II степени с параметрами ВРС за 5-минутный ночной интервал значимые связи были выявлены с параметрами, представленными в таблице 1.

Таблица 1 – Отношение шансов наличия нарушения ЭЗВД у лиц с АГ I и II степени с частотными параметрами ВРС за 5-минутный ночной интервал с поправкой на возраст

Параметры ВРС	χ^2 Вальда	Р	ОШ	95-% ДИ	
				Нижний	Верхний
LF/HF, у.е	2,8	p<0,10	1,290	0,962	1,051
TotP, мс ²	4,0	p<0,05	1,000	0,999	1,000
LF, мс ²	4,1	p<0,05	0,999	0,998	1,000
LF _{norm} , у.е.	4,4	p<0,05	1,003	1,002	1,072
HF, мс ²	4,2	p<0,05	0,999	0,997	1,000
% VLF	9,2	p<0,05	1,062	1,022	1,105
%HF	9,4	p<0,05	0,999	0,998	1,000

При изучении связи нарушения ЭЗВД с количеством ЦЭК выявлена значимая связь (df=2; χ^2 Вальда=17,1; p<0,001). При этом ОШ составило 1,049 (95-% ДИ 1,027÷1,10).

Не было выявлено связи нарушения ЭЗВД с суммарной концентрацией нитратов и нитритов (df=2; χ^2 Вальда=0,32; p>0,05).

Наличие высокой связи нарушения ЭЗВД с суточными параметрами АД указывает на значимое повреждающее действие повышенного АД на эндотелий [2]. Это, возможно, объясняется усилением влияния на него «напряжения сдвига», что приводит к чрезмерной стимуляции эндотелия, вызывая на начальных этапах повышенное высвобождение эндотелиальных факторов, а затем истощение и гибель эндотелия [3]. Обнаруженная нами связь нарушения ЭЗВД с параметрами АД выявлена и в других работах [4]. Доказано, что недостаточное снижение АД в ночные часы у пациентов, страдающих АГ, сочетается со снижением циркадной ритмичности мощности спектра низких частот, что сопровождается увеличением выброса катехоламинов, оказывающих повреждающее действие на органы-мишени, в том числе и эндотелий [5].

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) вносит существенный вклад в формирование ДЭ и АГ. Однако их взаимосвязь недостаточно ясна и требует уточнения. Выявление связи параметров ВРС с нарушением ЭЗВД указывает, что развитие дисбаланса ВНС также имеет значение в патогенезе ДЭ. В нашем исследовании

он проявляется развитием гиперсимпатикотонии, повышением активности гуморально-метаболического механизма регуляции и резким снижением активности парасимпатического отдела ВНС [6].

Известно, что количество ЦЭК имеют положительную корреляцию с другими показателями, характеризующими ДЭ, а нарастание значений данного показателя свидетельствует об увеличении степени выраженности дисфункции эндотелия [7]. Проведенный логистический регрессионный анализ выявил достоверную связь количества ЦЭК с нарушением ЭЗВД. Вероятно, это отражает процессы активации апоптоза, связанного с повреждением эндотелия при развитии нарушения ЭЗВД.

Выводы:

1. Повышение среднесуточных САД, ДАД, среднего АД, нормированного индекса площади САД, нормированного индекса площади ДАД, ЧСС, уменьшение степени ночного снижения САД, изменение показателей ВРС (LF/HF , $LF_{\text{норм}}$, $\% LF$, $\% HF$, TotP, LF, HF, оцененных за 5-минутный ночной интервал), характеризующих активность симпатического отдела ВНС и гуморально-метаболические влияния на сердечный ритм, а также увеличение количества ЦЭК являются независимыми факторами, увеличивающими шанс наличия нарушения эндотелийзависимой вазодилатации.

2. Шансы наличия нарушения ЭЗВД у лиц с АГ I и II степени, возрастают с повышением среднесуточных уровней САД, ДАД, среднего АД, нормированного индекса площади САД, нормированного индекса площади ДАД, количества ЦЭК от 1 терцили к 3.

Литература

1. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
2. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови/ Н.Н. Петрищев [и др.] // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
3. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. / H.S. Bassiouny [et al.] // J. Vasc. Surg. – 1989. – Vol. 19. – P. 426–434.
4. Paniagua, O.A. Transient hypertension directly impairs endothelium-dependent vasodilation of the human microvasculature / O.A. Paniagua // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 941–944.
5. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension / G. Parati [et al.] // J. Hypertens. – 1987. – Vol. 5. – P. 93–98.
6. Журова О.Н. Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией / О.Н. Журова // Вести. Витебского гос. мед. университета. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 37–50.
7. Кочинна, М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочинна, Д.А. Затеищikov, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ, КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Глуткина Н.В., Пырочкин В.М.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Метаболический синдром (МС) обуславливает формирование целого каскада обменных и регуляторных нарушений, которые прямо или опосредованно влияют на систему гемостаза, реологические свойства крови и, в частности, механизмы транспорта его кислорода. Сочетание атеросклеротического процесса с гипергликемией и инсулинорезистентностью сопровождается более выраженным нарушением функционального состояния микроциркуляторного русла по сравнению с пациентами без сахарного диабета (СД) 2-го типа за счет снижения резерва вазодилатации микрососудов и нарушения кровотока периферических тканей.

Целью данной работы являлось оценить вазомоторную функцию эндотелия и механизмы транспорта кислорода кровью у пациентов с инфарктом миокарда и артериальной гипертензией II степени, риском 4, сердечной недостаточностью, функциональным классом (ФК) I-II (NYHA) в сочетании с МС при включении в комплексное лечение небиволола и симвастатина.

Материалы и методы исследований. Для исследования были отобраны 2 группы пациентов: первая – 15 соматически здоровых лиц (5 женщин, 10 мужчин), средний возраст 53,0 (50,0; 59,0) лет, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ишемической болезни сердца, диагностические критерии МС. Вторая группа обследуемых включала в себя 25 пациентов женского и мужского пола (7 женщин и 18 мужчины), средний возраст 58,0 (50,0; 61,0) лет, перенесших Q-инфаркт миокарда в сочетании с артериальной гипертензией 2-й степени риском 4 (по классификации ВОЗ), сердечной недостаточностью ФК 1-2-ой степени (NYHA) и МС, которые получали стандартную терапию (β-блокаторы небиволол, симвастатин, антиагреганты аспирин, ингибитор АПФ лизиноприл). Для выявления МС использовались диагностические критерии, предложенные в 2005 году Международной диабетической федерацией (абдоминальное ожирение, повышение уровня триглицеролов > 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин < 1,0 ммоль/л, у женщин < 1,3 ммоль/л, повышение артериального давления > 130/85 мм рт.ст., уровня глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа).

Эндотелий-зависимая реакция плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией оценивалась методом реоимпедансографии с помощью «Импекард-М». Продукцию монооксида азота (NO) определяли по

суммарному содержанию нитрат/нитритов в плазме крови спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Параметры pO_2 , pCO_2 , pH, содержание метгемоглобина и степень насыщения крови кислородом (SO_2) в исследуемых пробах крови определялись с помощью микрогазоанализатора «Synthesis-15» фирмы «Instrumentation Laboratory». Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), определяемого спектрофотометрическим методом при температуре 37 °C, pH=7,4 и $pCO_2=40$ мм рт.ст. ($p50_{\text{станд}}$).

Результаты и их обсуждение. При определении функционального состояния эндотелия плечевой артерии установлено, что на 60-е сутки у пациентов в постинфарктный период в сочетании с МС при проведении пробы с реактивной гиперемией на 1-й минуте после окклюзии величина скорости кровенаполнения увеличилась до 5,17 (-2,5; 8,3)% ($p<0,05$) при его значении -3,86 (-5,64; 1,5)% на 25-е сутки, что отражает улучшение вазомоторной функции эндотелия. Однако данный показатель был значительно меньше, чем у здоровых лиц (22,4 (19,8; 25,8)%, $p<0,05$). Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови у данных пациентов на 60-е сутки возросла до 15,7 (14,38; 17,63) мкмоль/л ($p<0,001$) при 11,95 (10,79; 12,71) мкмоль/л на 25-е сутки.

Состояние механизмов транспорта кислорода кровью у пациентов с ИМ в сочетании с МС характеризовалось снижением ряда показателей в сравнении со здоровыми лицами. К концу 60-х суток pO_2 и степень насыщения крови кислородом увеличились с 35,0 (31,0; 38,0) до 38,0 (37,0; 38,0) мм рт.ст. ($p=0,002$) и с 57,8 (50,0; 59,8) до 62,0 (61,8; 62,7) % ($p = 0,001$), соответственно. Как видим, у пациентов с ИМ в сочетании с МС к концу 60-х суток от начала данного заболевания проявления гипоксии уменьшаются. У данных пациентов не обнаружено различий в значениях $p50$ как при реальных, так и при стандартных значениях. Однако при выделении подгрупп среди исследуемых пациентов по критерию наличия СД 2-го типа выявляется определенная разница по данным параметрам.

Так, $p50$ при реальных условиях у исследуемых пациентов с ИМ в сочетании с МС без СД 2-го типа к концу исследуемого периода составило 26,2 (23,6; 30,9) мм рт.ст. ($p<0,01$) при исходном значении 29,9 (28,9; 31,6) мм рт.ст., что отражает сдвиг КДО влево. Величина $p50$ при стандартных значениях также уменьшалась: данный показатель исходно был 30,8 (28,4; 32,5), а к концу 60-х суток снизился до 28,7 (26,1; 31,9) мм рт.ст. ($p<0,05$). Эти данные свидетельствуют об изменениях кислородсвязывающих свойств крови в результате проводимой терапии (с включением небиолола, симвастатина), реализуемых через вклад L-аргинин-NO системы, которые обеспечивают доставку требуемых количеств O_2 в ткани при восстановлении компенсаторных ресурсов кровотока.

У пациентов с ИМ в сочетании с МС и СД 2-го типа $p50$ при реальных условиях исходно и к концу исследуемого периода не различались. Величина $p50$ при стандартных значениях также существенно не изменялась в условиях проводимого лечения. Очевидно, в этом случае в условиях выраженной ДЭ при данной патологии кислородсвязывающие свойства крови, определяя поток кислорода в ткани, являются важным фактором компенсации кислородной недостаточности.

NO вовлечен как в нормальную регуляцию, так и во многие патофизиологические процессы, поэтому для функционирования регуляторных и защитных его функций необходимо ограничивать гиперпродукцию либо компенсировать его дефицит в организме. Дефект синтеза NO в эндотелиальных клетках приводит к утрате адекватной регуляции сосудистого тонуса, обуславливая снижение кислородного обеспечения у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения, ФК II. Как свидетельствуют результаты проведенных нами исследований, у пациентов с ИМ наблюдается к концу 60-х суток уменьшение проявлений ДЭ по сравнению с 25-ми сутками. Восстановление NO-образующей функции эндотелия, судя по улучшению показателей его вазомоторной функции и росту уровня нитрат/нитритов, отражает адекватность проводимой терапии, направленной на коррекцию ДЭ через непосредственное воздействие на L-аргинин-NO систему. NO может быть дополнительным эффективным механизмом регуляции и кислородсвязывающих свойств крови.

Выявлены изменения ряда показателей кислородтранспортной функции крови (pO_2 , SO_2 , $p50$ и другие) у пациентов в постинфарктный период, которые свидетельствуют о нарушениях кислородного обеспечения организма, обусловленных изменениями в миокарде ишемического характера и связанных с дисбалансом между резко возросшими потребностями в кислороде и субстратах метаболизма гипертрофированных кардиомиоцитов и сниженным уровнем кровоснабжения. Отмечаемые сбои со стороны механизмов транспорта кислорода кровью связаны с состоянием L-аргинин-NO системы и, в частности, NO-синтазой эндотелиального типа. В развитии данной патологии играет немаловажную роль сложный мультифакторный механизм, включающий избыточный вес, АГ, инсулинорезистентность, СД, гиперлептинемия и другое, что в совокупности приводит к развитию ДЭ, изменению синтеза NO и его производных, внутриэритроцитарных механизмов регуляции кислородсвязывающих свойств крови, определяя развитие гипоксии, окислительного стресса, и в конечном итоге, течение постинфарктного периода.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МЕСТО МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ

Дешко М.С., * Снежицкий В.А., * Дольник И.А., ** Мадекина Г.А., ** Панасюк О.В.*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

**Гродненский областной клинический кардиологический центр, г. Гродно

Введение. Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно растет[1]. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих причин развития ФП [1].ФП, в свою очередь, ведет к развитию сердечной недостаточности (ХСН), при этом среди пациентов с аритмией преобладают лица с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), однако прогноз в данной группе пациентов не отличается значительно по сравнению с пациентами с систолической дисфункцией ЛЖ [2]. Как АГ, так и ФП и ХСН связаны с изменениями сосудистого русла, сопровождающимися повышением ригидности стенки артерий [3]. Роль мочевого кислоты (МК) в патогенезе, диагностике и стратификации риска при сердечно-сосудистых заболеваниях остается неопределенной. При повышении уровня МК активируются общие для них механизмы патогенеза: окислительный стресс, провоспалительные факторы, дисфункция эндотелия, ренин-ангиотензиновая система и т.д. [4].

Целью данного исследования было оценить связь сывороточного уровня МК с прогрессированием артериальной жесткости, а также декомпенсацией ХСН у пациентов с ФП и АГ.

Материалы и методы. Обследован 81 пациент (возраст 54 [50–60] лет, 60 [74,1%] мужчины) с АГ: I степень – 14 (17,3%), II степень – 57 (70,4%), III степень - 10 (12,3%). У 29 (35,8%) пациентов была выявлена пароксизмальная ФП, 15 (18,5%) – персистирующая, 37 (45,7%) – постоянная форма аритмии. У 16 (19,8%) пациентов ХСН соответствовала I функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, у 65 (80,2%) пациентов - сердечной недостаточности II ФК. У 49 (60,5%) пациентов имел место анамнез хронической ишемической болезни сердца. Пациенты с выраженной ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ, анамнезом инсульта, инфаркта миокарда, клапанной ФП, нарушением функции почек были исключены из исследования. Всем пациентам выполнен тест с 6-минутной ходьбой, измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), трансторакальная эхокардиография, определен сывороточный уровень МК колориметрическим методом, назначено лечение в соответствии со стратегией контроля ритма или частоты сердечных сокращений, антитромботическая антигипертензивная терапия.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха либо абсолютной и относительной частот. Сравнение групп выполняли с помощью теста Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Связь между СРПВ и МК оценивали посредством линейной регрессии, а ее прогностическое значение при помощи регрессионного анализа Кокса с расчётом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Пороговое прогностическое значение определяли с помощью ROC-анализа с последующим построением кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера и их сравнения лог-ранговым критерием.

Результаты и обсуждение. Уровень МК не различался как между пациентами с различными формами ФП, так и в зависимости от степени АГ (следует отметить, что тенденция к повышению при постоянной ФП и АГ III степени все же имела место), и соответствовал диапазону нормальных значений (5,34 [4,52-6,25] мг/дл для когорты обследованных пациентов в целом). В то же время СРПВ у пациентов с постоянной ФП СРПВ была значимо выше (10,7 [9,7-12,4] м/с), чем при пароксизмальной форме (9,5 [8,8-11,4] м/с, $p=0,018$). СРПВ у пациентов с персистирующей ФП составила 9,8 (8,9-10,7) м/с и не различалась по сравнению с другими формами. С увеличением степени АГ СРПВ однонаправленно повышалась: I ст. – 9,7 (8,7-10,5) м/с, II ст. – 10,2 (9,0-12,0) м/с и III ст. – 10,6 (9,8-12,0) м/с, однако различия не достигли уровня значимости.

При проведении регрессионного анализа нашли, что СРПВ ассоциирована с сывороточной концентрацией МК ($\beta=0,67$, $p=0,022$). Данная связь носила независимый характер (согласована по полу и возрасту пациентов, величине клубочковой фильтрации, приему ацетилсалициловой кислоты и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, т.е. факторам, которые могли бы повлиять на уровень урикемии).

При последующем динамическом наблюдении (в течение длительности наблюдения 10 месяцев) у 23 (20,7%) пациентов имело место ухудшение клинического течения заболевания (увеличения ФК ХСН). По результатам регрессионного анализа оказалось, что сывороточный уровень МК является независимым предиктором прогрессирования ХСН в данной группе пациентов (ОР 2,13 [95% ДИ 1,26-3,60], $p<0,001$), данные согласованы по возрасту, полу пациентов, наличию ИБС, форме ФП, величине ФВ ЛЖ. Интересно, для СРПВ не выявлено связи с прогрессированием ХСН. Анализ выживаемости показал значимые различия по времени прогрессирования ХСН у пациентов с МК более либо равной 6,7 мг/дл по сравнению с пациентами, у которых определялось меньшее значение МК, $p<0,001$ (см. рисунок 1).

Результаты данной работы согласуются с ранее выполненными исследованиями. Так, отдельно продемонстрировано повышение МК при ФП [5], связь МК с артериальной жесткостью [6], прогностическая роль у пациентов с ХСН [7] (но преимущественно со сниженной ФВ ЛЖ). Значи-

мость настоящего исследования обусловлена тем, что отдельные патогенетические связи оценены одномоментно в одной группе пациентов. Вместе с тем, оно носит пилотный характер и требует уточнения (более детальной оценки функции ЛЖ, желудочково-артериального сопряжения и т.д. [8]). Известно, что функционирование сердца и сосудистой системы взаимосвязаны. Таким образом, повышение МК может являться одним из патогенетических механизмов, нарушающих этот физиологический тандем, ведущих к ремоделированию на обоих уровнях.

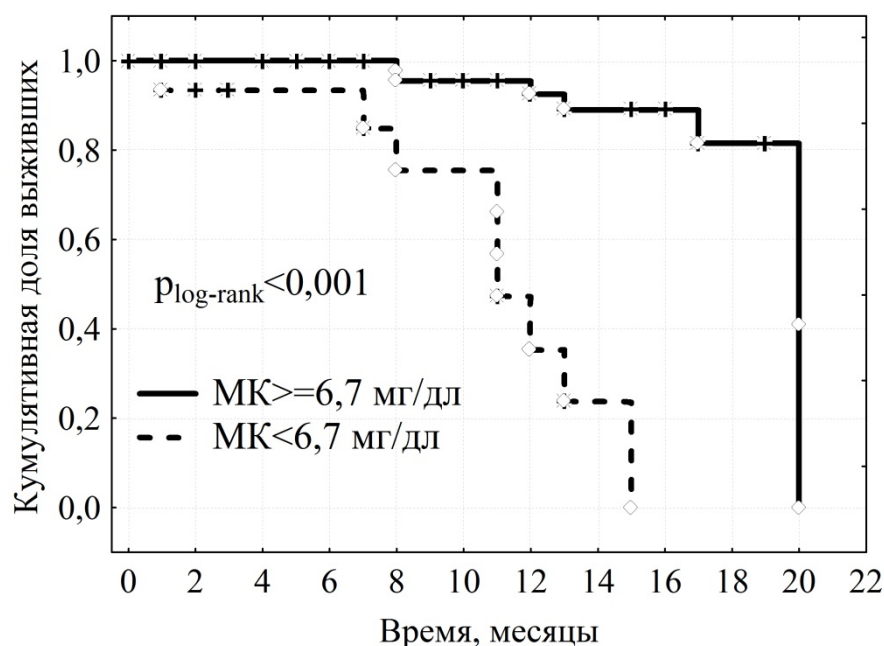


Рисунок 1. Кривые выживаемости для времени прогрессирования ХСН у пациентов с АГ и ФП в зависимости от уровня МК

Выводы. Повышение сывороточного уровня МК ассоциировано с увеличением артериальной жесткости и прогрессированием ХСН у пациентов с ФП и АГ.

Литература

1. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies / A.R. Menezes [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 394–409.
2. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction / G.C. Linssen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 1111–1120.
3. Shirwany, N.A. Arterial stiffness: a brief review / N.A. Shirwany, M.H. Zou // Acta-Pharmacol. Sin. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1267–1276.
4. Watanabe, E. Uric acid and atrial fibrillation - cause or other association? / E. Watanabe // Circ. J. – 2012. – Vol. 76, № 3. – P. 584–585.
5. Gender-specific relationship between serum uric acid level and atrial fibrillation prevalence / S. Suzuki [et al.] // Circ. J. – 2012. – Vol. 76. – P. 607–611.
6. 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.

7. Serum uric acid levels correlate with atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure / Q. Zhao [et al.] // Chin. Med. J. – 2012. – Vol. 125, № 10. – P. 1708–1712.
8. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure / B. Ky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 13. P. 1165–1172.

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ ГрГМУ С НАЛИЧИЕМ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

*Лелевич А.В., Максимович Е.Н., Горбач О.А., Шут П.Г., Чилей А.В.
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Введение. В последнее время во всех экономически развитых странах отмечается рост заболеваемости сердечно-сосудистой системы, среди которых артериальная гипертензия вышла на первое место [1, 2]. Согласно современным взглядам, артериальная гипертензия является мультифакторным заболеванием. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии можно разделить на следующие группы: 1) биологические (наследственная предрасположенность, пожилой возраст, мужской пол), 2) социальные (физическая активность, характер труда и отдыха, характер питания, курение, употребление алкоголя, 3) физиологических (наличие избыточной массы тела, нарушение сна, подверженность стрессам, дислипидемия) [3]. Наличие даже одного из факторов риска увеличивает смертность мужчин в возрасте 50–69 лет в 3,5 раза, а нескольких факторов в 5–7 раз [2].

Цель работы: изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов Гродненского государственного медицинского университета с наличием факторов риска артериальной гипертензии при помощи велоэргометрической пробы.

Материалы и методы исследований. Был обследован 201 студент (девушек – 120, юношей – 81) 3 курса УО «ГрГМУ». Средний возраст составил $19,78 \pm 1,2$ лет. Все студенты были проанкетированы с целью выявления факторов риска артериальной гипертензии. У студентов измерялась окружность талии, рост и масса тела, после чего вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела [кг]} / \text{рост [м]}^2 \quad (1)$$

Велоэргометрическая проба проводилась с помощью велоэргометра ВЭ О2 («Минавтотранс», УССР) – с постоянным уровнем нагрузки (в нашей модификации) [4]. Проба проводилась через 1,5–2 часа после еды. Испытуемый не должен был пить крепких чая или кофе, алкоголя, нельзя было курить < 1 часа до проведения пробы. У испытуемого перед физической нагрузкой в положении сидя в состоянии относительного покоя производился подсчет пульса и измерение артериального давления (АД). Затем обследуемый, не снимая с плеча манжетки, выполнял работу на велоэргомет-

ре в течение 3-х минут (вращение педалей со скоростью 60 об/мин при нагрузке 60 Ваттхмин/кг). На первой минуте вращения определялся пульс (пульс₁). Затем после прекращения вращения педалей, на 3, 5, 7-й минутах от начала проведения пробы определялись пульс, АД_{сист}, АД_{диас}, кроме того рассчитывался прирост каждого исследуемого показателя на каждой исследуемой минуте.

Результаты и их обсуждение. При проведении велоэргометрической пробы было установлено, что у юношей с повышенным ИМТ, отмечается более выраженное увеличение АД_{сист3} после нагрузки по сравнению с юношами, у которых ИМТ в норме: 150,0 (140,0; 160,0) и 145,0 (140,0; 150,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,034$, а также увеличение АД_{сист5}: 135,0 (130,0; 150,0) и 130,0 (120,0; 140,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,019$. У девушек с повышенным ИМТ были выявлены более высокие исходные значения АД_{сист} по сравнению с девушками, у которых ИМТ в норме: 120,0 (120,0; 130,0) и 117,5 (110,0; 120,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,034$, а также более значительное повышение АД_{сист3}: 140,0 (135,0; 155,0) и 135,5 (125,0; 145,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,016$, и больший прирост пульса₅: 10,0 (0,0; 23,53) и 2,7 (-3,85; 12,93) уд/мин, соответственно, $p=0,03$. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц с повышенным ИМТ, как у юношей, так у девушек, отмечается склонность к гипертоническому типу реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку с удлинением восстановительного периода.

У юношей с наличием эпизодов повышения АД было выявлено, что реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку проявляется большим приростом АД_{диас}, о чем свидетельствуют показатели: АД_{диас3}, АД_{диас5}, АД_{диас7}, прирост АД_{диас5}, тогда как отмечается менее значительный прирост пульса₁ (таблица 1), что свидетельствует о неадекватном типе реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку с удлинением восстановительного периода.

Таблица 1 – Показатели велоэргометрической пробы у юношей с наличием эпизодов повышения АД, Ме (25%, 75%)

Показатель	Отсутствие эпизодов ↑ АД (n=38)	Наличие эпизодов ↑ АД (n=29)	p-уровень
Пульс ₁ , уд/мин	96,0 (84,0; 106,0)	90,0 (78,0; 78,0)	0,039
АД _{диас_{исх}} , мм рт. ст.	80,0 (70,0; 85,0)	90,0 (80,0; 95,0)	0,000
АД _{диас₃} , мм рт. ст.	80,0 (70,0; 90,0)	90,0 (80,0; 100,0)	0,000
АД _{диас₅} , мм рт. ст.	80,0 (75,0; 90,0)	82,5 (80,0; 90,0)	0,017
Прирост АД _{диас₅} , %	0,0 (0,0; 0,0)	-1,2 (-11,11; 0,0)	0,029
АД _{диас₇} , мм рт. ст.	80,0 (70,0; 80,0)	82,05 (80,0; 90,0)	0,004

У юношей, у которых физическая активность составляла 2 раза и более в неделю были выявлены более высокие значения исходного пульса, АД_{сист_{исх}}, АД_{сист3}, АД_{сист5} (таблица 2), что может быть связано с преобладанием статической физической нагрузки у мужчин, которая является фактором риска артериальной гипертензии [5]. У девушек при низкой физической активности отмечается более значительный прирост пульса₁, по

сравнению с контрольной группой: 100,0 (86,5; 108,0) и 82,0 (72,0; 104,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,048$.

Таблица 2 – Показатели велоэргометрической пробы у юношей с различной физической активностью, Ме (25%, 75%)

Показатель	Физическая активность 1 раз и менее в неделю (n=33)	Физическая активность 2 раза и более в неделю (n=40)	p-уровень
Пульс _{исх.} , уд/мин	69,0 (62,0; 78,0)	76,0 (66,0; 84,0)	0,048
АД _{СИСТ_{исх.}} , мм рт. ст.	125,0 (120,0; 130,0)	130,0 (125,0; 137,5)	0,009
АД _{СИСТ₃} , мм рт. ст.	140,0 (135,0; 150,0)	147,0 (140,0; 157,5)	0,01
АД _{СИСТ₅} , мм рт. ст.	125,0 (120,0; 140,0)	130,0 (130,0; 140,0)	0,013

У юношей, которые отметили, что подвержены хроническому стрессу было выявлено более значительное повышение АД_{СИСТ₃} по сравнению с контрольной группой студентов: 150,0 (140,0; 160,0) и 145,0 (140,0; 150,0) мм рт. ст., соответственно, $p=0,048$. У девушек при наличии данного фактора отмечался больший прирост пульса₁, по сравнению с контрольной группой: 27,92 (17,39; 58,82) и 15,5 (6,06; 30,77) %, соответственно, $p=0,01$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц подверженных хроническому стрессу отмечается неадекватный тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

Литература

1. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме / В.Б. Симоненко [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 28–30.
2. Сидоренко, Г.И. Прегипертона (перспективы исследований) / Г.И. Сидоренко // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 2. – С. 69–75.
3. Чазов, Е.И. Руководство по артериальной гипертензии. Введение / Е.И. Чазов, И.Е. Чазов. – М.: Медицина, 2006. – С. 5–17.
4. Пирогова, Л.А. Кинезотерапия и массаж в системе медицинской реабилитации / Л.А. Пирогова, В.С. Улащик. – Гродно, 2004. – С. 242.
5. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 7 / А.Н. Окорочков. – М.: Медицинская литература, 2003. – 416 с. – Грант: № Б10М-206.

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА

Пронько Т.П., Масевич П.Д.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. В последние годы показано, что важным патогенетическим звеном в развитии как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и дисфункция эндотелия, включающая

в себя его структурные и функциональные изменения и выражающаяся в неадекватном образовании и/или высвобождении эндотелием различных биологически активных веществ [4]. Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия. Ранняя и быстрая диагностика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсультов в частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с перенесенным инсультом в анамнезе.

Методы и методы исследования. Под нашим наблюдением находился 61 пациент с АГ III степени. В зависимости от наличия перенесенного инсульта в анамнезе, пациенты были поделены на 2 группы. Первую группу составили 37 пациентов АГ III степени с перенесенным инсультом в анамнезе, из них 30 мужчин и 7 женщины, в возрасте от 47 до 62 лет, продолжительность АГ $7,9 \pm 5,5$ лет. Вторую группу составили 24 пациента АГ III степени, из них 14 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 30 до 63 лет, продолжительность заболевания $8,1 \pm 4,9$ лет. Контрольную группу составили 47 практически здоровых человек, из них 33 мужчины и 14 женщин, в возрасте от 30 до 52 лет.

Скорость пульсовой волны (СПВ) исследовали по сосудам мышечного типа. Измерение СПВ осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). Расстояние (D), пройденное пульсовой волной, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-радиальная скорость - от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое пульсовая волна проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ определяется как отношение D/t [1].

Исследование функции эндотелия проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) с использованием программы для оценки состояния кровообращения верхних конечностей «Браслет» [1, 2]. Изучали исходные реовазографические параметры. Затем изучали эндотелийзависимый ответ (ЭЗВД). Стимулом, вызывающим ЭЗВД, была реактивная гиперемия, создаваемая наложением на плечо манжетки, давление в которой повышали до 240–270 мм рт. ст. в течение 5 минут. Изменение максимальной скорости кровотока на 60-ой секунде после реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине $\Delta dz/dt$, %. Критерием дисфункции эндотелия (ДЭ) считали показатель $\Delta dz/dt$, % на реактивную гиперемия менее 12% [1, 2].

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что СПВ по артериям мышечного типа у пациентов АГ III степени была на 58,4% ($p < 0,01$) выше по сравнению со здоровыми (таблица 1). У пациентов после перенесенного инсульта данный показатель был в 2,6 раза выше, по сравнению со здоровыми и на 69,3% выше, по сравнению с пациентами АГ без инсульта в анамнезе. ЭЗВД у пациентов АГ III степени по сравнению со здоровыми была ниже на 72% ($p < 0,001$). У пациентов с инсультом в анамнезе отмечалась парадоксальная реакция в виде вазоспазма в 75,7% случаев, у пациентов с АГ без инсульта – в 33,3% случаев.

Таблица 1 – Показатели функции эндотелия и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с АГ, ($M \pm m$).

Группы	Здоровые	АГ III ст.+ инсульт	АГ III ст.
СПВ, м/с	5,89 $\pm$ 0,43	15,80 $\pm$ 0,80 ***	9,33 $\pm$ 1,26**&
ЭЗВД, %	21,84 $\pm$ 1,7	-8,21 $\pm$ 2,71***	6,11 $\pm$ 2,51***&

Примечание: ** - достоверные отличия по сравнению со здоровыми $p < 0,001$; *** - достоверные отличия по сравнению со здоровыми $p < 0,001$; & - достоверные отличия по сравнению с пациентами без инсульта в анамнезе $p < 0,05$; СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

При проведении корреляционного анализа у пациентов 1 группы выявлена отрицательная корреляция ЭЗВД с возрастом ($r = -0,37$, $p < 0,05$) и с уровнем общего холестерина в сыворотке крови ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Дисфункция эндотелия в последние годы признана независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий у пациентов АГ [3], что подтверждают результаты нашего исследования. У пациентов с АГ выявляется увеличение СПВ и признаки ДЭ, причем эти нарушения усугубляются по мере прогрессирования заболевания. У пациентов после перенесенного инсульта выявляются значительное повышение СПВ и парадоксальная реакция ЭЗВД в виде вазоспазма. Таким пациентам необходима коррекция медикаментозной терапии с учетом выявленных изменений.

Литература

1. Компьютерный реограф «Импекард-М». Методика применения / А.П. Воробьев [и др.]. – Мн., 2007. – 52 с.
2. 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.
3. Jadhav, U.M. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction / U.M. Jadhav, N.N. Kadam // Indian Heart J. – 2005. – Vol. 57(3). – P. 226–232.
4. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness / Halcox J.P.J. [et al.] // Circ. – 2009. – Vol. 119. – P. 1005–1012.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ И ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Пырочкин В.М., Володько Ю.С., Мирончик Е.В., Жигальцов А.М., Чирко М.М.,
Никонова Л.В., Литвинович С.Н., Карпович Ю.И., Раков А.В., Скавронский В.И.
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее сочетание с артериальной гипертензией (АГ) остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. Распространенность ИБС и АГ 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 [1,2].

Целью настоящей работы явилось выявление гендерных различий функционального состояния эндотелия плечевой артерии (ПА) и скорости распространения пульсовой волны у пациентов в пожилом возрасте, со стабильной стенокардией напряжения (ССН) ФК 2 в сочетании с артериальной гипертензией 2-й степени риском 4.

Материал и методы исследования. С тем чтобы выяснить различия в показателях функционального состояния эндотелия и эластических свойств сосудов у пациентов с ССН ФК II в сочетании с АГ II степени в зависимости от пола, нами проведено разделение всех пациентов на соответствующие подгруппы.

Среди всех обследованных пожилых пациентов с ССН ФК II в сочетании с АГ было 28 мужчин в возрасте 67,0 (62,1;71,3) лет и 34 женщины в возрасте 69,5 (64,8;71,7) года. Из всех 28 пациентов среднего возраста в исследование включено 16 мужчин в возрасте 53,3 (47,9;54,3) года и 12 женщин в возрасте 54,6 (53,0;57,0) года. Группу практически здоровых лиц составили 15 мужчин в возрасте 50,1 (49,4;51,5) года и 15 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» [3]. Нарушение эластических свойств сосудов оценивали при увеличении показателя скорости распространения пульсовой волны более 10,2 мм/с. Все результаты

исследования статистически обработаны пакетом программ «Статистика 6.0» для непараметрических величин.

Результаты и их обсуждение. Исследование функционального состояния эндотелия ПА у здоровых лиц выявило, что у 13 здоровых мужчин (85%) и 14 здоровых женщин (92%) отсутствует ДЭ. Нарушение функционального состояния эндотелия умеренной степени выраженности отмечено у 2 здоровых мужчин (15%) и у 1 здоровой женщины (8%). У пожилых мужчин функция эндотелия ПА была в норме у 5 чел. (17%), а у 23 (83%) отмечалась ДЭ различной степени выраженности: у 11 (39%) – умеренная ДЭ, у 5 (17%) – выраженная ДЭ, у 7 (26%) – резко выраженная ДЭ. Среди пожилых женщин число лиц с отсутствием признаков ДЭ на 29% (в 2,7 раза) больше, чем среди пожилых мужчин, и в норме определилось у 16 чел. (46%) ($p=0,05$). При этом у 18 пациентов (54%) имелась ДЭ разной степени выраженности: у 4 (13%) – умеренная ДЭ, у 6 (17%) – выраженная ДЭ, у 8 (24%) – резко выраженная ДЭ.

Среди мужчин среднего возраста у 8 чел. (50%) функция эндотелия в норме, у 8 (50%) выявлена ДЭ: по 2 чел. (13%) – выраженная и резко выраженная, у 4 пациентов (24%) – умеренная ДЭ. В группе женщин среднего возраста у 5 (38%) определена норма, у 7 (62%) наблюдалась ДЭ: у 5 (38%) – умеренная ДЭ, и по 1 (12%) – выраженная и резко выраженная ДЭ. Различий между мужчинами и женщинами среднего возраста не выявлено ($p>0,05$).

При изучении эластических свойств сосудов установлено, что СРПВ у всех обследованных пациентов была выше, чем у здоровых мужчин и женщин. У здоровых мужчин СРПВ составила 7,35 (5,1;8,2) мм/с, у здоровых женщин – 6,6 (4,3;7,1) мм/с. В группе пожилых мужчин она в 1,7 раза выше – 12,8 (9,7;15,8) мм/с ($p=0,016$), в группе женщин того же возраста в 1,8 раза выше – 12,2 (8,65;19,15) мм/с ($p=0,046$), чем у здоровых лиц данного пола. Среди мужчин среднего возраста СРПВ была меньше, чем у пожилых мужчин и составила 11,5 (8,9;15,8) мм/с ($p=0,66$), а у женщин среднего возраста меньше, чем у пожилых – 8,45 (6,85;11,0) мм/с ($p=0,09$). У пожилых мужчин СРПВ на 0,7 мм/с больше, чем у женщин ($p>0,05$), у мужчин среднего возраста – на 3,05 мм/с больше, чем у женщин среднего возраста ($p=0,05$). Это указывает на то, что с возрастом у лиц одного пола наблюдается некоторое ухудшение эластических свойств сосудов.

Таким образом, у пожилых мужчин с ССН ФК II степени с АГ II степени наблюдается более выраженная ДЭ, чем у женщин аналогичного возраста. 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.

Мужчины среднего возраста имеют более выраженное нарушение эластических свойств сосудов, чем женщины того же возраста, о чем свидетельствует более высокий показатель скорости распространения пульсовой волны

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. Чалябинск // Артериальная гипертензия. – 2006. – Том 01. – № 4. – С. 35–45.
2. Оценка функции эндотелия по параметрам эндотелий- зависимой дилатации плечевой артерии и уровню нитратов в плазме крови у больных с факторами риска развития атеросклероза // Ин-т клинич. кардиологии им. А.Л. Мясникова Рос. кардиол. науч.-произв. комплекса МЗ Рос. Федерации канд. мед. наук. – М. – 2001. – С. 28.
3. 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.

ОЦЕНКА СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ И КОРРЕКЦИЯ ЕЕ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Пащковская И.Д., Верес А.И.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) характеризуется тяжелым течением, выраженными неврологическими моторными и сенсорными нарушениями, у 10–20% пациентов сопровождается развитием нейропатического болевого синдрома (НБС) с возникновением болезненных парестезий в нижних конечностях, резко усиливающихся во время обострений [1].

Роль триггера болевого синдрома, усиливающего воздействие вызвавшего его первоначального фактора (метаболического, воспалительного и пр.), может принадлежать вазомоторным нарушениям, которые характеризуются снижением продукции эндогенных вазодилататоров, усилением синтеза вазоконстрикторов, прокоагулянтов и лейкотриенов [2]. Обеспечение адекватной перфузии тканей во многом определяется состоянием регионарного кровотока и микроциркуляторного русла, важным параметром которого является сосудистая реактивность [3].

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), позитивно влияя на различные уровни регуляции и поддержания гомеостаза в организме,

способно улучшить функциональное состояние эндотелия, в том числе за счет стимуляции гуанилатциклазы и NO-синтазы – первичных акцепторов лазерного излучения [4, 5].

Целью исследования явилось изучение неврологических нарушений и вазомоторной функции эндотелия у пациентов с ХВДП и НБС до и после проведения комплексной терапии, включающей ВЛОК и α_1 -адреноблокатор – сермион.

Материалы и методы исследований. Исследования проведены у 11 пациентов основной и 15 – контрольной групп. Для количественной оценки болевого синдрома использовали: визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и шкалу NSS (Neuropathy Symptom Score). Статистических различий по возрасту, полу и давности появления НБС у пациентов основной и контрольной групп не выявлено ($p>0,05$).

Базисная терапия в обеих группах включала глюкокортикостероиды, ингибиторы протонной помпы, антигипоксанта, при необходимости антихолинэстеразные средства. Больные основной группы дополнительно получали сермион по 10 мг 3 раза в сутки в течение 12-14 дней и 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.

Сосудистую реактивность исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К» в условиях выполнения теста реактивной гиперемии с регистрацией кожной микрогемодинамики (МГД) в области основания тыльной поверхности первого пальца кисти. Показатели максимальных и средних линейных (Vas и Vam) и объемных (Qas и Qam) скоростей кровотока измеряли до 1-минутной окклюзии плечевой артерии и спустя 1, 2, 3 и 4 мин после декомпрессии. Концентрацию нитритов в плазме крови определяли фотометрическим методом с реактивом Грисса. Использовали непараметрические методы статистической обработки данных.

Результаты и их обсуждение. В клинической картине у всех пациентов с ХВДП отмечались симптомы в виде болезненного онемения, ноющей боли и ощущения "покалывания" на стопах, особенно по подошвенной поверхности и в области пальцев, неловкость в стопах с ощущением неуверенности в ногах при ходьбе. Неврологически выявлялись снижение или выпадение сухожильно-периостальных рефлексов с нижних конечностей, полиневритический вариант нарушения чувствительности на конечностях, преимущественно на ногах.

В условиях проведения теста реактивной гиперемии у пациентов установлена вазомоторная эндотелиальная дисфункция, которая проявилась разнонаправленными изменениями скоростных характеристик кровотока в течение всего реперфузионного периода с тенденцией к парадоксальным сдвигам в виде снижения значений исследуемых параметров. При регист-

рации в ряде случаев адекватных по направленности изменений, которые сопровождалось увеличением линейных и объемных скоростей МГД, наблюдали преимущественно длиннолатентные (по времени появления наиболее выраженных сдвигов) сосудистые реакции. Также у обследованных пациентов выявлено достоверное снижение содержания нитритов в плазме крови до 11,1 (8,0-24,0) ($p=0,021$) в сравнении со здоровыми лицами – 20,5 (19,0-25,0) мкмоль/л, указывающее на недостаточную выработку эндотелиального NO при ХВДП и НБС.

Для оценки эффективности проведенной терапии провели сравнение разницы баллов до и после лечения в обеих группах (таблица). По шкалам NSS и ВАШ показан более значимый терапевтический эффект в основной группе с применением лазерной гемотерапии и сермиона.

Комплексное лечение с включением ВЛОК и сермиона позитивно влияло на сосудистую реактивность с развитием у пациентов с изначально парадоксальными изменениями адекватных по направленности длиннолатентных реакций (3 и 4-я мин реперфузионного периода). При этом значения V_{am} возрастали на 33,9% (5; 58,4), $p=0,017$ и 23,8% (1,28; 81,5), $p=0,09$ соответственно по сравнению с фоном и были статистически значимыми по отношению к данным до лечения ($p=0,01$ и $p=0,018$) соответственно.

Таблица. Оценка разности баллов до и после лечения в основной и контрольной группах по шкалам NSS и ВАШ (тест Манна-Уитни)

Шкалы сравнения, Me (25%; 75%)	Основная группа, n=11	Контрольная группа, n=15	p
NSS	3 (2; 3)	2 (0; 2)	=0,001
ВАШ	25 (20; 30)	10 (0; 15)	<0,001

Проведение курса базисной терапии способствовало более раннему появлению адекватных изменений исследуемых реакций кожной МГД, однако они были нестабильны и статистически не отличались от показателей сосудистой реактивности, наблюдаемых до лечения у пациентов с ХВДП. В обеих группах после проведенной терапии отмечалась тенденция к повышению суммарной концентрации стабильных метаболитов монооксида азота ($p>0,05$), что способствует улучшению сосудистой вазодилатации.

Следовательно, использование в комплексной терапии ВЛОК и сермиона у пациентов с ХВДП и НБС способствует положительной динамике по результатам балльной оценки болевого синдрома; оказывает модулирующее влияние на вазодилататорную функцию эндотелия, что проявляется нормализацией сосудистой реактивности капиллярного звена кожного кровотока в условиях проведения теста реактивной гиперемии и тенденцией к повышению концентрации нитритов в крови, а также возрастанием количества пациентов с адекватной сосудистой реакцией в реперфузионном периоде после выполнения окклюзионной пробы.

Литература

1. Силантьев, К. Классическая неврология: руководство по периферической нервной системе и хроническим болевым синдромам/ К. Силантьев. – Волгоград: Панорама, 2006. – 400 с.
2. Munzel T. Endothelial dysfunction: pathophysiology, diagnostics and prognosis / T. Munzel // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133. – P. 2465–2470.
3. Фолков, Б. Кровообращение: пер. с англ. / Б. Фолков, Э. Нил. – М.: Медицина, 1976.
4. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / под ред. Н.И. Нечипуренко. – Минск: Бизнесофсет, 2010. – 192 с.
5. Бриль Г.Е. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Бриль, А.Г. Бриль // Лазерная медицина. – 1997. – Т.1, № 2. – С. 39–42.

ВЫРАЖЕННОСТЬ АТЕРОСТЕНОЗИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА

Гончар И.А.

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
г. Минск*

Введение. Атеротромбоз и атеросклероз церебральных артерий находятся в неразрывной связи с нарушением гемореологических свойств крови, дисфункцией эндотелия, дислиппротеинемией, системным воспалением, приводящими к развитию острого ишемического повреждения мозга [1, 2]. В проведенных ранее исследованиях не получили пристального рассмотрения вопросы определения прогностической значимости стенотического сужения артерий, несущих кровь к головному мозгу, в отношении риска летального исхода в раннем постинсультном периоде. Цель исследования - определение взаимосвязи между выраженностью атеростенозирования церебральных артерий и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга (ИГМ).

Материалы и методы исследований. Проспективное когортное исследование проведено на базе неврологических (инсультных) отделений Больницы скорой медицинской помощи и 5-ой городской клинической больницы г. Минска в 2002-2014 гг. Выполнено комплексное обследование 880 пациентов с острым ИГМ в возрасте от 30 до 98 лет; средний возраст – $67,6 \pm 11,1$ г. Всем пациентам выполнено нейровизуализационное обследование (КТ и/или МРТ головного мозга) и ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий с определением степени стенозирования артерий по методике NASCET [3]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Статистический анализ. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, развившимся в течение 90 суток наблюдения после ИГМ. Оценку общей наблюдаемой выживаемости пациентов проводили с использованием метода Каплана-Майера. Оценку доверительного интервала выживаемости выполняли исходя из восстановленного значения функции риска в заданной точке. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Основные клинические характеристики пациентов с ИГМ представлены в таблице 1. Начальное атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных артерий, не достигающее степени стеноза, диагностировано у 503 (57,2%) человек. Стеноз легкой степени (30-49% просвета заинтересованной артерии) - у 165 (18,8%) пациентов, стеноз умеренной степени (50-69%) – у 96 (10,9%), стеноз выраженной степени или окклюзия церебральной артерии ($\geq 70\%$) – у 116 (13,2%) человек. Пациенты получали в остром периоде инсульта антитромботические, гипотензивные, нейропротекторные, симптоматические лекарственные средства, рекомендованные протоколами оказания лечебно-диагностической помощи и инструкциями по применению [2, 4, 5]. Выживаемость пациентов с инсультом в течение 90 суток наблюдения имела статистически значимые различия.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с ИГМ (n = 880 чел.)

Характеристики	Количество
Мужской пол	454 (51,6%)
Локализация ИГМ: левый каротидный бассейн	350 (39,9%)
правый каротидный бассейн	271 (30,9%)
вертебробазилярный бассейн	234 (26,7%)
мультифокальная локализация ИГМ	23 (2,6%)
Классификация TOAST: макроангиопатия	391 (44,4%)
кардиоэмболия	210 (23,9%)
микроангиопатия	249 (28,3%)
ИГМ смешанной / другой этиологии	30 (3,4%)
Оксфордская классификация: тотальный инсульт в КБА	122 (13,9%)
парциальный инсульт в КБА	349 (39,7%)
лакунарный синдром	263 (29,9%)
ИГМ задней мозговой циркуляции	146 (16,6%)
Стеноз церебральных артерий: субстеноз	503 (57,2%)
стеноз 30-49%	165 (18,8%)
стеноз 50-69%	96 (10,9%)
стеноз $\geq 70\%$	116 (13,2%)
Прогрессирующее течение инсульта	183 (20,8%)
Фибрилляция предсердий	278 (31,6%)
Застойная сердечная недостаточность	437 (49,7%)
Постинфарктный кардиосклероз	140 (15,9%)
Стенокардия	210 (23,9%)
Артериальная гипертензия 3 ст.	546 (62,0%)
Транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе	225 (25,6%)
Атеросклероз периферических артерий	134 (15,2%)
Ингибиторы АПФ	830 (94,4%)
Мочегонные	703 (80,1%)
Бета-блокаторы	404 (46,0%)

Антагонисты ионов кальция	220 (25,1%)
Ацетилсалициловая кислота	658 (86,4%)
Прямые антикоагулянты	287 (37,6%)
Непрямые антикоагулянты	75(9,8%)
NIHSS при поступлении ≥ 15 баллов	91 (10,3%)
NIHSS при выписке ≥ 15 баллов	61 (16,9%)
Модифицированная шкала Рэнкина при выписке ≥ 4 баллов	215 (24,5%)
Примечание. Данные представлены в виде n (%). КБА – каротидный бассейн артерий; ИГМ – инфаркт головного мозга; ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; NIHSS – шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения.	

Так, выживаемость пациентов с субстенотическим поражением церебральных артерий, не достигающим 30% просвета, составила 85,3% {95%-ный доверительный интервал (ДИ): 83,8-86,8}, для лиц со стенозом 30-49% - 83,3% {95%-ный ДИ: 80,4-86,4}, со стенозом 50-69% - 80,2% {95%-ный ДИ: 75,4-84,9}, со стенозом ≥ 70 % - 78,9 {95%-ный ДИ: 74,3-83,5}; $p = 0,023$ (логранговый критерий).

Недостаточная эффективность антитромботических лекарственных средств в предотвращении неблагоприятных клинических исходов после ИГМ может быть объяснена широкой вариабельностью индивидуальной чувствительности пациентов к назначаемым препаратам на основе ацетилсалициловой кислоты [1, 2, 4, 6]. Одним из путей решения указанной проблемы является назначение антиагрегантного препарата с учетом данных оптической и/или импедансной агрегатометрии тромбоцитов [4]. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 878 от 09.09.2011 г. «Об утверждении инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак» пациенты с ИГМ или транзиторной ишемической атакой, имеющие умеренный или выраженный стеноз ипсилатеральной каротидной артерии, в течение 2 недель после острого cerebrovascularного эпизода должны быть проконсультированы сосудистым или эндоваскулярным хирургом для выполнения реконструктивного вмешательства на пораженной артерии. Результаты нашего исследования подтверждают обоснованность данного положения, демонстрируя высокий риск летального исхода в раннем восстановительном периоде ИГМ у пациентов с умеренными и выраженными стенозами церебральных артерий.

Литература

1. Практическая кардионеврология / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. – М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2010. – 304 с.
2. Гончар, И.А. Биохимические предикторы и маркеры острого инфаркта мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус – Минск: БелМАПО. – 2013. – 512 с.
3. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical Results in 1415 Patients // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1751–1758.
4. Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга: Инструкция по применению № 228-1213, утв. 27.12.2013 // Минск. – 2014. – 15 с.: www.slideshare.net.
5. Диагностика и лечение ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией: инструкция по применению

- (рег. 124-1207, утв. 06.06.2008) / И.А. Гончар [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.). – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – Вып. 9. – Т. 2. – С. 142–153.
6. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Jauch E.C. et al. // Stroke. – 2013. – Vol. 44 (3). – P. 870–947.

СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА КАК МАРКЕР ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА

Гончар И.А., Степанова Ю.И.,** Гончар А.А.***

**Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск*

***Белорусская медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск*

Введение. В развитии и прогрессировании ишемических сосудистых заболеваний значительная роль принадлежит дисфункции эндотелия с утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств, вторичной дисрегуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза [1–3]. Цель исследования – определение взаимосвязи между выраженностью нарушений плазменного гемостаза и выживаемостью пациентов, госпитализированных по поводу острого инфаркта головного мозга (ИГМ).

Материалы и методы исследований. Проспективное когортное исследование проведено на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование 355 пациентов с острым ИГМ (давностью менее 48 ч) и 10 здоровых добровольцев. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у пациентов или их представителей получено информированное согласие. Сроки от развития ИГМ до госпитализации составили менее 48 ч., всем пациентам проведена КТ и /или МРТ головного мозга. В 1-е и на 10-е сутки лечения выполняли исследование параметров плазменного гемостаза с помощью гемокоагулометра унифицированным клоттинговым методом. Определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ_1 и АЧТВ_2 соответственно), отношение уровня АПТВ пациента к значению АПТВ контрольной плазмы (R АПТВ), протромбиновое время (ПВ), R ПВ, международное нормализованное отношение (МНО), концентрацию фибриногена.

Статистический анализ. Для сравнения качественных данных в группах пациентов с острым ИГМ, умерших во время госпитализации в инсультное отделение (35 чел.; 9,9%) и выживших пациентов (255 чел.; 90,1%) использовали точный критерий Фишера. Количественные величины, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения; их сравнение проводили с помощью *t*-теста Стьюдента. В случаях, когда распределение значений сравнивае-

мых величин отличалось от нормального, данные выражали в виде медианы и квартилей; сравнение выполняли с использованием теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клинические характеристики пациентов с ИГМ представлены в таблице 1, основные показатели коагулограммы – в таблице 2. Умершие пациенты отличались от выживших более старшим возрастом ($76,0 \pm 9,5$ и $70,7 \pm 11,0$ лет соответственно; $p = 0,004$) и более тяжелой степенью инициальных неврологических нарушений (17 {13; 20} и 6 {4; 10} баллов шкалы NIHSS; $p < 0,001$).

Таблица 1. Клинические характеристики умерших и выживших пациентов с ИГМ (n = 355 чел.)

Характеристики	Умершие пациенты (n = 35 чел.)	Выжившие пациенты (n = 320 чел.)	p
Возраст, годы	76,0±9,5	70,7±11,0	0,004
Мужской пол, чел.	17 (48,6%)	140 (43,8%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	18 (51,4%)	94 (29,4%)	<0,001
Тотальный инсульт в КБА	26 (74,3%)	62 (19,4%)	<0,001
Парциальный инсульт в КБА	8 (22,9%)	141 (44,1%)	
Лакунарный синдром	0 (0%)	70 (21,9%)	
Вертебробазилярный синдром	1 (2,9%)	47 (14,7%)	
Фибрилляция предсердий	25 (71,4%)	138 (43,1%)	0,001
Застойная сердечная недостаточность	33 (94,3%)	196 (61,3%)	<0,001
Артериальная гипертензия 3 ст.	17 (48,6%)	72 (22,5%)	0,001
Ингибиторы АПФ	34 (97,1%)	307 (95,9%)	НЗ
Мочегонные	27 (77,1%)	277 (86,6%)	НЗ
Бета-блокаторы	24 (68,5%)	182 (56,9%)	НЗ
Антагонисты ионов кальция	6 (17,2%)	104 (32,5%)	НЗ
Ацетилсалициловая кислота	22 (62,8%)	256 (80,0%)	0,045
Прямые антикоагулянты	19 (54,3%)	137 (42,8%)	НЗ
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	0 (0%)	41 (11,5%)	НЗ
NIHSS при поступлении, баллы	17 {13; 20}	6 {4; 10}	<0,001
Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение ± стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; NIHSS – шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ – различия статистически незначимы.			

Таблица 2. Параметры плазменного гемостаза пациентов с ИГМ (n = 355 чел.)

Параметры	Умершие пациенты (n = 35 чел.)	Выжившие пациенты (n = 320 чел.)	p
АПТВ_1, с	26,1 {23,5; 32,8}	30,3 {27,2; 33,5}	0,014
R АПТВ_1, с	0,87 {0,78; 1,02}	0,97 {0,88; 1,07}	0,003
ПВ_1, с	14,9 {14,0; 15,3}	14,2 {13,4; 15,2}	НЗ
R ПВ_1, с	1,12 {1,09; 1,16}	1,08 {1,03; 1,15}	НЗ
МНО_1	1,12 {1,05; 1,17}	1,07 {1,01; 1,16}	НЗ
Фибриноген_1, г/л	4,0 {3,0; 4,4}	3,3 {2,8; 3,9}	0,019
АПТВ_2, с	26,0 {23,2; 32,3}	31,0 {28,6; 33,4}	0,013
R АПТВ_2, с	0,89 {0,78; 1,01}	0,96 {0,89; 1,04}	0,028
ПВ_2, с	16,1 {15,4; 18,7}	14,1 {13,4; 15,3}	<0,001
R ПВ_2, с	1,23 {1,16; 1,42}	1,07 {1,02; 1,16}	<0,001
МНО_2	1,26 {1,17; 1,47}	1,06 {1,00; 1,16}	<0,001
Фибриноген_2, г/л	4,6 {3,0; 6,4}	3,6 {2,8; 4,4}	0,007
Примечание. Данные представлены в виде: медиана {Q1; Q3}; НЗ – различия статистически не значимы.			

Установлено, что с летальным исходом во время стационарного пребывания были ассоциированы такие характеристики пациентов с ИГМ, как тотальный инсульт в каротидном бассейне (КБА) ($p < 0,001$), локализация ИГМ в правом КБА ($p < 0,001$), фибрилляция предсердий ($p = 0,001$), застойная сердечная недостаточность ($p < 0,001$), артериальная гипертензия 3 ст. ($p = 0,001$).

Необходимо отметить, что в 1-е сутки лечения группа умерших пациентов демонстрировала статистически значимое снижение таких коагуляционных параметров, как АПТВ_1 ($p = 0,014$), R АПТВ_1 ($p = 0,003$), увеличение концентрации фибриногена в крови ($p = 0,019$). На 10-е сутки у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими лицами зафиксировано сокращение АПТВ_2, R АПТВ_2, при одновременном возрастании длительности ПВ_2, величины R ПВ_2, МНО_2, уровня фибриногена. При фибрилляции предсердий, застойной сердечной недостаточности, гипомобильности пациентов с нарушением неврологических функций запускается каскад сложных тромбоэмболических механизмов [2, 4], связанных с эндотелиальной дисфункцией, застоем крови в левом предсердии, гиперкоагуляцией, что нашло отражение в нашей работе в показателях, отражающих состояние вторичного гемостаза. Новые данные о взаимосвязи выживаемости пациентов с ИГМ с выраженностью нарушений плазменного гемостаза дают основание возлагать особые надежды на внедрение в клиническую работу новых оральных антикоагулянтов из групп прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан) для предотвращения первичных и повторных тромбоэмболических цереброваскулярных осложнений [3].

Таким образом, степень дизрегуляции плазменного гемостаза имеет тесную связь с клиническим исходом острого периода ИГМ. С летальным исходом, развившимся во время госпитализации, ассоциировано укорочение АПТВ на 1-е и 10-е сутки инсульта, R АПТВ, увеличение ПВ, R ПВ и концентрации фибриногена в аналогичные сроки наблюдения, сокращение МНО на 10-е сутки лечения. Сохранение дисбаланса коагуляционного гемостаза свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой медикаментозной терапии, не позволившей предотвратить фатальный исход ИГМ.

Литература

1. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – С. 79–91.
2. Гончар, И.А. Биохимические предикторы и маркеры острого инфаркта мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус // Минск: БелМАПО. – 2013. – 512 с.
3. Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга: Инструкция по применению №228-1213, утв. 27.12.2013 // Минск. – 2014. – 15 с.: www.slideshare.net.
4. Практическая кардионеврология / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. – М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2010. – 304 с.

УРОВЕНЬ ПРЕДСЕРДНОГО АМИНО-КОНЦЕВОГО МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПРОПЕПТИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МОЗГА

*Нечипуренко Н.И., * Гончар И.А., * Степанова Ю.И., ** Шишло Л.М., *** Гончар А.А., **
Свиридович С.Я., **** Марейко С.А., **** Красильникова А.В. *****

** Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск*

*** Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

**** Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова, г. Минск*

***** Больница скорой медицинской помощи, г. Минск*

Введение. В настоящее время повышенный уровень натрийуретических пептидов (НУП) считают критерием кардиальной дисфункции, однако острый инфаркт головного мозга (ИГМ) сопровождается таким же подъемом нейропептидов в плазме крови, как и острый инфаркт миокарда [1]. В ряде исследований установлено, что система НУП, наряду с другими соединениями, отражающими дисфункцию эндотелия, участвует в процессах атеро- и коронаросклероза [2-4]. Цель нашего проспективного когортного исследования – изучение взаимосвязи уровня предсердного аминоконцевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в плазме крови с клиническими характеристиками пациентов с острым ИГМ.

Материалы и методы исследований. Основную группу обследованных составили 104 произвольно отобранных пациента с острым ИГМ, госпитализированных в БСМП г. Минска; средний возраст - $70,2 \pm 11,0$ г. Критерии исключения: проведение тромболитической терапии по поводу ИГМ, а также наличие внутричерепного кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, острых инфекционных заболеваний центральной нервной системы. Группу контроля составили 12 здоровых добровольцев; средний возраст — $56,0 \pm 6,2$ г. Для выявления потенциальных механизмов развития ИГМ всем пациентам проведено нейровизуализационное обследование головного мозга.

Образцы венозной крови брали у пациентов с ИГМ в 1-е сутки пребывания в клинике. Медиана времени от развития инсульта до взятия крови составила $22,5 \{16,0; 27,0\}$ ч. Концентрацию NT-proBNP в плазме определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы «Вектор-Бест» (РФ). Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Все пациенты или их представители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, *t*-критерия Стьюдента, теста Крускала-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Содержание NT-proBNP в плазме крови пациентов с ИГМ в зависимости от демографических данных, ис-

ходных клинических характеристик и факторов риска инсульта приведено в таблице 1. Содержание NT-proBNP в первые 48 ч инсульта было достоверно выше, чем в контрольной группе: 460 {61; 1078} и 63 {45;75} нг/л соответственно; $p = 0,003$.

Таблица 1. Уровень NT-proBNP в зависимости от клинических характеристик пациентов с ИГМ (n = 104 чел.)

Характеристики	Градации признака	N	NT-proBNP, нг/л	
			Q2 {Q1; Q3}	<i>p</i>
Пол	мужской	51	223 {28; 869}	0,008
	женский	53	551 {284; 1207}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	28	430 {31; 689}	НЗ
	кардиоэмболия	19	812 {287; 1447}	
	микроангиопатия	14	285 {35; 611}	
	другой	43	524 {70; 1109}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	19	619 {524; 1169}	0,049
	ЧИКБ	44	473 {118; 1115}	
	лакунарный	21	116 {15; 703}	
	ЗМЦ	20	223 {28; 869}	
Локализация ИГМ	левый КБА	43	489 {189; 1228}	НЗ
	правый КБА	28	548 {223; 1064}	
	ВББ	29	101 {10; 801}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	31	607 {427; 1322}	0,005
	нет	73	289 {43; 882}	
Стенокардия	есть	28	681 {284; 1253}	0,047
	нет	76	401 {47; 875}	
Фибрилляция предсердий	есть	45	630 {353; 1333}	< 0,001
	нет	59	223 {13; 619}	
Стеноз церебральных артерий	< 30%	42	517 {96; 1263}	0,023
	≥ 30%	19	94 {47; 409}	
Застойная сердечная недостаточность	есть	62	587 {242; 1232}	0,002
	нет	42	195 {34; 516}	
Артериальная гипертензия	1 ст.	5	1089 {154; 1861}	НЗ
	2 ст.	72	435 {61; 1085}	
	3 ст.	24	517 {123; 1005}	
Стеноз БЦА	< 30%	42	517 {96; 1263}	0,023
	≥ 30%	19	94 {47; 409}	
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина при выписке	0-2 балла	53	282 {47; 882}	0,025
	3-6 баллов	51	539 {289; 1244}	
Летальный исход в течение 90 суток после инсульта	есть	12	990 {527; 1492}	0,021
	нет	92	402 {54; 918}	

Примечание. ВББ – вертебробазилярный бассейн; ЗМЦ – ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА – каротидный бассейн артерий; ТИКБ – тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ – частичный инсульт в КБА; N – количество пациентов; НЗ – различия статистически незначимы ($p > 0,05$); Q2 {Q1; Q3} – второй (медиана) {первый; третий} квартили.

Прогрессирующее клиническое течение инсульта, соответствующее нарастанию неврологической симптоматики на 2 и более баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения либо смертью пациента в течение первых 7 суток госпитализации, сопровождалось выражен-

ным подъемом уровня NT-proBNP по сравнению в регрессирующим инсультом: 607 {427; 1322} и 289 {43; 882} нг/л соответственно; $p = 0,005$. Женский пол ($p = 0,008$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,002$), фибрилляция предсердий ($p < 0,001$), а также тотальный инсульт в каротидном бассейне ($p = 0,049$) были ассоциированы с повышенным содержанием нейрпептида в крови пациентов с ИГМ. Пациенты с субстенотическим поражением артерий мозга, среди которых преобладали лица с кардиоэмболическим подтипом инсульта, демонстрировали более высокое содержание NT-proBNP в 1-е сутки госпитализации, чем лица со стенозами экстракраниальных артерий $\geq 30\%$ просвета: 517 {96; 1263} и 94 {47; 409} нг/л соответственно; $p = 0,023$. Кроме того, установлено, что повышенные концентрации NT-proBNP в дебюте заболевания ассоциированы с сохранением выраженных функциональных нарушений на момент выписки из стационара ($p = 0,025$) и с риском летального исхода в течение 90 суток наблюдения ($p = 0,021$).

Высокое содержание НУП в крови стимулирует процессы атерогенеза коронарных и церебральных артерий, обусловленные, в том числе, и дисфункцией эндотелия, повышая риск повторных ишемических cerebrovasкулярных событий и снижая продолжительность жизни пациентов после инсульта [1-4]. В случае ИГМ интенсивность биосинтеза и экскреции в кровь NT-proBNP зависит от протяженности очага острой мозговой ишемии [4]. В исследовании, проведенном финскими учеными на 51 пациенте с ИГМ, продемонстрирована корреляционная взаимосвязь между NT-proBNP и уровнем аминоконцевого предсердного пронатрийуретического пептида (NT-proANP): отрицательная - с оценкой неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта ($r = -0,352$, $p < 0,05$ и $r = -0,324$, $p < 0,05$), отрицательная - с индексом Бартеля ($r = -0,408$, $p < 0,01$ и $r = -0,361$, $p < 0,05$) и положительная - с модифицированной шкалой Рэнкина ($r = 0,372$, $p < 0,05$ и $r = 0,329$, $p < 0,05$) [1].

Таким образом, принципиально новым и важным в нашей работе является комплексный анализ содержания NT-proBNP в крови пациентов с ИГМ в зависимости от основных демографических и клинических характеристик, позволивший установить клинически значимые ассоциации повышенного содержания нейрпептида в острейшем периоде заболевания с прогрессирующим вариантом течения ишемического инсульта, а также с тяжестью инвалидизирующих нарушений на момент выписки по модифицированной шкале Рэнкина и низкой выживаемостью пациентов в постинсультном периоде.

Литература

1. Natriuretic peptides and mortality after stroke / A.M. Makikallio [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1016–1020.

2. Гончар, И.А. Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры острого инфаркта мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус // Минск: БелМАПО. – 2013. – 512 с.
3. Atrial natriuretic factor, but not oxytocin, is present in atherosclerotic plaques of human common carotid arteries / G. La Barbera [et al.] // Ital J Anat Embryol. – 2009. – Vol. 114 (2–3). – P. 129–136.
4. Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque with ^{64}Cu -Labeled Natriuretic Peptide and PET / Y. Liu [et al.] // JNM. – 2010. – Vol. 51. – P. 85–91.

АССОЦИИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА

Степанова Ю.И.,* Гончар И.А.**

* Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

** Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск

Введение. Тромбоциты принимают непосредственное участие в процессах тромбообразования посредством высвобождения биологически активных субстанций на фоне развития эндотелиальной дисфункции при сосудистой патологии ишемического генеза [1,2]. **Цель** исследования – оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во взаимосвязи с клиническими характеристиками пациентов с инфарктом головного мозга (ИГМ) в острейшем периоде.

Материалы и методы исследований. Проспективно обследован 191 пациент с острым ИГМ (средний возраст $72,1 \pm 9,9$ г.). Медиана времени от развития инсульта до взятия крови составила $22,5 \{16,0; 27,0\}$ ч. В контрольную группу включено 40 практически здоровых добровольцев (средний возраст $64,4 \pm 8,3$ г.). Оптическую агрегатометрию тромбоцитов (ОАТ) проводили на агрегометре AP-2110 производства «СОЛАР» (РБ) с использованием в качестве индуктора тромбоцитарной агрегации раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 0,5 мкмоль/л. Определяли степень, скорость, время агрегации. При статистическом анализе непараметрических данных, представленных в виде медианы и квартилей, применяли тест Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При ишемическом инсульте все параметры ОАТ, индуцированной АДФ в низкой концентрации, достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы, что отражало выраженную активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в первые 48 ч ИГМ, отмеченную нами ранее [3]. Показатели ОАТ, индуцированной раствором АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л, в зависимости от клинических характеристик пациентов представлены в таблице. Ряд факторов риска ИГМ был ассоциирован с повышением скорости ОАТ: злоупотребление

алкоголем ($p = 0,014$), курение ($p = 0,014$), а также острые инфекционные заболевания ($p = 0,014$). Прогрессирующее течение инсульта характеризовалось более высоким уровнем степени ОАТ по сравнению с регрессирующим: 69 {60; 80} и 66 {56; 74} % соответственно; $p = 0,040$. Патогенетические подтипы ИГМ, диагностированные по критериям TOAST, имели достоверные различия скорости ($p = 0,013$) и степени ($p = 0,011$) ОАТ.

Таблица - Параметры оптической агрегатометрии тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л, в 1-е сутки госпитализации пациентов с острым ИГМ (n=191)

Параметры	Градации	n	Скорость агрегации, %/мин		Степень агрегации, %		Время агрегации, мин	
			Med {Q1; Q3 }	p	Med {Q1; Q3 }	p	Med {Q1; Q3 }	p
Мужской пол	есть	87	37 {32; 46}	НЗ	67 {58; 76}	НЗ	5 {4; 7}	НЗ
	нет	104	37 {32; 45}		69 {59; 78}		5 {4; 5}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	64	38 {32; 48}	НЗ	69 {60; 81}	0,040	5 {4; 7}	НЗ
	нет	127	37 {32; 44}		66 {56; 74}		5 {4; 7}	
Локализация ИГМ	левый КБА	89	37 {32; 48}	НЗ	70 {60; 80}	НЗ	5 {4; 7}	0,030
	правый КБА	61	35 {30; 44}		66 {55; 75}		5 {4; 7}	
	ВББ	38	38 {33; 44}		65 {57; 70}		4 {3; 5}	
	мультифокальный	3	38 {36; 50}		69 {33; 45}		5 {5; 6}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	77	38 {33; 45}	0,013	66 {59; 80}	0,011	5 {4; 6}	НЗ
	кардиоэмболия	41	35 {29; 38}		64 {53; 71}		5 {4; 7}	
	микроангиопатия	37	35 {32; 44}		68 {55; 74}		5 {4; 6}	
	другой	36	43 {36; 49}		74 {62; 86}		6 {5; 7}	
Злоупотребление алкоголем	есть	19	44 {36; 50}	0,014	67 {61; 79}	НЗ	5 {4; 6}	НЗ
	нет	171	38 {31; 49}		77 {67; 86}		8 {6; 9}	
Курение	есть	18	43 {39; 49}	0,014	73 {62; 79}	НЗ	5 {4; 7}	НЗ
	нет	173	36 {31; 45}		67 {58; 76}		5 {4; 7}	
Острые инфекционные заболевания	есть	26	44 {35; 50}	0,014	74 {59; 83}	НЗ	5 {4; 6}	НЗ
	нет	165	36 {32; 43}		67 {57; 75}		5 {4; 7}	
NIHSS ≤ 14 баллов при поступлении	есть	155	37 {32; 44}	НЗ	67 {59; 75}	НЗ	5 {4; 7}	0,023
	нет	36	40 {31; 50}		73 {59; 81}		5 {5; 7}	
NIHSS ≤ баллов при выписке	есть	161	37 {32; 44}	НЗ	67 {57; 75}	0,017	5 {4; 6}	НЗ
	нет	30	43 {32; 50}		73 {60; 86}		5 {5; 7}	
mШР ≤ 3 баллов при выписке	есть	115	37 {32; 44}	НЗ	67 {56; 74}	0,048	5 {4; 6}	0,014
	нет	76	37 {30; 46}		69 {59; 79}		5 {4; 7}	
Примечание - Данные представлены в виде медианы и нижнего, верхнего квартилей (Med {Q1; Q3}), КБА – каротидный бассейн артерий; ВББ – вертебробазилярный бассейн; NIHSS – шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; mШР – модифицированная шкала Рэнкина; НЗ – различия статистически незначимы.								

Установлено, что гиперагрегация кровяных пластинок, проявляющаяся увеличением степени ($p = 0,048$) и времени ($p = 0,014$) ОАТ, ассоциирована с тяжелой степенью функциональных нарушений на момент выписки, соответствующей 4-6 баллам модифицированной Шкалы Рэнкина (мШР). Инсульт, проявляющийся тяжелой степенью неврологических нарушений при поступлении в стационар (≥ 15 баллов NIHSS), характеризовался увеличением времени ОАТ в 1-е сутки лечения по сравнению с ИГМ с легкой или умеренной неврологической симптоматикой (≤ 14 баллов NIHSS): 5,31 {4,55; 7,32} и 4,9 {4,0; 6,45} мин соответственно; $p = 0,023$. В то же время у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом на момент выписки степень ОАТ в 1-е сутки лечения была выше, чем у лиц с легкой или умеренной выраженностью неврологических симптомов: 73 {60; 86} и 67 {57; 75} % в мин соответственно; $p = 0,017$.

Системный артериолосклероз, являющийся основным патогенетическим фактором цереброваскулярной патологии, представляет собой базисную площадку для тяжелого поражения сосудистой системы головного мозга, на основе которого реализуются морфологические изменения нейрональной ткани. При этом не только структурные модификации сосудистого эндотелия, но и функциональные изменения гемоваскулярных контактов между клетками крови и интимой сосудов нарушают кровоснабжение головного мозга и оказывают существенное влияние на гемостатический баланс при острой ишемии мозга [5].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что в возникновении и развитии стойкого неврологического дефицита, а также неблагоприятного функционального исхода при остром ИГМ ключевую роль играет повышение тромбогенного потенциала крови, сопряженное с эндотелиальной дисфункцией.

Литература

1. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – С. 79–91.
2. Лихачев, С.А. Ишемический инсульт: современные методы лабораторного мониторинга антитромботической терапии: учебно-методическое пособие / С.А. Лихачев, Ю.И. Степанова, И.А. Гончар. – Минск: БелМАПО, 2008. – 97 с.
3. Степанова, Ю.И. Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий / Ю.И.Степанова, А.И. Гончар, С.А. Лихачев // Саратовский научно-медицинский журн. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 770–775.
4. Immunomodulation Strategies for Preventing Vascular Disease of the Brain and Heart / J. Hallenbeck [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 2. – P. 1–8.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТРОМБОКСАНА В₂ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Степанова Ю.И.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Введение. При ишемических цереброваскулярных заболеваниях патологическое внутрисосудистое тромбообразование провоцируется атеросклеротическим повреждением сосудистого эндотелия, замедлением кровотока в области атероматозного сужения просвета сосудов, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, запуском коагуляционного каскада и угнетением локального фибринолиза [1, 2].

Ишемический инсульт в настоящее время рассматривается как заболевание тромбовоспалительного генеза, поскольку развитие воспалительной реакции на атероматозное повреждение сосудистой стенки ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, которая является звеном патогенетической цепи острой ишемии головного мозга [3]. Тромбоксан В₂ (ТхВ₂) – неактивный метаболит тромбоксана А₂, который синтезируется активированными тромбоцитами и является мощным проагрегантным агентом, стимулирующим процессы тромбообразования [4]. Целью исследования явился анализ содержания ТхВ₂ в плазме крови и установление его взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов с острым ИИ.

Материалы и методы исследований. В исследование были включены 25 пациентов с ИИ, средний возраст которых составил $69,7 \pm 10,1$ г. У пациентов получено информированное согласие, одобренное этическим комитетом. Время от развития ИИ до взятия крови составило $22,0 \{14,8; 25,0\}$ ч. Локализация очага инфаркта определена с помощью компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Все пациенты получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) по 75-150 мг в сутки.

В контрольную группу включено 14 практически здоровых добровольцев (средний возраст $67,5 \pm 9,3$ г.), не принимавших антитромбоцитарные препараты за 10 суток до исследования. Содержание ТхВ₂ в плазме крови пациентов в 1-е и на 10-е сутки госпитализации и лиц контрольной группы определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов «R&D Systems» (США). Оптическую агрегатометрию тромбоцитов (ОАТ) проводили на агрегометре AP-2110 производства «СОЛАР» (РБ) с использованием в качестве индуктора тромбоцитарной агрегации раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 0,5 мкмоль/л. Определяли степень, скорость, время агрегации. Для проведения статистического анализа использованы непараметрические методы; оценку корреляционных связей проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Динамика содержания TxB_2 в плазме крови пациентов с ИИ представлена в таблице 1. В дебюте инфаркта головного мозга отмечалась выраженная гиперэкспрессия метаболита в сравнении с данными контрольной группы – 9,3 {7,4; 10,1} и 4,3 {3,7; 4,8} нг/мл соответственно; $p < 0,001$.

На 10-е сутки лечения сохранилась аналогичная закономерность – плазменная концентрация TxB_2 превышала соответствующие значения здоровых лиц; $p = 0,005$, что отражало недостаточный антиагрегантный эффект АСК у пациентов с ИИ. Однако при сравнении содержания TxB_2 в динамике исследования выявлено снижение этого параметра у пациентов на 10-е сутки терапии в сравнении с исходными данными; $p = 0,02$. Необходимо отметить, что на сегодняшний день препаратом выбора для антиагрегантного лечения ИИ является АСК, однако от 24 до 36% лиц в популяции нечувствительны к данному препарату [5].

Таблица 1 – Динамика содержания тромбосана B_2 в плазме крови пациентов с ИИ в 1-е и на 10-е сутки госпитализации, Med {Q1; Q3}

Параметры	Контроль (n=14)	ИИ 1-е сутки (n=25)	ИИ 10-е сутки (n=25)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1	2	3			
Содержание TxB_2 , нг/мл	4,3 {3,7; 4,8}	9,3 {7,4; 10,1}	6,9 {5,8; 7,6}	<0,001	0,005	0,02
Примечание. p_{1-2} – статистически значимая разница между данными контрольной группы и пациентов с ИИ в 1-е сутки; p_{1-3} – статистически значимая разница между данными контрольной группы и пациентов с ИИ на 10-е сутки; p_{2-3} – значимая разница между данными пациентов в 1-е и на 10-е сутки госпитализации.						

При проведении корреляционного анализа обнаружены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнем TxB_2 у пациентов с инфарктом мозга и параметрами агрегационной активности тромбоцитов как в 1-е, так и на 10-е сутки их пребывания в стационаре, что представлено в таблице 2. Выявленные корреляционные зависимости свидетельствуют о том, что уровень TxA_2 , о содержании которого мы судим по экспрессии в плазме крови его стабильного метаболита TxB_2 , напрямую определяет характер агрегационной активности кровяных пластинок. Так, в 1-е сутки наблюдалась тесная корреляционная связь между скоростью и степенью АДФ-индуцированной агрегатометрии тромбоцитов с концентрацией тромбосана: $r = 0,69$ и $r = 0,56$ соответственно; $p = 0,01$ и $p = 0,01$. Аналогичная картина установлена и на 10-е сутки исследования.

Следовательно, активация тромбоцитов, которые являются связующим звеном между действием факторов риска сосудистых нарушений и тромботическим повреждением сосудистого эндотелия, сопровождается изменением реологических свойств крови и нарушением ангиогемических взаимодействий при ИИ [6].

Таблица 2 – Корреляционные взаимосвязи между содержанием тромбоксана В₂ в плазме крови и показателями ОАТ у пациентов с ИИ в 1-е и на 10-е сутки госпитализации

Сравниваемые показатели	Коэффициент Спирмена			
	1-е сутки	<i>p1</i>	10-е сутки	<i>p2</i>
ТxB ₂ , нг/мл - Скорость агрегации, %/мин	0,69	0,01	0,44	0,03
ТxB ₂ , нг/мл – Степень агрегации, %	0,56	0,01	0,52	0,015
Примечание. <i>p1</i> – статистически значимая разница между данными в 1-е сутки наблюдения; <i>p2</i> – статистически значимая разница между данными на 10-е сутки.				

Таким образом, результаты исследования демонстрируют целесообразность индивидуализации назначения антитромботических лекарственных средств с использованием лабораторного мониторинга состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Выявлены тесные взаимосвязи между гиперэкспрессией тромбоксана В₂ и гиперагрегацией тромбоцитов в остром периоде ИИ, что свидетельствует о недостаточной лабораторной эффективности препаратов аспирина.

Литература

1. Практическая кардионеврология / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. – М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2010. – 304 с.
2. Wagner, D.D. The vessel wall and its interactions / D.D. Wagner, P.S. Frenette // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 5271–5281.
3. Nieswandt, B. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? / B. Nieswandt, C. Kleinschnitz, G. Stoll // The Journal of Physiology. – 2011. – Vol. 589. – P. 4115–4123.
4. Cattaneo, M. The role of laboratory monitoring in antiplatelet therapy / M. Cattaneo // Handb. Exp. Pharmacol. – 2012. – Vol. 210. – P. 471–94.
5. Методы диагностики и лечения нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при остром инфаркте мозга: Инструкция по применению № 228-1213. – Минск, 2014 г. –15 с.
6. Динамика показателей оптической агрегатометрии тромбоцитов при инфаркте мозга / Ю.И. Степанова [и др.] // Вести Национальной академии наук Беларуси. – 2012. – № 1. – С. 67–71.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Губич Т.С., Казаева Н.А., Русских И.И.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск*

В регуляции сосудистого тонуса у лиц с артериальной гипертензией (АГ) принимает участие значительное количество медиаторов. Серотонинергические нейроны шва среднего мозга иннервируют церебральные сосуды и их активность влияет на интенсивность мозгового кровотока [2]. Имеются данные об уменьшении содержания серотонина, а также дофами-

на, норадреналина, адреналина в коре больших полушарий мозга, мозжечке, таламусе, среднем мозге, гиппокампе при экспериментальной ишемии у кроликов [2]. Однако, взаимосвязь обмена серотонина, адреналина и норадреналина у лиц с АГ изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между содержанием медиаторов и развитием церебрального вазоспазма.

Материал и методы: Обследовано 35 пациентов с АГ в возрасте $46,7 \pm 1,8$ лет, из них 17 (49%) мужского и 18 (51%) – женского пола. Оценка мозгового кровотока осуществлялась методом реоэнцефалографии (РЭГ), которая проводилась по тетраполярной методике в положении пациента сидя в фронтотастоидальном отведении с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард М» с автоматическим компьютерным анализом параметров реограммы [3].

Исследование серотонина, эндотелина и кортизола выполнялось иммуноферментным методом из сыворотки крови. Определение уровня серотонина проводилось с использованием реагента производства Labor Diagnostika Nord GmbH & Co/ KG (Германия) на фотометре SUNRISE (производитель Tecan). За нормальное значение принималось содержание серотонина от 80 до 450 пг/мл (для женщин) и от 40 до 450 пг/мл (для мужчин). Для исследования уровня эндотелина использован реагент производства DRG (США) на фотометре SUNRISE (производитель Tecan). За нормальное значение принимался уровень 0-10 нг/мл. Исследование кортизола проводилось с использованием реагента VIDAS Cortisol S на приборе mini Vidas, (производитель BioMerieux, Франция). Норма – 54,94-287,56 пг/мл.

Из плазмы крови иммуноферментным методом выполнялось исследование адреналина и норадреналина с использованием реагента производства Labor Diagnostika Nord GmbH & Co/ KG, Германия на фотометре SUNRISE (производитель Tecan). Норма для адреналина <100 пг/мл, в анализ не включались данные при содержании адреналина <5 пг/мл. Нормальное значение для норадреналина <600 пг/мл, в анализ не включались результаты при уровне норадреналина <50 пг/мл. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6,0 для WINDOWS.

Результаты и обсуждение: У 35 пациентов, включенных в исследование, выполнено 57 исследований мозговой гемодинамики с помощью РЭГ, показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Мозговой кровоток у включенных в исследование пациентов с артериальной гипертензией ($M \pm m$)

	A (Ом) Норма 0,11-0,2 Ом	B/A (%) Норма 55-75%	BO (%) Норма 0-25%	BB (Ом)	F(Ом/с) Норма 0,17±0,0009 Ом/с
Левая сторона	0,066±0,004	108,6±5,9	20,96±2,19	0,0076±0,0009	0,15±0,008
Правая сторона	0,085±0,015*	121,7±14,8	29,27±4,42*	0,0159±0,0085*	0,18±0,02*

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различия показателей правой стороны и левой стороны.

Для обследованных пациентов с АГ было характерно снижение артериального кровенаполнения головного мозга (выявлено у 90% обследованных), а также асимметрия кровотока между правым и левым полушариями (выявлено у 9% пациентов). Значение показателя А в левом полушарии было существенно ниже, чем в правом (табл. 1, $p < 0,05$), в обоих полушариях было ниже нормы.

Значение показателя В/А, характеризующего тонус мелких мозговых сосудов, в обоих полушариях более, чем в 1,5 раза превышало возрастную норму (табл. 1). Повышение тонуса мелких мозговых сосудов как слева, так и справа имело место у 54 (95%) из 57 обследованных. Асимметричное повышение тонуса мелких мозговых сосудов диагностирована у 9 (16%) из 57 результатов тестов.

Скорость объемного кровотока оценивалась по значению показателя F. У большинства обследованных (слева у 94%, справа – у 91%) имело место отклонение значения данного показателя от нормы. Снижение скорости объемного кровотока слева имело место у 39 (69%) обследованных, справа – у 33 (58%) пациентов, повышение скорости объемного кровотока отмечалось у 14 (25%) и 19 (33%) пациентов, соответственно. Асимметрия скорости объемного кровотока отмечалась у 17 (30%) случаев.

У 35 включенных в исследование пациентов проведено 79 исследований содержания серотонина на разных этапах динамического наблюдения. В среднем по группе содержание серотонина составило $79,7 \pm 6,5$ пг/мл, в том числе у мужчин – $87,3 \pm 6,2$ пг/мл (в пределах нормы), у женщин – $69,9 \pm 9,5$ пг/мл (ниже нормы).

Снижение содержания серотонина имело место у 30 (38%) из 79 обследованных. У женщин более низкое, чем в норме содержание серотонина имело место у 14 (33%) из 43 обследованных, среди мужчин – у 16 (45%) обследованных ($p > 0,05$).

Содержание адреналина и норадреналина исследовано в 27 случаях. В среднем по группе уровень адреналина составил $26,6 \pm 6,0$ пг/мл, норадреналина – $288,0 \pm 130,9$ пг/мл, т.е. находилось в пределах нормы, что может быть связано с исключением из исследования лиц с патологией надпочечников.

При проведении анализа с определением ранговых корреляций методом Спирмена установлено отсутствие взаимосвязи между содержанием серотонина и уровнем норадреналина ($R = -0,154$, $p = 0,4$) и адреналина ($R = 0,077$, $p = 0,685$).

У 35 включенных в исследование пациентов проведено 80 исследований уровня кортизола. Содержание кортизола составило $173,54 \pm 6,8$ пг/мл, т.е. укладывалось в норму, что может быть связано с тем фактом, что в исследование не включались пациенты со вторичной АГ.

Уровень эндотелина определен у 74 пациентов. Его значение в среднем по группе – $5,4 \pm 0,2$ нг/мл – укладывалось в норму (0-10 нг/мл).

При вычислении ранговых корреляций с определением коэффициента Спирмена установлено отсутствие достоверной взаимосвязи между содержанием кортизола и серотонина ($R=0,028$, $p=0,8$), кортизола и эндотелина ($R=0,088$, $p=0,44$), а также содержанием серотонина и уровнем эндотелина ($R=-0,11$, $p=0,34$).

Артериальное и венозное кровенаполнение головного мозга не были связаны с уровнем кортизола и эндотелина ($p>0,05$). Однако, выявлена достоверная отрицательная корреляция между тонусом мелких мозговых сосудов и уровнем серотонина в плазме крови ($R=-0,41$, $p=0,019$), т.е. чем ниже уровень серотонина в плазме крови, тем выше тонус мелких мозговых сосудов. Более низкое содержание серотонина в плазме крови, по-видимому, сопровождается повышением его содержания в веществе мозга. При этом реализуются ангиоспастические эффекты серотонина.

Литература

1. Бельская, М.И. Мозговая гемодинамика у больных ишемической болезнью сердца на этапах восстановительного лечения: автореферат дис... канд. мед. наук: 14.00.06 / БелНИИ кардиологии; М.И. Бельская. – Минск, 1999. – 23с.
2. Изати-Заде, К.Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Изати-Заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии. – № 9. – 2004. – С. 62–70.
3. Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство) / под науч. ред. Г.И. Сидоренко. – Минск, 1994. – 272 с.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ РЕОРГАНИЗАЦИИ В ЭНДОТЕЛИИ МИКРОСОСУДОВ И НЕЙРОНОВ CA1 ОБЛАСТИ ГИППОКАМПА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ *IN VITRO*

*Пашкевич С.Г., * Емельянова А.А., * Рубахова В.М., * Гайнутдинов Х.Л., **, *****

*Июдин В.С., ** Андрианов В.В., ** Песоцкая Я.А., **** Кульчицкий В.А. **

**Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

***Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань*

****Казанский федеральный университет, г. Казань*

*****Белорусский государственный университет физической культуры, г. Минск*

Введение. При интенсивных или анаэробных физических нагрузках, развитии сахарного диабета, гипертонии, атеросклероза, воспалительных заболеваний, а также росте злокачественных новообразований эндотелий становится модулятором многих патологических процессов в организме. Освобождение NO при острой церебральной ишемии может иметь как отрицательное, так и положительное влияние на исход гипоксического воздействия, поскольку в патофизиологических механизмах нарушения церебрального кровотока принимают участие разные формы синтаз NO: nNOS, eNOS iNOS. Полагают, что NO может вызывать нейропротективный

эффект на начальном этапе возникновения ишемии, однако проявлять нейротоксическое действие во время реперфузии [1]. С целью уточнения этого вопроса изучена ультраструктура срезов гиппокампа с акцентом на особенности *stratum pyramidale* гиппокампа крысы, в которой расположены тела нейронов СА1 области гиппокампа в условиях снижения напряжения кислорода в искусственной цереброспинальной жидкости после моделирования ишемического инсульта.

Материал и методы исследования. Слайсы гиппокампа 3-4 недельных крысят в одной серии исследований (n=15) инкубировали в искусственной цереброспинальной жидкости с добавлением карбогена. Условия ишемии во второй серии исследований (n=15) формировали путем последующего отмывания слайсов в течение 10 мин в искусственной цереброспинальной жидкости без добавления карбогена. Слайсы гиппокампа орошали раствором Рингер-Локка, затем погружали в 4%-ный раствор глутаральдегида, приготовленный на фосфатном буфере (РН 7.2). Далее согласно стандартной методике Н.Н. Боголепова (1978) получали материал для электронно-микроскопического анализа. Срезы контрастировали по методу Рейнольдса цитратом свинца и просматривали под электронным микроскопом JEM-100 CX.

Результаты и их обсуждение. Для капиллярной части сосудистого русла характерна тесная связь функционирования нейронов и глиальных клеток (астроцитов, олигодендроглии и микроглии). Это позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс – нейроваскулярную единицу [2]. Ультраструктура элементов микроциркуляторного русла слайсов гиппокампа 1 серии в основном не нарушена (рисунок А).

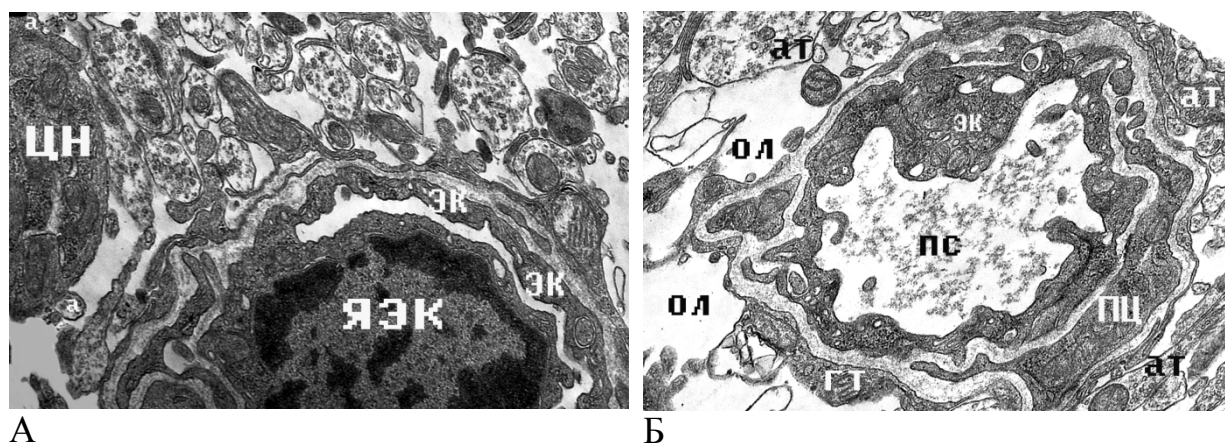


Рисунок А) Ультраструктура элементов эндотелиальных клеток и ядра сосуда в нейропиле гиппокампа при инкубации с добавлением карбогена. ЭК-эндотелиальные клетки, ЯЭК- ядро эндотелиальной клетки, ЦН – цитоплазма темного нейрона, а – аксонная терминаль. Начальное увеличение – 8 200; Б) Ультраструктура сосуда и околососудистого пространства гиппокампа в условиях гипоксии. Описание в тексте. ПС – просвет сосуда,

ЭК- эндотелиальная клетка, ПЦ –перицит, АТ- аксонные терминалы, ГТ – глиальная ткань, ОЛ – очаги лизиса. Начальное увеличение – 7 200.

Основным механизмом изменения просвета капилляра является сократительная активность перицита, возникающая вследствие наличия в его цитозоле актина, миозина и тропонина, а также жесткой фиксации перицита к эндотелиальной трубке при помощи фибронектина. Гипоксия ведет к активации перекисного окисления липидов, неферментативной реакции между выделяемым оксидом азота и супероксид ионом с формированием пероксинитрита, который, в свою очередь, снижает выделение из астроцита монооксида азота, что поддерживает перицит в спазмированном состоянии [2]. После моделирования 10 мин ишемии во 2 серии исследований, активация ультраструктуры элементов микроциркуляторного русла проявляется наличием перицитов, прилегающих к эндотелиальным клеткам со стороны наружной мембраны. Внутриклеточное пространство последних, как и эндотелиоцитов, имеет высокую степень электронной плотности. В то же время в околососудистом пространстве зафиксированы очаги деструкции и лизис элементов нейропиля (рисунок Б), выявляется увеличение числа клеток и отростков глиальной ткани. Зафиксировано отсутствие функциональной гиперемии, следовательно данное воздействие не инициирует процесс деструкции. Кроме того, в условиях ишемии в нейропиле гиппокампа отмечено наличие электронноплотных элементов и измененных синапсов, а в периваскулярном пространстве выявляются очаги лизиса элементов нейропиля. Интересен факт появления нейроцитов с признаками апоптоза. Отличительной чертой этой серии опытов служит заметное количество активных синапсов с многочисленными везикулами в пресинаптических аксонных окончаниях. Это относится как к обычным синапсам на небольших узких веточках дендритов и их шипиках, так и синапсам, образованным терминалями электронноплотных нервных клеток. Так, после 10 мин ишемии наряду с деструктивными процессами в нервной ткани гиппокампа происходит повышение синаптической активности, о чем свидетельствуют многочисленные синаптические контакты с сохраненной структурой пре- и постсинаптических зон. Визуализирован факт предшествующей активации набухшей с фрагментированными отростками астроглии, а также наличие амебоидной структуры клеток микроглии. Эти данные подтверждают мнение о том, что реакция синаптических образований в условиях гипоксии в слайсах гиппокампа неоднозначна. Предварительное введение L-NAME или L-NNA (ингибиторы nNOS и eNOS) сопровождалось ослаблением деструктивных явлений. Известно, что eNOS, ассоциированная с caveолином, локализована на внутренней поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток. При нарушении ультраструктуры эндотелиальных клеток eNOS вытесняется из комплекса с caveолином, активируется, образуя небольшое количество оксида азота, который вызывает понижение концентрации внутриклеточного кальция, пре-

дохраняя нервные клетки от последствий эксайтотоксичности. Отмеченные повреждения нейронов позволяют предположить, что в данных условиях эксперимента NO проявляет токсические свойства за счет избыточной выработки с помощью нейрональной NO-синтазы вследствие глутаматной стимуляции. С помощью метода ЭПР-анализа обнаружено снижение содержания NO в несколько раз через 72 ч после моделирования ишемического инсульта *in vivo* [3]. Изменения ультраструктуры эндотелия микрососудов CA1 области гиппокампа, являются триггерным механизмом защитных реакций по типу «борьба-бегство» и выбора либо нейропротекторного либо нейродегенеративного способа ответа на повреждающий стимул. Поскольку NO проявляет свойства двуликого Януса, возможно, что в защитной реакции на ишемические повреждения мозга при выборе клетками эндотелия синтаз монооксида азота значительную роль играют нейроваскулярные единицы.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 12-04-90033-Бел_а) и БРФФИ (грант № Б12Р-047).

Литература

1. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 315–427.
2. Касаткин, Д.С. Нейровазальная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротекторных препаратов / Д.С. Касаткин // *Неврологія. Конспект лікаря.* – 2012. – № 2(279). – С. 38–39.
3. Юртаева, С.В. ЭПР-исследование NO, образующегося при блокаде 5-HT₂-рецепторов в крови, сердце и печени крыс с инфарктом миокарда / С.В. Юртаева [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научно-теоретический журнал.* – 2008. – Том 146, № 6. – С. 655–658.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ – ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Беловол А.Н., Шалимова А.С.***

**Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков*

***Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков*

Коморбидность гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2т) является серьезной проблемой, что связано с более ранним развитием поражения органов-мишеней и последующими сердечно-сосудистыми катастрофами. Установлено, что повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт.ст. у больных СД 2т, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 20%. Исследования последних лет показали, что патогенетические механизмы, обуславливающие развитие ГБ, инсулинорезистентности (ИР) и СД 2т, во

многом перекликаются и приводят к прогрессированию заболеваний. Гиперинсулинемия и ИР являются одними из факторов, которые определяют частоту развития ССО при СД 2т. Связующим звеном между ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, по мнению исследователей, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Опубликованные в последнее время результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ИР вызывает нарушение физиологических механизмов вазодилатации. В настоящее время установлено, что ИР и ЭД являются тесно ассоциированными состояниями, однако гипотезы взаимоотношений ИР и ЭД достаточно противоречивы, что обуславливает дальнейшее тщательное исследование этих патологических состояний.

Активно изучаются также другие показатели, характеризующие функцию эндотелия, в частности интерлейкины (ИЛ). Данные эпидемиологических и генетических исследований свидетельствуют о связи повышенного уровня ИЛ-6 с ИР и указывают на то, что повышенное его содержание в крови является одним из прогностических маркеров развития СД 2т. В формировании ЭД в условиях ИР важную роль отводят фактору некроза опухолей- α (ФНО- α), который, по данным исследователей, способствует развитию ИР и может рассматриваться как ранний маркер СД 2т. Кроме этого, по последним данным, ФНО- α в культуре эндотелиальных клеток индуцирует их апоптоз.

Цель работы заключалась в оценке выраженности ЭД у пациентов с коморбидной патологией – ГБ и СД 2т.

Материалы и методы исследования. Обследовано 132 пациента с ГБ II стадии, 2 степени и СД 2т средней тяжести, субкомпенсированным. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц.

Стандартными биохимическими методами определялись концентрации глюкозы венозной крови натощак, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности. Для изучения функционального состояния эндотелия всем больным проводилось определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Исследования проводили линейным широкополосным датчиком 5–12 МГц в доплеровском режиме с цветным картированием трижды на левой и правой плечевых артериях с 15-минутным перерывом между пробами по методике Celermajer D.S. в модификации Ивановой О.В. В норме максимальная вазодилатация артерии должна превышать 10% от исходного диаметра. Одновременно проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) на 2 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии. Скорость пульсовой волны (СПВ) в СА определялась W-Track-методом (методом фазового трекинга, запатентованным производителями сканера). Определение СПВ в брюшной аорте (БА) (от устья левой подпочечной артерии к бедренной артерии) проводили с использованием фазированного

датчика с частотой 2–4 МГц. Путем проведения иммуноферментного анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы «STATISTICA».

Результаты и их обсуждение. Анализ структурно-функционального состояния магистральных сосудов у пациентов с ГБ и СД 2т показал изменения в стенке сосудов, которые проявлялись увеличением ТИМ и СПВ в сонных артериях и брюшной аорте, а также снижением степени ЭЗВД, что достоверно ($p < 0,05$) отличало основную группу от контрольной (таблица 1). Указанные изменения можно объяснить активацией медиаторов симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повреждению эндотелия, утолщению комплекса интима-медиа, перестройке архитектоники медиа и адвентиция, увеличению ригидности сосудистой стенки, сопровождающейся ускорением пульсовой волны.

Таблица 1. Показатели структурно-функционального состояния магистральных сосудов у обследованных пациентов

Показатели	Основная группа (ГБ + СД 2т), n=132	Контрольная группа, n=20
ТИМ, мм	0,82 $\pm$ 0,007	0,65 $\pm$ 0,005*
СПВ СА, м/с	8,51 $\pm$ 0,74	6,07 $\pm$ 0,56*
СПВ БА, м/с	8,14 $\pm$ 0,65	6,39 $\pm$ 0,49*
ЭЗВД, %	6,35 $\pm$ 0,47	13,16 $\pm$ 0,97*

Примечание: * – разница между основной и контрольной группами достоверна.

Учитывая важную роль цитокинов в развитии ЭД, у обследованных пациентов были определены уровни ФНО- α и ИЛ-6. Результаты исследования показали, что у пациентов с коморбидной патологией – ГБ и СД 2 типа уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 (191,2 $\pm$ 7,9 пг/мл и 164,9 $\pm$ 7,7 нг/мл соответственно) значительно превышали ($p < 0,001$) значения показателей в контрольной группе (65,1 $\pm$ 4,8 пг/мл и 59,4 $\pm$ 4,7 нг/мл соответственно)

Проведенный корреляционный анализ уровней цитокинов с показателями структурно-функционального состояния магистральных сосудов показал тесные прямые корреляционные связи ФНО- α и ИЛ-6 со СПВ СА, СПВ БА, прямые корреляционные связи средней силы – с ТИМ, а также обратные корреляционные связи средней силы с ЭЗВД (таблица 2).

Таблица 2. Линейные корреляции цитокинов с показателями структурно-функционального состояния магистральных сосудов при ГБ и СД 2т

	ТИМ	СПВ СА	СПВ БА	ЭЗВД
ФНО- α	$r = 0,42, p < 0,05$	$r = 0,76, p < 0,01$	$r = 0,74, p < 0,01$	$r = -0,44, p < 0,05$
ИЛ-6	$r = 0,38, p < 0,05$	$r = 0,71, p < 0,01$	$r = 0,72, p < 0,01$	$r = -0,42, p < 0,05$

Выводы. Изменения сосудистой стенки у пациентов с ГБ и СД 2т проявляются увеличением ТИМ и СПВ в СА и БА, снижением степени ЭЗВД. Установленные изменения уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и данные корреляционного анализа свидетельствуют об их важной роли в формировании ЭД при ГБ и СД 2т.

Литература

1. Братусь, В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
2. Майоров, А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
3. Маньковский, Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2012. – № 1. – С. 31–36.
4. Недогода, С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата / С.В. Недогода. – М., 2012. – 80 с.
5. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2011 // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 11–61.
6. Caballero, A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease / A.E. Caballero // Obes. Res. – 2003. – Vol.11. – №11. – P. 1278–1289.

РАЗДЕЛ IV

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Родионов Ю.Я.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Результаты экспериментальных исследований и их теоретический анализ привели к выводу общебиологического значения: механизмы любой физиологической системы не могут свободно устанавливать уровни своей активности в изолированном виде, вне зависимости от всей совокупности уровней активности других физиологических систем [1]. В полной мере это относится к эндотелию. Хотя эндотелий распределён во всей сосудосодержащей массе тела, он имеет характеристики целостного органа. В 1964 году Видергельм и др. зарегистрировали пульсирующее внутрикапиллярное давление. Это позволило мне в 1965 году сформулировать гипотезу: транскapиллярный обмен пульсирует на фоне стационарного механизма Старлинга, а проницаемость эндотелия изменяется в колебательном режиме, заданном пульсирующей функцией сердца (биологическое «квантование» процесса) [2]. В дальнейшем было обосновано положение, что эндотелий является датчиком (сенсором), воспринимающим пульсовые колебания кровотока и давления, создаваемые сердцем. На предыдущих конференциях по «Дисфункции эндотелия» нами обсуждались эти проблемы. В настоящей работе мы обосновываем положение, что эндотелий обладает множеством функциональных способов влияния на сосудистый тонус.

Материалы и методы. Теоретический анализ сведений, опубликованных в доступной литературе, в свете полученных нами результатов экспериментальных и теоретических исследований.

Результаты и их обсуждение. 1) С открытием в 1980 году Фурхготом и Завадским роли эндотелия в реакции артериальных сосудов на действие вазоактивных факторов стало ясным, что целостный нормальный эндотелий необходим для регуляции кровотока в органах и тканях. Монкада С. и соавт. открыли роль эндотелия в синтезе простациклина (PGI₂) и «эндотелиального фактора релаксации» (ЭДРФ) в регуляции тонуса сосудов, и установили, что ЭДРФ – это NO [8]. В эндотелии вырабатываются и другие мощные вазодилататоры: производные активации циклооксигеназы; эпоксиэйкозантириеновые кислоты (продукты активации цитохрома P450); аденозин; H₂O₂, CO, H₂S, диоксид серы; некоторые пептиды (брадикинин,

атриопептин и др.); ионы калия, которые могут попасть в окружающую среду из эндотелия при открытии «активируемых кальцием K^+ -каналов». Кстати, H_2O_2 в некоторых тканях и в некоторых случаях может вызвать вазоконстрикторное действие. Сосудосуживающим действием факторов эндотелиального происхождения обладают, например, эндотелины. Так, эндотелин-1 - это вазоконстриктор и стимулятор пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Ангиотензин-превращающий фермент люминарной поверхности цитоплазматической мембраны эндотелия может местно образовать ангиотензин II. Тромбоксансинтаза эндотелия способна освободить вазоконстриктор тромбоксан A_2 . Недавно доказано, что интенсивное образование PGI_2 может вызвать парадоксальную вазоконстрикцию путём активации тромбоксановых рецепторов.

2) Важнейшим направлением являются исследования эмбриогенеза эндотелия и его роли в появлении циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов. Это крайне сложно и интересно. Эндотелиоциты крови, как и резидентные эндотелиоциты, гетерогенны по многим своим свойствам и происхождению. Это клетки, которые слущиваются, открепляются от базальной мембраны на всех уровнях структуры системы кровообращения и попадают в кровоток. И те клетки, что образуются в красном костном мозге из стволовых клеток. Стволовые клетки впервые описал великий русский гистолог А.А. Максимов, давший им в 1909 году название *Stammzelle* (stem cells, стволовые клетки) и обосновавший «унитарную теорию» происхождения форменных элементов крови. Эндотелиоциты костномозгового происхождения играют существенную роль в постинфарктном неоваскуляризации, в заживлении ран, в васкуляризации сетчатки глаз, в опухоленезе и т.д. Особое значение циркулирующие эндотелиоциты имеют в патогенезе острой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, острой и хронической ишемии почек, различных видов кардиомиопатии и др. Первые эндотелиоциты в эмбриогенезе птиц образуются в «гематопоетических кровяных островках», тогда как у теплокровных животных эмбриогенез эндотелия только начинает изучаться. Ла Рю и соавт. (La Rue A.C. et al., 2003) удалось установить, что циркулирующие эндотелиоциты в эмбриогенезе действительно участвуют в образовании кровеносных сосудов эмбриона. Однако основная работа в этих направлениях ещё впереди.

3) Эндотелий участвует в регуляции кровотока, ангиогенеза и неоваскуляризации, воспаления, процессов ремоделирования сосудов, активации динамических свойств тромбоцитов и тромбоза, заживления ран, роста опухолей, метастазирования, и во множество других физиологических и патофизиологических реакций.

4) Эндотелий освобождает «эндотелиальный фактор гиперполяризации» (ЭФГП), действие которого на ГМК подобно таковому NO и PGI_2 . Свойствами ЭФГП обладают также CO, H_2S , H_2O_2 , эпоксиэйкозатриеновые кислоты, атриопептин С-типа, ионы K^+ .

5) С начала 21 века интенсивно исследуется роль эпигенетических факторов активности эндотелия, особенно при сахарном диабете. Описан феномен эпигенетической «гипергликемической метаболической памяти эндотелия» (Pirola et al., 2010). Показана роль устойчивой активации ядерного фактора транскрипции NF-κB эндотелия в патогенезе сахарного диабета 2-типа. В эпигенетическое управление эндотелием вовлечён механизм деацетилирования сиртуинами (SIRT1) гистонов и негистонных белков.

6) Интенсивно исследуются проблемы структурно-функциональной природы «миоэндотелиальных щелевых контактов». Посредством этих контактов передаются управляющие электрические сигналы, генерированные сердцем [2] и обеспечиваются электрически непрерывные контакты между соседними эндотелиоцитами, ГМК и клеточными кооперациями, адипоцитами, клетками Руже и т.п. Через них происходит диффузия медиаторов, в том числе и облегчённая, ускоренная благодаря пульсирующим колебаниям кровотока и давления в макрогемодинамике и микроциркуляции. Выясняется значение коннексинов, особенно Cx37, Cx40, Cx43, Cx45. Благодаря низкому омическому сопротивлению белков межэндотелиоцитарных щелевых контактов, обеспечивается быстрая (практически мгновенная!) и эффективная передача электрических сигналов (эфаптическая связь). Быстро распространяется и эффект гиперполяризации, вызывающий на уровне микроциркуляции расслабление сосудов с обеспечением адекватного приёма очередной порции поступающей крови [2].

7) Доказана активная роль периваскулярной жировой ткани, адипоцитов, в регуляции тонуса сосудов и во взаимодействии с эндотелием. Адипоциты высвобождают «адипоцитарный фактор гиперполяризации» (ADRF) и расслабляют сосуды. Некоторые факторы адипоцитов периваскулярной ткани (адипокины) обладают антиатерогенным действием (адипонектин), другие (реактивные формы O₂, образующиеся при активации NADPH-оксидазы) вызывают вазоконстрикцию и фиброз сосудов с усилением их жёсткости. Эндотелий находится на границе, где диффундирующие из него медиаторы влияют на тонус ГМК сосудов со стороны люминарной поверхности, тогда как со стороны адвентиции на ГМК влияют факторы, освобождающиеся из адипоцитов.

8) Открытие нами 45 лет тому назад неизвестного ранее явления регуляторных взаимосвязей ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с системами свёртывания крови, фибринолиза, комплемента (механизмы иммунитета), с динамическими свойствами тромбоцитов [6, 7] позволило понять значение многообразия физиологических эффектов РАС, генерализованной и тканевой (локальной). Обосновать эффективность применения препаратов, модулирующих активность РААС в фармакологической и клинической практике. Очень важно, что РАС взаимно вовлекается в регуляцию врождённого и приобретённого (адаптационного) иммунитета. Особое значение имеют результаты исследований роли минералокортикоидных рецепторов в модификации

резистентности к инсулину, ограничению выброса NO и его биодоступности, в развитии дисфункции эндотелия и нарастающей жёсткости стенок артериальных сосудов. Предложенная в 1978 году схема альтернативного образования ангиотензинов [7] в настоящее время обросла новыми структурными и функциональными связями. Открыты компоненты РААС в почках, сердце, кровеносных сосудах, мозге, жировой ткани, в клетках иммунной системы – практически повсеместно! Синтез ангиотензина II (АП) происходит в нейтрофилах и в ГМК, где он регулирует экспрессию ангиотензиногена и ренина, формирует несколько петель положительной и отрицательной «обратной связи». Если в 1974 году мы впервые в СССР показали роль циркулирующего растворимого ангиотензин-конвертирующего энзима (АКЭ или АПФ) в патогенезе острой почечной недостаточности [5], то в настоящее время установлено, что имеется не только твёрдофазная и растворимая формы АКЭ, но и его изоформа – АКЭ-2. Активность АКЭ-2 включает «неклассический путь образования ангиотензинов»: ангиотензины (1-9), (1-7), III, IV, (3-7), ангиотензин А (замена аспарагина на аланин в 1-й позиции пептида), аламандин (гептапептид после отщепления с COOH-конца фенилаланина), и другие физиологически активные производные ангиотензинов. Ещё в 1978 году подавляющее большинство исследователей (а мы это отразили в схеме альтернативного образования ангиотензинов) считало, что все продукты гидролиза АП неактивны, кроме его дезаспарагиновой формы – гептапептида АIII. Теперь эта область альтернативных путей образования ангиотензинов подвергается широкомасштабным и интенсивным исследованиям. Подчёркнём ещё раз существенную роль периваскулярных адипоцитов в регуляции тонуса сосудов, а также в нарушениях этой регуляции с развитием реакций типа «воспаление низкой интенсивности (low-grade)». В то же время, дисфункция адипоцитов с нарастающим увеличением выброса цитокинов стимулирует РААС в сосудистой ткани. Это важно иметь в виду с клинической точки зрения. «Окислительный стресс» подстрекает к активной экспрессии рецепторов 1-типа для АП. Как следствие - активация NADPH-оксидазы и подавление образования интерлейкина-10 в Т-лимфоцитах с явлением иммунодефицита. Оказалось также, что при усиленном потреблении пищи, богатой фруктозой (особенность жизни западноевропейского общества) возрастает содержание в крови мочевой кислоты. Это способствует развитию патологии кровеносных сосудов, суставов, почек, приводит к ожирению, аггравации артериальной гипертензии и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений.

9) Располагая данными, опубликованными в 1971 году Смитом и Уиллисом и Вэйном и Монкадой, что аспирин подавляет простагландиногенез, мы в 1972 году разработали на крысах и собаках модель устойчивой артериальной гипертензии, блокируя эндогенный биосинтез простагландинов аспирином и индометацином [7]. С одной стороны, это позволило нам получить экспериментальные доказательства справедливости оригинальной и перспективной гипотезы об эссенциальной гипертензии как о возможном следствии

первичной, наследственно обусловленной или приобретённой недостаточности гуморальной депрессорной системы, в частности на уровне системы простагландиногенеза [7]. С другой, побудило в 1977 году признать в ВКНЦ СССР эту модель адекватной, и даже разработать «две модели артериальной гипертензии у крыс, вызванной индометацином в хроническом эксперименте», скромно не упоминая приоритетность работ, выполненных в Витебском медицинском институте [4]. Кстати, в этом же номере «Кардиологии» за 1977 год через 5 страниц опубликована и наша работа [3]. Не только наши теоретические представления оказались имеющими мировой приоритет, но и позволили впервые в мировой клинической практике именно в БССР (Республика Беларусь) рекомендовать включение в схемы лечения позднего токсикоза беременных предшественников простагландинов депрессорного действия («Комплексное лечение больных поздним токсикозом беременных с применением средств, стимулирующих образование простагландинов депрессорного действия».- Минск, 1979 г. Авторы Лызиков Н.Ф., Мацуганова Т.Н. Методическая рекомендация утверждена Управлением лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава БССР). В качестве препарата, содержавшего предшественники простагландинов депрессорного действия, предлагались продукт льняного масла линетол и льняное масло. В настоящее время льняное масло в качестве пищевой добавки вводится в схемы немедикаментозного лечения артериальной гипертензии и позднего токсикоза беременных во многих странах мира и в США. В конце 90-х годов 20 века опубликованы результаты экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность льняного масла в лечении и профилактике артериальной гипертензии [9].

10) Эндотелий освобождает сложные везикулярные микрочастицы. Возможно, они образуются из-за слущивания эндотелиоцитов (shedding, «листопад», шеддинг) либо их апоптоза. Микрочастицы состоят из бислоя фосфолипидов со встроенными в них трансмембранными белками и различными рецепторами. В 1976 году одновременно нами и японскими исследователями Миязаки М., Хосоки К. и Ямамото К. [см. 5, 7] методами кинетики доказана способность фосфолипидов ингибировать ренин-ангиотензиногеновую реакцию. Можно предположить, что микрочастицы, благодаря фосфолипидам в их составе, способны затормозить реакцию ренина с ангиотензиногеном. В везикулах микрочастиц также находятся энзимы, факторы транскрипции и м-РНК. Такие микрочастицы, получившие название «биологических конвейеров», являются сигнальными частицами, необходимо участвующими в подстройке гомеостатических процессов. Ещё в 1967 году появилось первое описание таких частиц под названием «циркулирующая биологическая пыль» (Wolf P., 1967), освобождающаяся тромбоцитами. С тех пор многое прояснилось. Можно априорно утверждать, что с каждым биением сердца микрочастицы выбрасываются в кровь, распространяются в пределах системы кровообращения и несут

«гуморальную информацию» органам и тканям. Естественным «датчиком» и посредником в этих процессах является эндотелий.

Итак, мы затронули только часть проблем, подтверждающих непреложный факт – эндотелий выполняет многофункциональную роль в регуляции тонуса сосудов. Неизмеримо большее ещё предстоит выяснить. На V конференции по «Дисфункции эндотелия» мы скоропалительно и несколько поверхностно посчитали, что общее рассмотрение эндотелия как органа и ткани исчерпано уже потому, что эндотелий фенотипически и функционально гетерогенен, подчёркивая критическую важность локальных, топических особенностей эндотелия во всей совокупности структуры и функции конкретных органов и тканей. Общие подходы, тем не менее, возможны на современном этапе развития науки, например, в рамках «омики» - интегрального программного моделирования с использованием новейших суперкомпьютеров. Наша республика располагает возможностями работы в этих направлениях, поскольку владеет не только суперкомпьютером СКИФ-1000, но более совершенной моделью СКИФ К-1000 в «Объединенном институте проблем информатики Национальной академии наук Беларуси». Не исключено, что можно найти подходы к работе на суперкомпьютере «Чебышев», разработанном в России в МГУ совместно с белорусскими учеными и инженерами на основе программного обеспечения «SKIF GRID». Правда, применение таких суперкомпьютеров и методов сложнейшего программирования биологических систем весьма и весьма дорого. В нашей республике мощный интеллектуальный потенциал математиков, инженеров-программистов, инженеров-информатиков, способных решать самые серьёзные современные задачи, в том числе и те, которые могут быть сформулированы медико-биологической наукой. К сожалению, академическая общественность НАН РБ, работающая в сфере медико-биологических наук (по крайней мере, в лице некоторых рецензентов «Известий НАН РБ» и «Наука и инновации»), ещё не ассимилировала принципы новых и новейших научных подходов к решению «сложности биологических систем». Некоторая часть из них «сложность» понимает в бытовом смысле. Прочитав: «Сложность биологических систем у специалистов сомнений, безусловно, не вызывает поэтому этот тезис из названия можно исключить» [Из рецензии на статью Ю.Я. Родионова «Сложность биологических систем. Некоторые аспекты, принципы и подходы к решению современных медико-биологических проблем. О проекте «Физиом», Витебск-2007 г.]. Между тем, сложность биологических систем (а это одна из новейших областей современной науки!), в том числе и эндотелиальной системы, может оцениваться с позиций теорий катастроф, хаоса и управляемого хаоса, теории фракталов (фракталов), теории эмбединга (embedding), которыми очевидно в полной мере владеют отечественные математики и программисты.

Литература

1. Родионов, Ю.Я. К проблеме физиологической регуляции системы свёртывания крови / Ю.Я. Родионов // Здоровоохранение Белоруссии. – 1975. – № 7. – С. 31–33.
2. Rodionov, Yu.Ya. The phenomenon of the electromechanical cardiac control of basic animal organism's activities / Yu.Ya. Rodionov, V.P. Chikov // XXVIII Int. Congr. of Physiological Sciences. Abstracts. Budapest. Hungary. – 1980. – July 13–19.
3. Родионов, Ю.Я. Роль простагландинов в регуляции артериального давления / Ю.Я. Родионов, В.Я. Родионов, Т.Н. Мацуганова // Кардиология. – 1977. – № 10. – С. 89–92.
4. Соколова, Р.И. Две модели артериальной гипертензии у крыс, вызванной индометацином в хроническом опыте / Р.И. Соколова [и др.] // Кардиология. – 1977. – № 10. – С. 78–85.
5. Родионов, Ю.Я. Влияние эритроцитарного гемолизата, тромбопластина и фосфатидилэтаноламина на кинетику ренин-ангиотензиногеновой реакции / Ю.Я. Родионов, В.Я. Родионов // VII Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Чернигов. – 1985. – С. 189–190.
6. Шебеко, В.И. L-аргинин и дисфункция эндотелия при атеросклерозе / В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов // Медицинские новости. – 1999. – № 6. – С. 14–17.
7. Родионов, Ю.Я. Патологические аспекты прессорно-депрессорной (эндокринной) функции почек: дис. докт. мед. наук / Ю.Я. Родионов. – Витебск, 1979.
8. Moncada, S. Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall / S. Moncada, E.A. Higgs // Clin. Haematol. – 1986. – V.15, № 2. – P. 273–292.
9. Brändle, M. Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil / Brändle M., Al Makdessi, Weber R.K., Dietz K., Jacob R. // Basic Res. Cardiol. – 1997. – V. 92. – P. 223–232.

РОЛЬ АКТИВИРУЕМЫХ КАЛЬЦИЕМ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В АЦЕТИЛХОЛИНЗАВИСИМОЙ NO-ОПОСРЕДУЕМОЙ ДИЛАТАЦИИ ИЗОЛИРОВАННОГО КОЛЬЦА АОРТЫ

Скринаус С.С.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

*Посвящается памяти моего учителя,
профессора Солодкова Александра Петровича*

*Учитель мой, моих друзей. Спасибо Вам!
И верьте – Вы живы в памяти моей,
Вы навсегда остались в ней...*

Введение. Регуляция сократительной активности гладкомышечных клеток кровеносных сосудов в системном кровообращении зависит от комплексного взаимодействия вазоконстрикторных и вазодилататорных стимулов из циркулирующих в кровяном русле гормонов, нейромедиаторов, эндотелиального фактора гиперполяризации, а так же кровяного давления [2]. Все эти сигналы обрабатываются сосудистыми гладкомышеч-

ными клетками, определяя активность их сократительного аппарата, а, следовательно, диаметр и гидравлическое сопротивление кровеносных сосудов. Ионные каналы играют важную роль в этом процессе. Подобно всем гладкомышечным клеткам, сосудистая гладкомышечная клетка в качестве пускового механизма для сокращения использует ионы кальция. В регуляции миогенного тонуса сосудов важную роль играют активируемые кальцием калиевые каналы (ВКСа-каналы), расположенные в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. [2,4]. Открытие ВКСа-каналов, расположенных в сарколемме гладкого миоцита [4], связано с увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, приводит к выходу ионов калия из клетки и развитию гиперполяризации мембраны [4]. В свою очередь, гиперполяризация сарколеммы сопровождается закрытием потенциалзависимых, а также чувствительных к растяжению кальциевых каналов и расширению сосуда. Кроме того, эти каналы могут быть активизированы сосудорасширяющими средствами, действуя через цГМФ и цАМФ каскады эпоксидов арахидоновой кислоты [3]. Сосудорасширяющие средства и вазоконстрикторы могут влиять на частоту и амплитуду Ca^{2+} залпов и таким образом влиять на активность ВКСа канала [1,4,5,6]. При сахарном диабете, а также при стрессе одной из основных причин нарушения сосудистого тонуса является дисфункция эндотелия. В результате этого происходит снижение функциональной активности эндотелиальных факторов гиперполяризации, механизм действия которых [4,5] связан с активацией ВКСа-каналов, а при длительном стрессорном воздействии наблюдается гиперпродукция эндотелиального монооксида азота, сопровождающаяся развитием сосудистой гипотонии. [4].

Цель исследования. Выяснить вклад активируемых кальцием калиевых каналов в ацетилхолинзависимой дилатации изолированного кольца аорты в условиях интактной системы синтеза монооксида азота и после блокады эндотелиального монооксида азота L-NAME.

Материалы и методы. Опыты проводили на 60 препаратах изолированного кольца аорты крыс линии Вистар. Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principals for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Каждому животному внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ед/кг) и затем под уретановым наркозом (1г/100г веса тела) вскрывали грудную клетку, удаляли сердце, легкие, отпрепаровывали грудную аорту, иссекали ее фрагмент длиной 5-10 мм и помещали его в охлажденный до 4°C раствор Кребса-Хензелята. В охлажденном растворе фрагмент аорты тщательно очищали от жировой и соединительной ткани и лезвием вырезали кольцевой сегмент шириной 3 мм. Один конец кольцевого сегмента аорты жестко фиксировали, а другой прикрепляли к рычажку датчика силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, Германия). Приготовленный таким образом кольцевой сегмент аорты помещали в термостатируемую ванночку,

заполненную раствором Кребса-Хензелята следующего состава (мМ/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ 1,18; KH₂PO₄ -1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза - 11; pH-7,4 при температуре 37°C. Раствор насыщали карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Регистрацию напряжения препарата, сокращающегося в изометрическом режиме, осуществляли при помощи модульного усилителя HSE. Данные заносили в компьютер, где обрабатывались при помощи программы HSE ACAD (Германия). В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли, омывающий препарат аорты, раствор Кребса-Хензелята. Состояние стимулируемой продукции монооксида азота эндотелием изолированного кольца аорты оценивали по величине реакции расслабления в ответ на кумулятивное введение в питательную жидкость ацетилхолина (от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴ М, Sigma, USA) на фоне предварительного сокращения, вызванного стандартной дозой фенилэфрина (10⁻⁶ М, Sigma, USA). Результат выражали как процент расслабления от величины сокращения, полученной после введения фенилэфрина.

Для выяснения роли ВКСа-каналов использовали блокатор данных каналов тетраэтиламмоний в концентрации 1мМ (Sigma, USA).

Для выяснения роли монооксида азота в эндотелийзависимом расслаблении кольца аорты использовали неселективный блокатор NO-синтазы метиловый эфир N-ω-нитро-L-аргинин (L-NAME, 1×10⁻⁴М, Sigma, USA).

Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента, а также использовали программное обеспечение GraphPad Prism (San Diego, California, USA). Результаты эксперимента выражали как среднее арифметическое плюс – минус ошибка средней величины $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исходное напряжение изолированных колец аорты во всех исследуемых группах составляло от 1925±81 до 2061±31 мг. Под влиянием фенилэфрина (10⁻⁶М) прирост напряжения сегмента аорты в контроле составлял 1500±115 мг, что не отличалось от значений в исследуемых группах. Таким образом, исходные условия для действия ацетилхолина были одинаковыми.

Добавление в ванночку ацетилхолина (10⁻¹¹ – 10⁻⁴М) приводило к дозависимому расслаблению кольца аорты, предварительно сокращенного фенилэфрином. В контрольных изолированных кольцах аорты максимальная дилатация возникала при концентрации ацетилхолина в ванночке 10⁻⁵М и составляла 60% от предварительного сокращения фенилэфрином. Блокада синтеза монооксида азота L-NAME приводила к незначительному расслаблению кольца аорты, вызываемому ацетилхолином, что составляло 10% от прироста его напряжения, вызванного фенилэфрином. При этом чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину снижалась EC₅₀ – 2,65×10⁻⁶ ($p < 0,05$, по сравнению с контролем (EC₅₀ – 1,44×10⁻⁷М)).

После блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием вызываемая ацетилхолином релаксация изолированного кольца аорты была меньше, чем в контроле и составляла 31% от предварительного предсокращения при концентрации ацетилхолина $5 \times 10^{-5} \text{ М}$ ($p < 0,05$), что было в значительной степени меньше, чем в контрольной группе животных. Концентрация ацетилхолина, вызывающая полумаксимальный ответ аорты не изменялась. Так, EC_{50} в контроле равнялась $1,44 \times 10^{-7} \text{ М}$, после блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием EC_{50} составила $1,20 \times 10^{-7}$ – $1,2 \times 10^{-7} \text{ М}$.

При блокаде синтеза монооксида азота и ВКСа-каналов дилатация кольца аорты достигала максимума при концентрации ацетилхолина в ванночке 10^{-4} М и составила 15%, как при блокаде NO без тетраэтиламмония. После блокады ВКСа-каналов на фоне L-NAME EC_{50} снизилась и составляла $1,99 \times 10^{-8} \text{ М}$, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия к ацетилхолину.

Таким образом, блокада ВКСа-каналов тетраэтиламмонием приводила к уменьшению ацетилхолинзависимой NO-опосредуемой вазодилатации изолированного кольца аорты, а блокада монооксида азота как с интактными каналами, так и на фоне тетраэтиламмония практически полностью устраняет ацетилхолинзависимую вазодилатацию изолированного кольца аорты. Следовательно, в ацетилхолинзависимой вазодилатации участвуют активируемые кальцием калиевые каналы и их активность находится под контролем эндотелиального монооксида азота.

Выводы.

1. Активируемые кальцием калиевые каналы участвуют в ацетилхолинзависимой NO-опосредуемой дилатации изолированного кольца аорты.

2. Активность ВКСа-каналов находится под контролем эндотелиального монооксида азота.

Литература

1. Векшина, О.М. Влияние градиента Ca^{2+} на структуру мембран саркоплазматического ретикулума / О.М. Векшина, Ю.А. Ким, Н.Л. Векшин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 517–521.
2. Власов, Т.Д. Механизмы регуляции сосудистого тонуса / Т.Д. Власов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 3. – С. 68–77.
3. A molecular switch for specific stimulation of the BK_{Ca} channel by cGMP and cAMP kinase / X.-B. Zhou [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 43239–43245.
4. Nelson, M.T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M. T. Nelson, J. M. Quayle // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – P. 799, 822
5. Nilius, B Ion channels and their functional role in vascular endothelium / B. Nilius, G. Droogmans // Physiol. Rev. – 2001. – Vol. 81. – P. 1415–1459.
6. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular / V.M. Bolotina [et al.] // Nature. – 1994. – Vol. 368. – P. 850–853.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ И α_1 -АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ АОРТЫ КРЫС ПРИ ОСТРЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Яцковская Н.М.

Витебский государственный университет имени П.М. Машиерова, г. Витебск

*Посвящается памяти моего научного руководителя
доктора медицинских наук Солодкова А.П.*

Термин стресс был введен в научную медицинскую литературу в 1936 году канадским патологом Гансом Селье, определившим стресс «как неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование». В современном мире все увеличивающийся темп жизни заставляет людей прилагать все большие усилия для решения возникающих проблем. Возрастает физическая и психоэмоциональная нагрузка, что является причинной нарастания усталости, раздражительности, бессонницы и в конечном итоге приводит к стрессу.

В результате действия стрессоров происходит превышение оптимального уровня адаптивных реакций организма на внешние воздействия, что является одной из причин увеличения заболеваний сердечнососудистой системы. В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения. Происходит «омоложение» этих заболеваний и в большинстве экономически развитых стран заболевания сердечнососудистой системы занимают первое место среди причин заболеваемости и смертности.

Целью нашего исследования было определить выраженность ответной реакции и чувствительности аорты крыс, перенесших однократную иммобилизацию.

Опыты были выполнены на беспородных белых крысах-самках массой 180–260 г. Острый стресс воспроизводился одночасовыми иммобилизациями, которые осуществлялись путем фиксации животного в пластиковом пенале. В экспериментах использовали изолированные кольца аорты крыс, разделенных на 2 группы: контрольную (n=11) и группу животных, перенесших стресс (n=11).

После наркотизации крыс уретаном (0,1г/100 г веса тела) быстро вскрывали грудную клетку, извлекали грудную аорту и помещали в чашку Петри с охлажденным раствором Кребса–Хензелейта. Затем аккуратно очищали ее от окружающего жира и соединительной ткани. После этого из средней трети грудной аорты вырезали кольца шириной по 3мм. Кольца аорты помещали в термостатируемые ванночки, наполненные раствором Кребса–Хензелейта, аэрированном карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Эксперименты проводили на установке TISSUEBATH 4CHANSYS (Biopacsystems, США) с использованием датчиков силы TSD125, соединенных с системой накопле-

ния данных MP150 (программа AcqKnowledge 4.1, Biopacsystems, США). Препарат функционировал в изометрическом режиме.

Эндотелийзависимое расслабление 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 α_1 -адреностимулятора фенилэфрина (от 10^{-15} до 10^{-3} М).

Обработку полученных результатов проводили с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0 и при помощи программы GraphPad Prism 4.0 (Сан-Диего, США). Для сравнения двух количественных признаков применяли t-критерий Стьюдента. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Эндотелийзависимая дилатация. Исходное напряжение кольца аорты во всех исследуемых группах животных не различалось и составляло 1837 ± 16 мг. Сократительный ответ кольца аорты на фенилэфрин (10^{-6} М) в среднем достигал значения 3517 ± 96 мг. В контрольной группе животных после добавления ацетилхолина дилатация кольца аорты начиналась при концентрации 1×10^{-7} М и составляла 23,4%. При этом максимальная дилатация развивалась при концентрации ацетилхолина в перфузионном растворе 3×10^{-5} М и достигала 57%. В группе животных, перенесших острый стресс, реакция кольца аорты на ацетилхолин значительно различалась. Это дало нам возможность разделить всех стрессированных животных на две подгруппы. В первой подгруппе «острого стресса» дилатация изолированного кольца аорты начиналась при концентрации ацетилхолина в ванночке 1×10^{-8} М и составила 16%, что было больше, чем в контроле на 13,7% ($p < 0,05$). Максимальная дилатация достигала 87,5% при концентрации ацетилхолина 1×10^{-5} М (на 30,5% больше, чем в контроле, $p < 0,05$). При этом в данной подгруппе животных, перенесших стресс, наблюдалось увеличение чувствительности гладкомышечных клеток аортальных сосудов к ацетилхолину. EC_{50} составила при остром стрессе – $6,38 \times 10^{-8}$ М, тогда как в контроле – $1,51 \times 10^{-7}$ М ($p < 0,05$).

Во второй подгруппе «острого стресса» после добавления ацетилхолина дилатация кольца аорты начиналась при концентрации 1×10^{-7} М. Максимальная реакция в этой подгруппе достигалась при концентрации ацетилхолина 3×10^{-5} М и составляла 52,8%, т.е. практически не отличалась от контрольных животных и была нами расценена, как атипичная реакция. Концентрация ацетилхолина, вызывающая 50% ответную реакцию гладкомышечных клеток аортальных сосудов, в этой подгруппе «острого стресса» также достоверно не отличалась от контроля и равнялась $1,78 \times 10^{-7}$ М (в контроле EC_{50} – $1,51 \times 10^{-7}$ М). *α_1 -адренергическая констрикция.* Дозозависимое (от 10^{-15} до 10^{-3} М) введение α_1 -адреностимулятора фенилэфрина приводило к увеличению сократительной активности изолированного кольца аорты крысы. В контрольной группе животных прирост напряжения изолированного кольца на-

чинался при концентрации фенилэфрина 10^{-11} М (прирост 42% от исходного напряжения), а при концентрации 10^{-6} М ответная реакция возросла на 94% и достигала максимального значения.

В группе животных, перенесших острый стресс, на введение фенилэфрина так же, как и при воздействии ацетилхолина, наблюдались различные реакции. В первой подгруппе животных, перенесших острый стресс, сокращение кольца аорты начиналось при концентрации фенилэфрина 10^{-11} М (прирост 20% от исходного напряжения), достигая максимума при 10^{-6} М (прирост 57%). Следовательно, в этой подгруппе животных реакция на фенилэфрин была менее выражена по сравнению с контролем. После иммобилизационного стресса чувствительность аортальных сосудов к фенилэфрину оказалась сниженной по сравнению с контролем (в группе контрольных животных EC_{50} составляла $3,32 \times 10^{-11}$ М, в первой подгруппе «острый стресс» EC_{50} – $8,18 \times 10^{-11}$ М). Во второй подгруппе животных, перенесших острый стресс, сужение кольца аорты в ответ на фенилэфрин было более сильным, чем в контроле. Особенно это проявлялось при низких концентрациях фенилэфрина. Сокращение гладкой мышцы начиналась при концентрации фенилэфрина 10^{-11} М (прирост, как и в контроле на 41% от исходного напряжения), достигая максимума при 10^{-6} М (прирост на 103%). Чувствительность аортальных сосудов к фенилэфрину в этой группе животных не отличалась от контроля ($EC_{50} = 5,08 \times 10^{-11}$ М).

Вышеприведенные результаты позволяют заключить, что 60-минутный иммобилизационный стресс сопровождается двумя типами реакции изолированного кольца аорты на ацетилхолин и фенилэфрин. Первый – «классический» [1,2], выражается в усилении индуцируемой ацетилхолином дилатации изолированного кольца аорты и уменьшением ее ответа на α_1 -адренергический стимулятор фенилэфрин. Второй – «атипичный», который проявлялся уменьшением ответа изолированного кольца аорты на ацетилхолин и усилением реакции на фенилэфрин.

Таким образом, можно заключить, что под влиянием острого стресса (60-минутное ограничение двигательной активности) продуцируется значительное количество NO, ответственного за усиление индуцируемой ацетилхолином эндотелийзависимой релаксацию кольца аорты, ее чувствительности к ацетилхолину, а также снижение констрикторный эффекта фенилэфрина и α_1 -адренореактивности гладкомышечных клеток аорты крысы.

Литература

1. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Устинова Е.Е. Меерсон Ф.З. Влияние экспериментального инфаркта миокарда и эмоционально-болевого стресса на эндотелийзависимые реакции изолированной аорты крысы / Е.Б. Манухина [и др.]. – Физиол. ж. СССР им. И.М.Сеченова. 75(10): 1409–1416.1989.
2. Солодков А.П., Божко А.П. Изменение активности эндотелиоцитов коронарных сосудов под влиянием стресса / А.П. Солодков. – Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 80: 64–72, 1994.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Чубуков Ж.А., Литвиненко А.Н.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель

Введение. В настоящее время известно, что хронический стресс является одним из ведущих звеньев в патогенезе эндокринных, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, приводящих к ухудшению качества и снижению продолжительности жизни человека [1]. При хроническом стрессе могут наблюдаться морфофункциональные изменения сосудов головного мозга, приводящие к изменению церебральной гемодинамики. В то же время показано, что изменение церебральной гемодинамики находится в тесной взаимосвязи с морфофункциональным состоянием эндотелия сосудов головного мозга [2, 3].

Имеющиеся в доступной для изучения литературе сведения о характере изменений морфометрических параметров сосудов головного мозга при хроническом стрессе, а также их патогенетической роли в нарушении церебральной гемодинамики фрагментарны и, порой, противоречивы. Изучение изменений морфометрических параметров сосудов в тканях головного мозга при хроническом стрессе с учетом его патогенетического значения в нейрогуморальной регуляции целостного организма является актуальным предметом исследования.

Материалы и методы исследования. У 50 половозрелых самцов беспородных белых крыс проведено моделирование хронического стресса по методу J. Ortiz (1996) [4]. Сформирована контрольная группа животных из 50 половозрелых самцов белых беспородных крыс, не подвергавшихся стрессорному воздействию. После завершения эксперимента все крысы декапитированы, произведен забор материала. Образцы сохранены в забуференном по Лилли формалине в сухом темном месте при комнатной температуре.

Из образцов головного мозга крыс приготовлены гистологические препараты, произведена окраска гематоксилином-эозином по стандартной методике. Окрашенные гистологические препараты оцифрованы на программно-аппаратном комплексе «Nikon» (Япония) на увеличении $\times 1000$. Произведена оценка ряда морфометрических показателей сосудов микроциркуляторного русла и их микроокружения, изменения которых ассоциированы с проявлениями дисфункции эндотелия, в 10 полях зрения для каждого гистологического препарата с использованием приложения «ImageJ v.1.47» (США): площадь и периметр просвета сосуда, площадь и внешний периметр сечения сосуда, отношение площади просвета к площади сечения сосуда, диаметр сечения сосуда, толщина эндотелия.

Полученные данные сведены в таблицы и обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft

Statistica v.10.0» (США). Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Показатели описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей – Me(Q_{25%};Q_{75%}). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [5].

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (№ гос. регистрации 20131662 от 30.07.2013).

Результаты и их обсуждение. При проведении статистической обработки данных были выявлены статистически значимые различия по показателям морфометрических характеристик сосудов между контрольной и опытной группами, результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Морфометрические характеристики сосудов при хроническом стрессе и в группе контроля

Показатель	Группа		U	Z	p
	Стресс	Контроль			
Площадь просвета сосудов, мкм ²	41,8(28,3;68,5)	63,9(48,6;96,0)	512,0	3,368	0,001
Площадь сечения сосудов, мкм ²	184,8(132,3;231,7)	218,1(173,3;302,5)	580,0	2,767	0,006
Отношение площадей просвета и сечения сосудов, %	25,1(19,9;30,7)	30,4(23,6;38,0)	615,0	2,457	0,014
Площадь сосудистой стенки, мкм ²	120,1(101,0;185,2)	150,3(124,0;197,1)	675,0	1,927	0,054
Толщина эндотелия сосудов, мкм	2,7(2,1;3,0)	2,6(2,2;3,3)	850,0	0,380	0,704
Периметр просвета сосудов, мкм	26,1(21,5;32,5)	32,2(28,3;39,8)	533,0	3,182	0,001
Периметр сечения сосудов, мкм	50,9(44,5;59,4)	58,1(52,0;65,9)	558,0	2,961	0,003
Диаметр сечения сосудов, мкм	13,4(11,6;15,9)	15,2(13,3;18,0)	568,5	2,868	0,004

Показатели, характеризующие вазоконстрикцию (площади, диаметры, периметры просвета и сечения, отношения площадей) сосудов головного мозга, имели статистически значимо более высокие значения в группе животных перенесших хронический стресс, относительно контрольной группы [1]. В пользу функционального характера выявленных в опытной группе изменений свидетельствует отсутствие различий по показателю толщины эндотелия сосудов головного мозга относительно группы контроля. В тоже время, тенденция к наличию различий по показателю площади сосудистой стенки может являться предпосылкой к возникновению изменений структуры гладкомышечных и соединительнотканых ее компонентов, которые находятся в тесной взаимосвязи с функциональным состоянием эндотелия сосудов головного мозга.

Таким образом, у самцов белых беспородных крыс, перенесших хронический стресс, наблюдается статистически значимое изменение морфометрических показателей сосудов головного мозга, характеризующих увеличение вазоконстрикции по сравнению с животными контрольной группы.

Литература

1. Balkaya, M. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids / Balkaya M. [et all.] // Stroke . – 2011. – № 42(11). – P. 3258–3264.
2. Rizzo, M.T. Brain endothelial cell death: modes, signaling pathways, and relevance to neural development, homeostasis, and disease / M.T. Rizzo, H.A. Leaver // Mol Neurobiol. – 2010. – № 42(1). – P. 52–63.
3. Custodis, F. Heart rate contributes to the vascular effects of chronic mental stress: effects on endothelial function and ischemic brain injury in mice / F. Custodis [et all.] // Stroke. – 2011. – № 42(6). – P. 1742–1749.
4. Ortiz, J. Effect of stress in the mesolimbic dopamine system / J. Ortiz [et all.] // Neuropsychopharmacology. – 1996. – Vol. 14 – № 6 – P. 443–452.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ И КИНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА У МЫШЕЙ С «НОКАУТИРОВАННЫМ» ГЕНОМ, ОТВЕТСТВЕННЫМ ЗА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ NO-СИНТАЗУ

Козловский В.И., Зинчук В.В.,* Хлопицкий С.***

**Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

***Ягеллонский университет, г. Краков, Польша*

Введение. Известно, что основным проявлением дисфункции эндотелия является дефицит эндотелиального монооксида азота (NO) вследствие снижения его продукции и/или повышенной инактивации активными формами кислорода [3]. В то же время имеются данные о том, что в условиях дефицита NO могут включаться компенсаторные механизмы, обеспечивающие сохранение эндотелий-зависимой регуляции перфузии тканей [4, 5]. Среди этих механизмов можно отметить, в частности, увеличение продукции NO другими изоформами NO-синтазы, а также повышение генерции простагличина (PGI₂). Целью настоящего исследования явилось сравнить эндотелий-зависимые коронарорасширяющие ответы на ацетилхолин и брадикинин в изолированных сердцах мышей с «нокаутированным» геном эндотелиальной NO-синтазы (eNOS^{-/-} мыши) и контрольных мышей линии C57BL/6J (eNOS^{+/+} мыши).

Материалы и методы исследования. eNOS^{-/-} мыши были получены на основе чёрных мышей линии C57BL/6J в лаборатории Джексона (Бар-Харбор, США), они разводились и содержались в виварии медицинского центра Академии Наук Польши в Варшаве. Мыши линии C57BL/6J использовались в качестве контрольных животных (eNOS^{+/+} мыши).

Исследования проводились на изолированном сердце мыши, перфузируемом ретроградно через аорту под постоянным перфузионным давлением 100 мм рт. ст. с использованием аппарата Лангендорфа (Hugo Sachs

Electronics). Детали метода описаны ранее [2]. В ходе эксперимента измерялся и мониторировался коронарный поток (КП) – объём жидкости, протекавшей в единицу времени. Коронарорасширяющие ответы измерялись по приросту КП. Оценивалась субмаксимальная коронарная вазодилатация, вызванная ацетилхолином ($3 \cdot 10^{-10}$ М, болюс) и брадикинином (10^{-9} М, болюс). Для анализа механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации использовали неселективный ингибитор NO-синтазы L- N^G -нитро-аргинина метиловый эфир (L-NAME) и ингибитор циклооксигеназы индометацин. В этих экспериментах коронарорасширяющие ответы получали дважды: до применения ингибитора и в его присутствии. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Статистика 6». Статистически достоверным различие между группами считалось при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В изолированном сердце мыши коронарорасширяющий ответ на ацетилхолин состоит из двух фаз: ранней и поздней вазодилатации. Ранняя фаза коронарной вазодилатации, вызванной ацетилхолином, менее выражена у eNOS^{-/-} мышей в сравнении с контрольными eNOS^{+/+} мышами. В то же время поздняя фаза коронарорасширяющего ответа на ацетилхолин, а также коронарорасширяющий эффект брадикинина не отличаются существенно в вышеуказанных группах животных.

В сердце eNOS^{+/+} мышей ранняя фаза коронарорасширяющего ответа на ацетилхолин, а также коронарная вазодилатация, вызванная брадикинином, уменьшались в присутствии ингибитора NO-синтазы L-NAME, в то время как в сердце eNOS^{-/-} мышей указанный ингибитор уменьшал только раннюю фазу вазодилатации, вызванной ацетилхолином, не изменяя коронарорасширяющий ответ на брадикинин (таблица 1). Поздняя фаза вазодилататорного ответа на ацетилхолин практически полностью устранялась в обеих группах животных индометацином (таблица 2).

Таблица 1 – Влияние L-NAME ($5 \cdot 10^{-4}$ М) на коронарорасширяющие ответы в изолированных сердцах eNOS^{+/+} и eNOS^{-/-} мышей – $M \pm S$ или Me (25%;75%)

Соединение, доза		Прирост коронарного потока (мл/мин)			
		eNOS ^{+/+} мыши		eNOS ^{-/-} мыши	
		без L-NAME	в присутствии L-NAME	без L-NAME	в присутствии L-NAME
ацетилхолин ($3 \cdot 10^{-10}$ М)	ранняя фаза	0,73 $\pm$ 0,21; n=9	0,32 $\pm$ 0,15*; n=9	0,60 $\pm$ 0,23; n=12	0,40 $\pm$ 0,24*; n=12
	поздняя фаза	0,59 (0,52;0,80), n=9	0,37 (0,35;0,42); n=9	0,64 (0,49;0,99); n=12	0,66 (0,30;1,20); n=12
брадикинин (10^{-9} М)		2,20 (1,50;2,80); n=9	0,80 (0,40;1,10)*; n=9	2,40 (1,70;2,90); n=9	2,30 (1,90;2,80); n=9

Примечание: * – статистически достоверное различие в сравнении с ответом без ингибитора по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$).

Результаты экспериментов показывают, что коронарорасширяющий эффект ацетилхолина как у контрольных, так и у eNOS^{-/-} мышей реализуется с участием как NO (ранняя фаза), так и PGI₂ (поздняя фаза), причём

ранняя NO-зависимая фаза коронарной вазодилатации, вызванной ацетилхолином, менее выражена в группе eNOS-/- мышей. Коронаросширяющий эффект брадикинина опосредован NO в сердце eNOS+/+ мышей, в то же время у животных eNOS-/- линии этот эффект реализуется с участием NO- и простациклин-независимого пути. Известно, что эндотелиальные NO- и простациклин-независимые механизмы обусловлены так называемым гиперполяризующим фактором эндотелиального происхождения (EDHF) [1].

Таблица 2 – Влияние индометацина ($5 \cdot 10^{-6}$ М) на коронаросширяющие ответы в изолированных сердцах eNOS+/+ и eNOS-/- мышей – $M \pm S$ или Me (25%;75%)

Соединение, доза		Прирост коронарного потока (мл/мин)			
		eNOS+/+ мыши		eNOS-/- мыши	
		без индо-метацина	в присутствии индометацина	без индо-метацина	в присутствии индометацина
ацетилхолин ($3 \cdot 10^{-10}$ М)	ранняя фаза	0,59 $\pm$ 0,32; n=10	0,55 $\pm$ 0,31; n=10	0,33 $\pm$ 0,18; n=8	0,29 $\pm$ 0,21; n=8
	поздняя фаза	0,47 (0,42;0,71); n=10	0,07 (0;0,11)*; n=10	0,37 (0,26;0,45); n=8	0,04 (0;0,14)*; n=8
брадикинин (10^{-9} М)		1,95 (1,40;2,26); n=10	1,67 (1,35;2,25); n=10	2,07 (1,51;2,50); n=11	1,98 (1,44;2,35); n=11

Примечание: * – статистически достоверное различие в сравнении с ответом без ингибитора по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при дефиците эндотелиального NO в коронарном русле включаются компенсаторные механизмы, обеспечивающие сохранение эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровотока. Особую роль в этих механизмах играет NO- и простациклин-независимый путь, благодаря которому полностью сохраняется эндотелий-зависимый коронаросширяющий эффект брадикинина. В то же время коронарная вазодилатация, вызванная ацетилхолином (ранняя фаза), частично обеспечивается за счёт других изоформ NO-синтазы.

Литература

1. Félétou, M. EDHF: new therapeutic target? / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Pharmacol. Res. – 2004. – Vol. 49. – P. 565–580.
2. Kozlovski, V.I. Effects of two beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart / Kozlovski V.I., Chlopicki S., Gryglewski R.J. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 706–713.
3. Li, H. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease / Li H., Förstermann U. // Curr. Opin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 161–167.
4. Meng, W. NOS-cGMP-dependent ACh-induced relaxation in pial arterioles of endothelial NOS knockout mice / W. Meng [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. 411–415.
5. Sun, D. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced dilation in eNOS knockout mice / Sun D. [et al.] // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, № 3. – P. 288–293.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ АЦЕТИЛХОЛИНОМ, НА ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЛЬЦАХ ПУПОЧНОЙ АРТЕРИИ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Пальцева А.И., * Козловский В.И., * Синица Л.Н., * Александрович А.С., ** Русина А.В. **

* Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

** Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно

Нами проведена оценка функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

Исследования выполнены на изолированных пупочных артериях 21 детей женщин с ФПН и 10 детей здоровых женщин в соответствии с описанной в литературе методикой [1]. Для исследования использовались пуповины, полученные после родов за 2-3 часа до эксперимента. Артерии изолировались, разрезались на кольца длиной 2-3 мм. Кольца пупочной артерии подвешивались в термостатируемых при температуре 37° С стеклянных камерах, содержащих 5 мл раствора Кребса – Ханзелайта, оксигенированного смесью 95% O₂ и 5% CO₂. Кольца были соединены с датчиками изометрического растяжения (Harvard Apparatus, США). Растяжение колец постепенно увеличивалось до величины 4 г в экспериментах, после чего кольца оставлялись для стабилизации на 1 ч.

После периода стабилизации добивались максимального сокращения колец с помощью калия хлорида (60-120 мМ). После отмывания и стабилизации колец получали сокращение агонистом тромбоксановых рецепторов U-44069 (10⁻⁸ М – 10⁻⁷ М), который известен как сильный вазоконстриктор [2]. После достижения стабильного плато сокращения оценивали состояние эндотелия с помощью ацетилхолина, который добавляли в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях (10⁻⁸ – 10⁻⁵ М).

Полученные результаты выражались как медиана (Ме) и интерквартильный размах (25-й процентиль – 75 процентиль) – (25%; 75%).

Калия хлорид (6·10⁻³ М) вызывал сокращение изолированных колец пупочных артерий, сила которого составила 0,19 (0,14;0,48) г у детей женщин с ФПН и 0,17 (0,12; 0,37 у детей здоровых женщин (p>0,05).

Агонист тромбоксановых рецепторов U-44069 также вызвал вазоконстрикторный эффект, существенно не отличавшийся в контрольных артериях и артериях с ФПН.

Таблица 1 – Сокращение колец пупочных артерий, вызванное U-44069 (г) – Ме (25%; 75%)

Концентрация U-44069 (М)	контроль	ФПН
10 ⁻⁸	0,08 (0,02;0,20)	0,11 (0,03;0,15)
10 ⁻⁷	0,44 (0,35;0,99)	0,54 (0,47; 1,06)

Ацетилхолин на фоне сокращения, вызванного U-44069, вызвал дальнейшую вазоконстрикцию на кольцах пупочных артерий с ФПН и, в то же время, способствовал расслаблению контрольных колец.

Таблица 2 – Изменение тонуса колец пупочных артерий, вызванное ацетилхолином (г) – Ме (25%;75%)

Концентрация ацетилхолина (М)	контроль	ФПН
10^{-6}	-36,8 (-45,5;-29,0)	0,04 (0,02;0,09)
10^{-5}	-64,2 (-79,6;-53,8)	0,07 (0,04;0,21)

Полученные данные позволяют нам сделать следующий вывод – в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с ФПН сохранены вазоконстрикторные реакции и, в то же время, отсутствует эндотелий-зависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином.

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения

Специальное обследование проводилось на 3-5 день жизни и включало в себя нейросонографическое исследование и доплерометрическое исследование средних, передних мозговых артерий и вены Галена. При анализе доплеровской кривой оценивались: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение, пульсационный индекс и индекс резистентности.

Результаты исследования показали, что при сравнении показателей максимальной систолической и конечно-диастолической скорости у детей всех 3-х групп был зарегистрирован более интенсивный кровоток в правой средней мозговой артерии (ПСМА) (в 1-й группе – в 63% случаев, во 2-й – в 82% случаев, в контрольной группе – 62%).

Таблица 3 – Показатели доплерометрических исследований в средних мозговых артериях

Группы	Средняя мозговая артерия					
	Ri		Pi		S/D	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Контрольная	0,64 ± 0,02	0,66 ± 0,01	1,10 ± 0,05	1,10 ± 0,06	3,14 ± 0,28	3,01 ± 0,23
1-я	0,73 ± 0,06*	0,71 ± 0,03*	1,27 ± 0,06*	1,21 ± 0,04*	3,68 ± 0,17*	3,51 ± 0,15*
2-я	0,76 ± 0,02*	0,75 ± 0,03*	1,34 ± 0,09*	1,28 ± 0,05*	3,69 ± 0,46*	3,58 ± 0,29*

Примечание: * – достоверность с контрольной группой (p < 0,05).

Выявлено статистически значимое повышение Ri, Pi и S/D в средних мозговых артериях у новорожденных от матерей с ФПН в сравнении с контрольной группой. Изменение этих показателей имело тенденцию к повышению в зависимости от степени тяжести ФПН, но статистически значимой закономерности не носило. Также установлено, что у детей трех групп эти показатели выше в левой средней мозговой артерии.

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена не имели статистически значимой разницы.

Одним из методов выбора на современном этапе является нейросонография с доплерометрией мозговой гемодинамики новорожденных.

В бассейне средних мозговых артерий у новорожденных от матерей с ФПН выявлено достоверное нарушение гемодинамики прямо пропорциональное степени тяжести ФПН.

Использование R_i , P_i и S/D , как статистически значимых индексов по сравнению с абсолютными значениями скоростей кровотока, предпочтительнее для оценки церебральной гемодинамики у новорожденных.

Повышение R_i , P_i , S/D у новорожденных от матерей с ФПН зависит от массы тела младенцев, тяжести ФПН, свидетельствует о вазоспазме в бассейне средних мозговых артерий и сопровождается клинически более тяжелым течением неонатального периода.

Литература

1. Милованов, А.П. Патология системы мать – плацента – плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
2. Павлова, Н.Г. Неврология плода: возможности и перспективы исследования / Н.Г. Павлова, Н.Н. Константинова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII. – Вып. 2. – С. 86–94.

ФОРМИРОВАНИЕ ЭФФЕРЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ БРЮШНОГО АОРТАЛЬНОГО СПЛЕТЕНИЯ И ЭЛЕКТРОЭНТЕРОМИОГРАММЫ КРЫС ПОСЛЕ ПЕРЕЖИВАНИЯ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

*Руткевич С.А., Федоров А.Л., Люзина К.М., Чумак А.Г.
Белорусский государственный университет, г. Минск*

Введение. Современные представления о механизмах нейродегенеративных процессов, развивающихся в условиях гипоксии головного мозга, связывают с нейротоксичностью глутамата и продуктов превращения монооксида азота (NO). Общепризнано, что в патогенез нарушения мозгового кровообращения вовлечены все три изоформы NO-синтаз. Установлено как нейропротекторное, так и патогенетическое влияние продуктов цикла NO. Негативное влияние NO связывают с повышением образования свободнорадикальных продуктов, в частности пероксинитрита, который приводит к повреждению клеточных мембран, белков, ДНК и вызывает, таким образом, нейродегенеративные изменения [1]. Важным источником поступления окислов азота в организм животных и человека являются продукты питания, в которых превышено содержание нитратов и нитритов. Считается, что основное патогенетическое действие этих веществ связано с превращением части гемоглобина в метгемоглобин и образованием

НО-комплексов с гемовыми структурами крови (гемоглобином) и тканей (миоглобином), дыхательными ферментами и ферментами антиоксидантной системы, а также регуляторными белками, активизирующими синтез вторичных клеточных мессенджеров.

Изложенное выше свидетельствует об актуальности изучения механизмов адаптации организма человека и животных к гипоксии, в том числе вызванной азотсодержащими веществами.

Целью работы явилось исследование особенностей импульсной активности эфферентных волокон брюшного аортального сплетения, а также энтеромиоцитов тощей и подвздошной кишки крысы в условиях переживания гемической гипоксии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на 16 наркотизированных белых крысах средней массой 243 ± 17 г в условиях «острого опыта». Использовали уретан, который вводился внутривентриально в дозе 1,5 г на 1 кг массы животного.

Все животные были разделены на 2 группы: 1 – контроль, 2 – животные, которым за 7-10 дней до опыта выполнили инъекцию NaNO_2 50 мг/1 кг внутривентриально, однократно (доза заимствована из [2]).

Всем животным выполнялась лапаротомия. Кишечные петли извлекались и располагались на грелке. Проводилась препаровка брюшного аортального сплетения, нервный ствол которого пересекался, накладывались лигатуры, центральный отрезок помещался на подвесные электроды. Для выполнения электростимуляции афферентных волокон брыжеечного нерва (1 мс, 5 В, 10 Гц) последний препарировался и помещался на подвесные стимулирующие электроды, которые подсоединяли к электростимулятору. Для регистрации электроэнтеромиограмм восходящей ободочной и тощей кишки использовались прижимные электроды. Заземляющий электрод располагали под кожей на животе.

Изменения электрической активности энтеромиоцитов кишечника анализировали по комплексному показателю его интенсивности, учитывающему вклад амплитуды, частоты и длительности волн основного (базального) ритма. Этот показатель условно назван «площадью», приведен в относительных (машинных) единицах (S, м.е.), физически представляет собой интеграл напряжения сигнала миограммы по времени и является компьютерным эквивалентом общепринятого метода аналогового интегрирования. Кроме того, учитывалась количество генерируемых «быстрых пиков» (F, имп/мин) и их ритмичность. Последние являются потенциалами действия, возникающими под регистрирующими электродами и отражающими сократительную активность энтеромиоцитов и ритмичность перистальтики органа. На нейрограммах учитывался показатель частоты симпатической эфферентной импульсации (СЭИ) в секунду.

Комплекс приборов состоял из усилителей переменного и постоянного тока (производство ИТМО НАНБ), стимулятора ЭСУ-2, компьютера "Pentium-III".

Результаты исследования. Спонтанная СЭИ в волокнах брюшного аортального сплетения у всех животных контрольной группы отличалась стабильностью (24 ± 2 имп/с) при условии поддержания температурного оптимума ($37,5-38^\circ\text{C}$) и необходимой глубины наркоза. Супрамаксимальная по напряжению (5 В) ритмическая (10 Гц) стимуляция афферентных волокон в составе общего ствола брыжеечного нерва вызывала массивное усиление активности симпатических проводников в составе брюшноаортального нерва. В первые 10 секунд стимуляции частота импульсной активности превышала уровень фоновой активности в 2 раза. Афферентные волокна в составе этого нервного ствола были идентифицированы как сосудодвигательные, поскольку в опытах, проведенных ранее, установлено развитие вазоконстрикции серозной оболочки толстой кишки при их прямой электростимуляции и рефлекторной активации [3].

Регистрация спонтанной СЭИ у крыс, которым выполняли провокацию гемической гипоксии, позволила выявить увеличение частоты осцилляций до (42 ± 3) имп/с, по сравнению с контролем. Воспроизведение висцеро-висцеральной рефлекторной реакции приводило к увеличению частоты в первые 10 секунд стимуляции до (68 ± 5) имп/с, что превышало реакцию в контрольной группе (57 ± 5) имп/с ($P < 0,05$).

При регистрации электрических потенциалов тощей кишки и восходящей ободочной кишки биполярными прижимными электродами у крыс наблюдались характерные для этого вида животных длительные периоды плавного нарастания и уменьшения амплитуды волн базального ритма на экстремумах которых периодически появлялись короткие высоковольтные всплески импульсов, отражающие суммарную активность потенциалов действия при сокращениях гладких мышц.

У крыс контрольной группы показатель площади базального ритма тощей кишки находился в пределах 469 ± 40 м.е.. Количество «быстрых пиков» составляло 7 ± 3 имп/мин. У животных, которым моделировали гемическую гипоксию тканей, показатели электроэнтерограммы отличались от данных контрольной группы. Выявлено достоверное увеличение площади базального ритма 605 ± 58 м.е. ($P < 0,05$) в сочетании с увеличением количества «быстрых потенциалов» 13 ± 4 имп/мин.

У животных опытной группы отмечалось также значительное увеличение «быстрых пиков» на электроэнтерограмме восходящей ободочной кишки от 9 ± 4 имп/мин в контроле до 26 ± 6 имп/мин в опытной группе ($P < 0,05$). Значимого изменения площади базального ритма этого отдела пищеварительной трубки не выявлено.

Таким образом, в отдаленный период после моделирования гемической гипоксии происходит усиление симпатического контроля, что прояв-

ляется в увеличении частоты спонтанной и рефлекторно обусловленной активности в волокнах брюшного аортального сплетения. У животных после моделирования нитритной гипоксии происходило также изменение функциональной активности органов пищеварительной трубки, которое выражалось в увеличении количества «быстрых пиков», отражавших усиление моторики органа.

Литература

1. Реутов, В.П. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов [и др.]. – М.: Наука, 1998. – 159 с.
2. Изменения функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте / А.И. Гоженко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2003. – N 1. – С. 28–30.
3. Руткевич, С.А. Возбуждающие и тормозные влияния соматических афферентных волокон на активность фазических симпатических эфферентных нейронов / С.А. Руткевич, А.Г. Чумак // Вестник Белорусского государственного университета. Серия 2. – 2008. – № 1. – С. 59–63.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ОККЛЮЗИИ ГРУДНОЙ АОРТЫ И КРАНИАЛЬНОЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА АКТИВНОСТЬ ВНУТРЕННОСТНЫХ НЕРВОВ

Альфер И.Ю., Чумак А.Г.***

**Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

***Белорусский государственный университет, г. Минск*

Введение. Нарушения кровотока в грудной, брюшной аорте или бассейне крупных магистральных артерий могут явиться причиной многообразных патологических состояний. Ишемические поражения тканей спинного мозга сопровождаются нарушением спинальных механизмов регуляции гемодинамики и развитием ишемических процессов во внутренних органах, включая и ткани нервных узлов, локализованных на периферии [1, 2]. В литературе встречаются сведения о том, что гипоксическое воздействие на ткани внутренних органов сопровождается снижением интенсивности процессов окисления НАД-зависимых субстратов и окислительного фосфорилирования [5].

По данным медицинской литературы ишемические повреждения спинного мозга составляют всего 1% от всех клинически значимых случаев сосудистых нарушений. Однако, в практике хирургов нередко случаи технически обусловленного прекращения кровотока в различных отделах аорты, что неизбежно сопровождается сопутствующими повреждениями тканей, как спинного мозга, так и кишечника, почек и др. Такие разрушающие воздействия приводят к активации периферических рецепторов афферентных нервных волокон, чувствительных к ишемии [2]. Вместе с

тем, в литературе сложилось мнение, основанное на косвенных данных, в соответствии с которым ткани периферических ганглиев более устойчивы к действию гипоксических факторов, чем спинного мозга. Для прямой проверки данного допущения были поставлены специальные опыты, результаты которых приведены в статье.

Целью исследования явилось сравнение степени воздействия ишемических факторов на формирование активности симпатических эфферентных волокон при окклюзии краниальной брыжеечной артерии или нисходящей части грудной аорты.

Материалы и методы. Данные получены в острых опытах на крысах-самцах массой 250–300 г., предварительно наркотизированных внутривенно смесью нембутала (30 мг/кг) и уретана (500 мг/кг). Окклюзию краниальной брыжеечной артерии ($n=6$) или грудной аорты ($n=6$) проводили после подключения животных к аппарату искусственной вентиляции легких УИДЖ-1. Регистрацию и анализ импульсной активности в брюшно-аортальном нерве проводили хлор-серебряными подвесными электродами с помощью стандартной компьютеризированной электрофизиологической установке [3]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0; расчеты и представление результатов в виде графиков – с помощью программы Excel 2007. Проверку массивов импульсов на соответствие нормальному распределению проводили с использованием теста Шапиро-Уилка. Оценку достоверности выявленных эффектов проводили, используя t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Достоверными результаты считались при $p<0,05$, данные экспериментов представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M\pm m$).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было обнаружено, что окклюзия краниальной брыжеечной артерии выше места отхождения от нее ветви, питающей ткани ганглиев чревного сплетения, приводила к незначительному, статистически не достоверному относительно фона ($31,8\pm 1,3$ имп/с) падению частоты импульсной активности в нервах брюшно-аортального сплетения с достижением минимальных значений ($28,3\pm 1,6$ имп/с) уже к концу 4-й мин воздействия. Начальный период реперфузии сопровождался ростом частоты импульсов до $33,4\pm 2,0$ имп/с и последующим снижением до фоновых значений (рисунок).

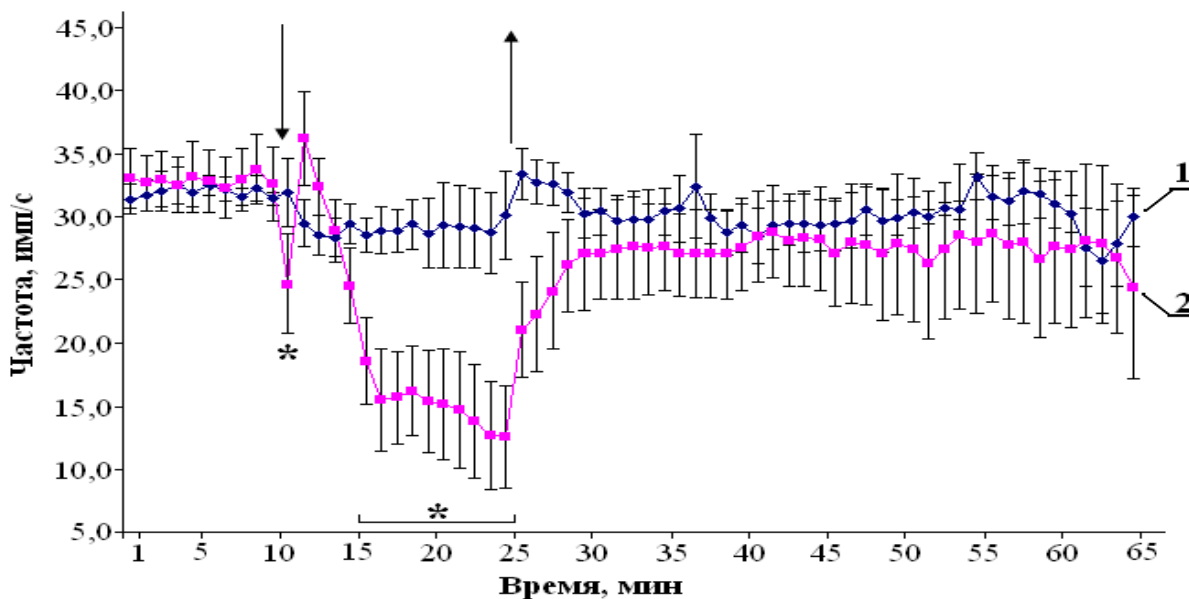


Рисунок. Изменения симпатической эфферентной импульсации в волокнах брюшно-аортального нерва, вызванные кратковременной окклюзией кровеносных сосудов:

Кривая 1 – после перевязки краниальной брыжеечной артерии ($n=6$);

Кривая 2 – после окклюзии нисходящей части грудной аорты ($n=6$). * – достоверные изменения по сравнению с фоновыми значениями, $p<0,05$.

Стрелками указаны момент окклюзии (↓) и момент восстановления кровотока в сосудах (↑).

При окклюзии же нисходящей части грудной аорты обнаружено более выраженное снижение эфферентной симпатической активности. Так, фоновые значения частоты импульсации в брюшно-аортальном нерве составили $33,6 \pm 2,4$ имп/с, но к исходу 5 минуты после перевязки сосуда составили только $24,7 \pm 3,9$ имп/с (после первоначального роста до $36,2 \pm 3,8$ имп/с). В дальнейшем происходило закономерное снижение частоты импульсов до минимальных значений на 15-й мин ($12,5 \pm 4,1$ имп/с). В фазу реперфузии импульсная активность в волокнах брюшно-аортального нерва имела тенденцию к восстановлению, однако полного воссоздания активности до уровня фона не зарегистрировано (рисунок).

Таким образом, в работе проведен анализ изменений частоты симпатической эфферентной импульсации в нервах брюшного аортального сплетения при остановке кровотока в тканях спинного мозга и внутренних органах, с одной стороны, и при циркуляторной гипоксии только тканей ганглиев чревного сплетения совместно с тканями тонкой кишки, с другой. Регистрировали активность, формирующуюся совместно сегментарными симпатическими преганглионарными нейронами, и постганглионарными нервными клетками, локализованными в тканях узлов чревного сплетения [1]. Поэтому можно сделать вывод об относительно меньшей устойчивости к действию гипоксических факторов спинальных симпатических механизмов по сравнению с периферическими.

Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными ранее в работе [4], где экспериментальная ишемия тканей почки не оказала выраженного влияния на внутренностные нервы, в отличие от воздействия, обусловленного нарушением кровотока в грудной аорте.

Литература

1. Солтанов, В.В. Механизмы саморегуляции вегетативных функций в норме и патологии / В.В. Солтанов – Мн.: Наука и техника. – 1994. – 335 с.
2. Солтанов, В.В. Активация афферентных волокон тощей кишки монооксидом азота при ее ишемии / В.В. Солтанов, А.Г. Чумак // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности: сб. ст. – Мн.: Полибиг. – 1998. – С. 78–81.
3. Солтанов, В.В. Компьютерные программы обработки электрофизиологических данных / В.В. Солтанов, В.Е. Бурко // Новости мед.-биол. наук. 2005. – № 1. – С. 90-96.
4. Ясюченя, Р.Н. Модификация активности симпатических эфферентных волокон при окклюзии почечной артерии и циркуляторной гипоксии спинного мозга / Р.Н. Ясюченя, А.Г. Чумак // Новости медико-биологических наук. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 106–112.
5. Denson, G. Fujikawa. Acute Neuronal Injury. The Role of Excitotoxic Programmed Cell Death Mechanisms / G. Denson. – Springer New York Dordrecht Heidelberg London. – 2010.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИНДУКЦИИ iNOS КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВАЗОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА АДАПТАЦИИ К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

*Манухина Е.Б., * **** Горячева А.В., * Белкина Л.М., * Терехина О.Л., * Машина С.Ю., *
Абрамочкин Д.В., ** Буданова О.П., *** Маллет Р.Т., **** Дауни Г.Ф. *****

** НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва*

*** МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва*

**** Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва*

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

Введение. Известно, что адаптация к периодической нормобарической гипоксии (АГ) обладает вазопротекторным эффектом, который проявляется, в частности, в предупреждении дисфункции эндотелия. Этот защитный эффект АГ был продемонстрирован для аорты крыс со спонтанной гипертензией, сосудов мозга у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера, коронарных сосудов крыс при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [1]. Однако данные о роли NO в предупреждении ишемических и реперфузионных (ИР) повреждений миокарда при предварительной адаптации к периодической гипоксии неоднозначны. В некоторых работах показано, что ингибирование синтеза NO препятствует формированию адаптационной защиты против ИР повреждения миокарда

[2]. С другой стороны, имеются данные о том, что ИР повреждение связано с гиперпродукцией NO, и АГ предупреждает увеличение уровня в плазме нитритов и нитратов во время реперфузии [3]. В пользу этого предположения свидетельствуют и данные о том, что ингибиторы NOS могут оказывать благоприятное действие при ИР повреждении [4].

В связи с этим цель настоящей работы состояла в оценке экспрессии разных изоформ NOS при АГ и выяснении возможности воспроизведения вазопротекторного эффекта АГ при ИР миокарда с помощью селективных ингибиторов NOS.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 250-280 г.

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.

Оценка эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов проводилась на изолированном сердце, перфузируемом по Лангендорфу, по изменению величины коронарного потока в ответ на введение ацетилхолина (10⁻⁷М). Экспрессию белка изоформ NO-синтазы (NOS) определяли в миокарде левого желудочка с помощью Вестерн-блот анализа с соответствующими антителами.

Исходя из полученных результатов по экспрессии изоформ NOS, было изучено влияние селективного ингибитора iNOS аминугуанидина (АМГ) на вызванную ИР дисфункцию эндотелия коронарных сосудов. АМГ вводили в дозе 50 мг/кг, в/б в течение 2 дней до эксперимента.

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 обсуждение. АГ приводила к уменьшению экспрессии iNOS на 71% (p<0.05), а eNOS – на 41% по сравнению с контролем (p<0.05). Содержание в миокарде nNOS после АГ не изменилось. Полученные данные позволяют предположить, что АГ предупреждает повреждение миокарда и сосудов при ИР за счет ограничения экспрессии белка iNOS и eNOS.

ИР вызывала значительную дисфункцию эндотелия коронарных сосудов (Рис. 1). После АГ эндотелийзависимая вазодилатация достоверно не отличалась от контроля. Введение крысам АМГ предупреждало дисфункцию эндотелия коронарных сосудов аналогично АГ, и угнетение эндотелийзависи-

мого расширения коронарных артерий после введения АМГ, как и после АГ, было недостоверным. Полученный результат подтверждает предположение об участии iNOS в ИП повреждении, а также о том, что одним из вазопротекторных механизмов АГ является ограничение экспрессии iNOS при ИП.

Несмотря на то, что периодическая гипоксия способна сама по себе стимулировать синтез NO [1], АГ предупреждает гиперпродукцию NO при ИП миокарда и ограничивает сопутствующий нитративный стресс в миокарде и сосудах [5]. В настоящей работе мы показали, что АГ предупреждает экспрессию iNOS и eNOS при ИП. Поскольку избирательное ингибирование iNOS оказывало вазопротекторное действие, аналогичное действию АГ, можно предположить, что ограничение экспрессии iNOS, по крайней мере, частично, обеспечивает вазопротекторный эффект АГ. Одним из возможных механизмов предупреждения гиперэкспрессии iNOS состоит в том, что NO, синтезированный во время АГ, за счет механизма отрицательной обратной связи, ограничивает экспрессию гена iNOS путем предупреждения активации фактора транскрипции iNOS – NF- κ B [6].

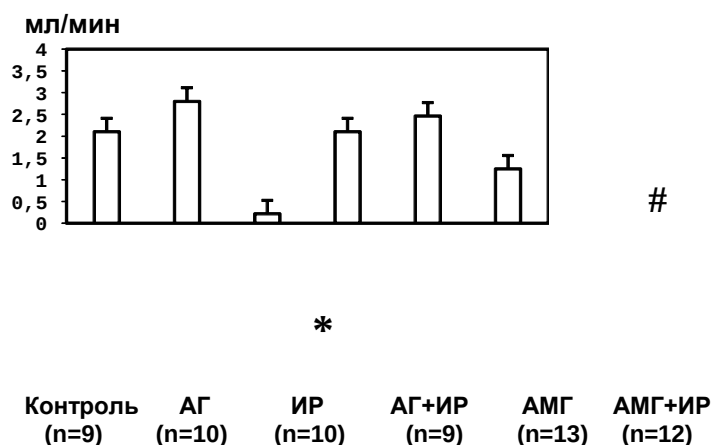


Рисунок 1. Влияние АМГ на нарушение эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов при ИП миокарда. Диаграммы показывают величину прироста коронарного протока в ответ на ацетилхолин в мл/мин. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем; # $p < 0.05$ по сравнению с ИП.

Литература

1. Manukhina, E.B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. //Exp. Biol. Med. – 2006. – V. 231. – P. 343–365.
2. Ding, H.L. Inducible nitric oxide synthase contributes to intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury / Ding H.L., Zhu H.F., Dong J.W., Zhu W.Z., Yang W.W., Yang H.T., Zhou Z.H. // Acta Pharmacol. Sin. – 2005. – V. 26. – P. 315–322.
3. Ryou, M.-G. Hypoxic conditioning suppresses nitric oxide production upon myocardial reperfusion / Ryou M.-G [et al.] //Exp. Biol. Med. – 2008. – V. 233. – P. 766–774.

4. Davani, S. Delayed 24 hours Nomega-nitro-L-arginine methyl ester injection induces pharmacological cardioprotection against reperfusion injury / S. Davani [et al.] // Cell Mol Biol. – 2007. – V. 52 (Suppl). – OL868-OL873.
5. Горячева, А.В. Роль предупреждения гиперпродукции оксида азота в кардиопротекторном эффекте адаптации к периодической гипоксии / А.В. Горячева [и др.] // Патол. физиол. экспер. Терапия – 2012. – № 1. – С. 23–28.
6. Chang, K. Nitric oxide suppresses inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting post-translational modification of I-kappa-B. / K. Chang [et al.] // Exp Mol Med. – 2004. – 36 – P. 311–324.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХОМА P450 И УРОВЕНЬ СУР3А-ЗАВИСИМОГО МОНООКСИГЕНИРОВАНИЯ У БЫСТРЫХ И МЕДЛЕННЫХ МЕТАБОЛИЗЕРОВ

Цейликман В.Э., Козочкин Д.А., Цейликман О.Б.

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

Известно, что определенные изоформы цитохрома P450 вовлечены в терминальную биотрансформацию глюкокортикоидов[2]. Поэтому их участие в метаболической регуляции стресса представляется вполне вероятным. Имеются данные о сопряженности между собой содержания кортикостерона и активностей изоформ семейства СУР 3А, осуществляющих реакции 6 бета гидроксирования глюкокортикоидов [3]. В связи с этим, представляется важным изучение соотношения между исходным уровнем микросомального окисления и стрессорными изменениями содержания цитохрома P450 и СУР 3А- зависимого монооксигенирования в зависимости от длительности стресса. Изучением этого вопроса являлось целью настоящего исследования.

Методика. Исследование выполнено на 38 крысах линии Sprague-Dowley. Гипокинетический стресс моделировали путем помещения животных в клетки-пеналы из органического стекла сроком 1 день и 3 дня. Изучали непосредственное и отсроченное действие стресса на исследованные показатели. Состояние микросомального окисления оценивали по «времени гексеналового сна», с помощью теста «гексеналовый сон». Гексенал вводили внутрибрюшинно в виде 5% водного раствора из расчета 60 мг на 1 кг массы. Длительность сна оценивали по времени нахождения животных в боковом положении. Окончанием сна считали момент восстановления рефлекса переворачивания. Это позволило, по скорости метаболизма гексенала, разделить особей на фенотипические группы по каталитической активности изоформ цитохрома P-450 зависимых монооксигеназ. Активность изоформ СУР3А определяли по реакции диметилирования эритромицина[2]. Содержание кортикостерона определяли спектрофлуориметри-

чески по методике Ю.М.Балашова. Результаты обрабатывались общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражались в виде среднеарифметической (M) и её стандартной ошибки (m). Статистически значимые различия определяли с использованием критерия непараметрической статистики Манна-Уитни (U).

Результаты и обсуждение. В исследуемой экспериментальной серии у нестрессированных крыс не обнаружены статистически значимые различия по содержанию кортикостерона между быстрыми и медленными метаболизерами. У быстрых метаболизеров наблюдался транзиторный прирост уровня кортикостерона непосредственно после завершения однодневного гипокинетического стресса (ГК1) и его нормализация через сутки после завершения воздействия. У медленных метаболизеров отсутствовали статистически значимые изменения уровня кортикостерона при некоторой тенденции к его снижению.

Через 24 часа после воздействия уровень кортикостерона не претерпел существенных изменений по сравнению с контролем. У медленных метаболизеров в отличие от быстрых при однодневном гипокинетическом стрессе не наблюдался прирост содержания кортикостерона непосредственно после завершения воздействия. Через 24 часа после завершения ГК1 также отсутствовали статистически значимые различия с контролем.

У быстрых метаболизеров непосредственно после завершения гипокинетического стресса наблюдался прирост содержания кортикостерона. Через сутки после завершения воздействия содержание кортикостерона восстановилось до исходного уровня. У медленных метаболизеров также отсутствовали статистически значимые изменения содержания кортикостерона непосредственно после завершения воздействия и спустя 24 часа. Установлено, что в общей выборки животных, однодневный гипокинетический стресс не сопровождался статистически значимыми изменениями по содержанию цитохрома P450 и уровню CYP3A-зависимого монооксигенирования как непосредственно после завершения воздействия, так и 24 часа спустя.

Не обнаружено статистически значимых изменений и непосредственно после завершения трехдневного гипокинетического стресса. Однако 24 часа спустя наблюдается снижение содержания цитохрома P450 при одновременном повышении уровня CYP3A-зависимого монооксигенирования. Причем у животных группы «ГК3+24 часа» содержание цитохрома P450 меньше чем у животных группы «ГК1+24 часа». Таким образом пролонгирование гипокинетического стресса привело к отсроченному снижению содержания цитохрома P 450. Но при этом активность изоформ цитохрома P450, метаболизирующие глюкокортикоиды было несколько повышенным.

Исследование зависимости микросомального окисления от исходного состояния позволило выявить некоторые различия между быстрыми и медленными метаболизерами по содержанию цитохрома P450 и уровню CYP3A-зависимого монооксигенирования при гипокинетическом стрессе.

Следует отметить, что исходно между быстрыми и медленными метаболитерами не было обнаружено статистически значимых различий между содержанием цитохрома P450, а также активности изоформ CYP3A.

Непосредственно после завершения однодневного гипокинетического стресса у быстрых метаболитеров (группа δ ГК1(0ч)) наблюдалось снижение уровня CYP3A-зависимого монооксигенирования при наличии тенденции к увеличению содержания цитохрома P450 (не достигших значимых различий по сравнению с контролем). Отсроченное действие однодневной гипокинезии у быстрых метаболитеров (группа δ ГК1(24 ч)) проявлялось в повышении активности изоформ CYP3A и в снижении содержания цитохрома P450 по сравнению с группой δ ГК1(0). У медленных метаболитеров непосредственно после завершения однодневного гипокинетического стресса (группа μ ГК1(0)) отмечено снижение содержания цитохрома P450 по сравнению с контролем, а также по сравнению с группой δ ГК1(0ч).

Причем у медленных метаболитеров содержание цитохрома P450 в 4 раза ниже, чем у быстрых. Отсроченное действие однодневной гипокинезии у медленных метаболитеров сопровождалось повышением содержания цитохрома P450.

Непосредственно после завершения трехдневного гипокинетического стресса у быстрых метаболитеров не наблюдалось статистически значимых изменений содержания цитохрома P450 и активности изоформ CYP3A по сравнению с контролем (группа δ ГК3(0)). Также у быстрых метаболитеров отсутствовали статистически значимые различия по этим показателям с контролем и спустя 24 часа после завершения воздействия (группа δ ГК3(24)). Однако в группе δ ГК3(24) по сравнению с группой δ ГК3(0) наблюдалось снижение содержания цитохрома P450. Таким образом, у быстрых метаболитеров отсроченное действие трехкратного гипокинетического стресса проявлялось в снижении содержания цитохрома P450. У медленных метаболитеров непосредственно после завершения трехдневного гипокинетического стресса (группа μ ГК3(0)) не наблюдалось статистически значимых изменений в контроле по сравнению с контролем.

Однако через 24 часа после завершения воздействия наблюдалось снижение содержания цитохрома P450. Таким образом, отсроченным эффектом трехдневной гипокинезии у медленных метаболитеров также как и у быстрых является сниженный уровень цитохрома P450, что в итоге проявилось значимым снижением его содержания в обобщенной выборке.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что увеличение продолжительности гипокинезии снижает зависимость отсроченных эффектов стрессора на показатели микросомального окисления от исходного состояния. Это выражается в отсутствии различий между быстрыми и медленными метаболитерами по содержанию цитохрома P450 в микросомах печени. Менее продолжительная гипокинезия продемонстрировала более высокую чувствительность показателей микросомального окисления

к предъявленному стрессу у быстрых метаболизеров по сравнению с медленными. Особенно интересно разнонаправленные изменения между содержанием цитохрома P450 и уровнем активности изоформ CYP3A. Следует обратить внимание на вовлеченность CYP3A-зависимого монооксигенирования в регуляцию стресса за счет их участие в метаболизме глюкокортикоидов. В таких случаях возможна селективная «ир- регуляция» CYP3A активности, имеющая цитокин-зависимый характер. Ранее ее наличие было продемонстрировано в экспериментах на крысах с введением рекомбинантного IL-1 β (Сибиряк С.В. и соавт., 2004). В этих исследованиях снижалась активность изоформ CYP1A1 и CYP2B1/2 в ответ на введение препарата беталейкина. Но при этом был повышен уровень CYP3A-зависимого монооксигенирования на фоне повышенного содержания кортикостерона. Аналогия между полученными нами результатами и данными С.В.Сибиряка и соавторов становится понятной- если учесть, что при однократной и трехдневной гипокинезии наблюдалось повышение содержания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF.

Литература

1. Балашов, Ю.Г. Флюорометрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами / Ю.Г. Балашов // Физиол. журн. СССР. – № 12. – С. 280–283.
2. Сибиряк, С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В.Сибиряк [и др.]. – Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2006. – 162 с.
3. Sapolsky, R. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions / R.M. Sapolsky, M. Romero, A. Munck // Endocrine Reviews. – 2000. – №1. – P. 55–82. Поддержано грантом РФФИ 14-04-01381

NITRIC OXIDE STORES IN CORONARY BLOOD VESSELS OF DOGS WITH METABOLIC SYNDROME

Barlow M.A., Caffrey J.L.,* Downey H.F.,* Manukhina E.B.*,***

** University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA*

*** Institute for General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

Introduction. Nitric oxide (NO) is a highly reactive substance which can be bound into complexes (NO stores) used for transport and intracellular storage of NO. S-Nitrosothiols (RS-NO) and dinitrosyl iron complexes (DNIC) are the main forms of NO storage and transport [4]. Both RS-NO and DNIC exist in two forms---high molecular weight, i.e. bound to thiol groups in proteins, and low molecular weight, i.e. attached to crystalloid thiols such as cysteine or glutathione. The high molecular weight complexes are much more stable than the low molecular weight ones, and they are considered to be the primary intracellular NO stores [4].

NO stores are formed after any increase in NO irrespective of the cause. NO stores in blood vessel walls can be revealed using low-molecular thiols which penetrate cells and extract vasoactive NO from protein-bound DNIC. This reaction releases NO and induces vasodilation in proportion to the size of the NO stores [3]. A key function of NO stores is defense against NO toxicity after its overproduction. Efficiency of NO store formation determines the extent of this defense [5].

Efficiency of NO storage in the vascular wall can be indexed by the maximum amount of NO stores which can be potentially accumulated. This determines the extent of NO store defense. During NO overproduction, a part of the excessive NO binds to the NO store, whereas the unbound part of NO affects target organs. When the efficiency of NO storage is high, the volume of NO stores is large, and potentially detrimental effects on target organs are smaller [3].

Metabolic syndrome (MS) is associated with NO overproduction. Zahedi et al. [6] reported that the concentration of nitric oxide metabolites is significantly higher in both male and female subjects with metabolic syndrome. This NO overproduction is detrimental for insulin-dependent metabolic processes [6] and endothelial function [2].

The aim of our study was to evaluate the ability of coronary blood vessels to store NO in dogs with MS.

Materials and methods. Studies were conducted in control and chronically high-fat-fed (6 weeks on diet comprised of 22.8% protein, ~44.3% fat, 32.9% carbohydrate) dogs. Dogs consuming the fat diet developed MS, which was demonstrated by weight gain, insulin resistance, tachycardia and lower femoral blood flow.

Hearts were excised and immersed in cold (4°C) lactated Ringer solution. Left circumflex coronary arteries (LCA) were dissected from the hearts and cleaned of periadventitial fat. Arteries were cut into 5-mm rings and mounted in organ baths for isometric tension studies at passive tension about 4.0 g.

Experiment 1. Measuring the existing NO stores. Rings were precontracted with U-46619 (thromboxane A₂ mimetic, 625 nmol/l). When the contraction reached a plateau, N-acetylcysteine (NAC, 10⁻³ M) was added to the organ bath. Existing NO stores were revealed by the relaxation response to NAC. The relaxation magnitude was expressed as a percent of the contraction induced by U-46619.

Experiment 2. Measuring the potential capacity of NO stores. To determine the “capacity” of NO stores, LCA was incubated with a NO donor, dinitrosyl iron complex (10⁻⁵ M) for 20 min. After washout LCA was precontracted with U46619 and NAC was added to release NO from the accumulated NO stores.

For both experiments, size of NO stores was estimated as the magnitude of NAC-induced relaxation of LCA.

Results and Discussion. In preliminary experiments, detection of NO stores was done in the presence of the NO synthase inhibitor, N^o-nitro-L-arginine (LNNA). This prevented any contribution of de novo synthesized NO

to the relaxation response. As no effect of LNNA on the LCA response to NAC was observed, further experiments were performed without LNNA.

Small NO stores were revealed in control LCA ($6.3 \pm 1.4\%$) (Fig. 1). NAC-induced relaxation of LCA from dogs with MS was larger than in control LCA (11.0 ± 1.6 , $p < 0.05$). Since the size of NO stores indirectly reflects the level of free NO in the body [5], this result suggests NO overproduction in dogs with MS.

After incubation of LCA with excess of the NO donor, DNIC, relaxation of LCA from control animals was significantly greater than that of LCA from dogs with MS ($70.8 \pm 11.9\%$ vs. $40.1 \pm 5.9\%$, respectively) (Fig. 2). This result shows that the “capacity” of NO stores is considerably reduced in coronary arteries from dogs with MS; therefore, their ability to bind excessive NO is much lower than in control.

MS is a clinical condition characterized by a combination of classic cardiovascular risk factors, including hypertension, insulin resistance, hyperglycemia, and dyslipidemia [1]. Endothelium-dependent relaxation is impaired in blood vessels from animals with MS due to peroxynitrite generated in the vessel walls as a result of NO overproduction [2].

Formation of NO stores is an important mechanism of blood vessel adaptation to changes in NO production, particularly to NO overproduction. Normally, efficiency of NO storage increases under conditions of long-term increase in plasma NO level and decreases in NO-deficient states [5].

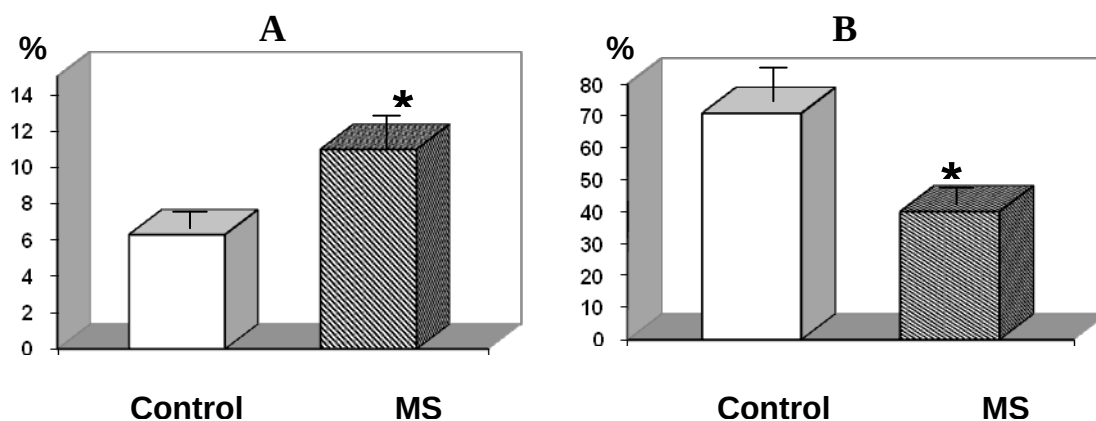


Figure 1. A: Size of available (pre-existing) NO stores, relaxation as % of contraction. B: Potential capacity of NO stores, relaxation as % of contraction.

The increase in NO storage efficiency during adaptation to high NO level protects vessels against cytotoxic and hypotensive effect of excessive NO. In dogs with MS, we observed failure of this adaptive mechanism, since incubation with an NO donor produced smaller NO stores in coronary vessels.

Therefore, the excessive NO produced during metabolic syndrome is detrimental to blood vessels and endothelial function. The reduced ability to bind NO to NO stores aggravates these disturbances in MS. Thus, it may be clinically important to develop means for modulation of NO storage in MS and other conditions.

References

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr, Spertus J.A., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
2. Kagota S., Tada Y., Kubota Y., Nejime N., Yamaguchi Y., Nakamura K., Kunitomo M., Shinozuka K. Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50: 677-685.
3. Vanin A.F., Manukhina E.B. Hypotensive, vasodilatory and anti-aggregative properties of dinitrosyl-iron complexes. In: van Faassen E., Vanin A.F., eds. *Radicals for life: the various forms of nitric oxide*. Amsterdam: Elsevier, 2007. pp. 75-96.
4. Vanin A.F., Sanina N.A., Serezhenkov V.A., Burbaev D.Sh., Lozinsky V.I., Aldoshin S.M. Dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands: Spatial and electronic structures. *Nitric Oxide* 2007; 16: 82-93.
5. Vlasova M.A., Smirin B.V., Pokidyshev D.A. Mashina S.Y., Vanin A.F., Malyshev I.Y., Manukhina E.B. Mechanism of adaptation of the vascular system to chronic changes in nitric oxide level in the organism. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 142: 670-674.
6. Zahedi Asl.S., Ghasemi A., Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2008; 41: 1342-1347.

PYRUVATE MODULATION OF NRF2 AND HO-1 IN H₂O₂-CHALLENGED BOVINE BRAIN ENDOTHELIAL CELLS: IMPLICATIONS FOR NEUROVASCULAR ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY

Scott GF, Ryou M-G, Awasthi YC, Mallet RT

Departments of Integrative Physiology and Pharmacology and Neuroscience
University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, Texas, USA

Introduction. Cardiac arrest imposes severe energy depletion, Ca²⁺ overload and oxidative stress that damages the brain, leaving survivors prone to cognitive impairment, dementia, and seizures. Aside from hypothermia, no treatment after cardiopulmonary resuscitation and return of spontaneous circulation has been found capable of reducing cognitive deficits. The significance of endothelial cell damage as a pivotal step in brain I/R injury stems from those cells' position in the “neurovascular unit,” an integrated entity of functionally coordinated microvessels, pericytes, extravascular basal lamina, astrocytes whose ‘end-feet’ encircle 95% of brain microvessels, and neurons (Figure 1). The tight junctions linking the cerebrovascular endothelial cells represent the principal permeability barrier to the indiscriminate diffusion of molecules between the circulation and the highly specialized environment of the cerebral interstitium. Disruption of the cerebrovascular endothelium is a pivotal event in the progression of post-ischemic brain injury, yet also a potential target for neuroprotective interventions.

Based on prior reports of pyruvate-induced protection of cultured neuroblastoma cells [1] and *in situ* rat cerebrum [2] challenged by ischemia-reperfusion,

this study addressed the hypothesis that pyruvate induces endothelial expression of an antioxidant gene program (Figure 2). To examine neurovascular-centered mechanisms of pyruvate neuroprotection after cardiac arrest, cultured bovine brain cerebrovascularendothelial cells were treated with 50-500 μM H_2O_2 and then exposed to sodium pyruvate-enriched medium. Cellular responses to pyruvate intervention were examined by immunoblot analyses of prominent mediators of cellular antioxidant defenses: Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor), the leucine-zipper transcription factor that activates the antioxidant response element on promoters of many antioxidant defense genes [3], and HO-1 (heme oxygenase-1), a pivotal anti-inflammatory enzyme induced by oxidonitrosative stress that degrades heme to bilirubin, a potent antioxidant [4].

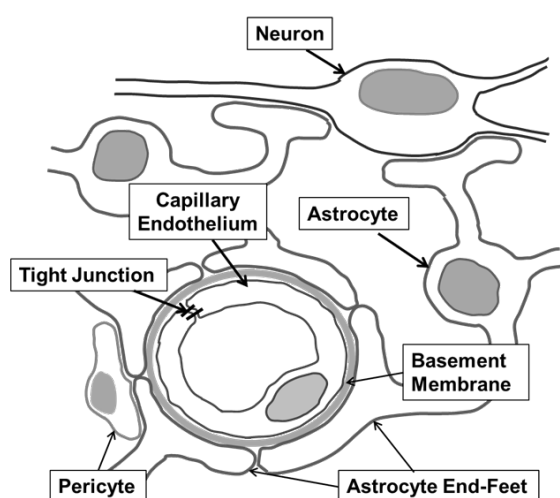


Figure 1. *Neurovascular unit.* Components of the 'blood brain barrier' include cerebro-vascular endothelium with tight junctions, capillary basement membrane, and astrocyte end-feet.

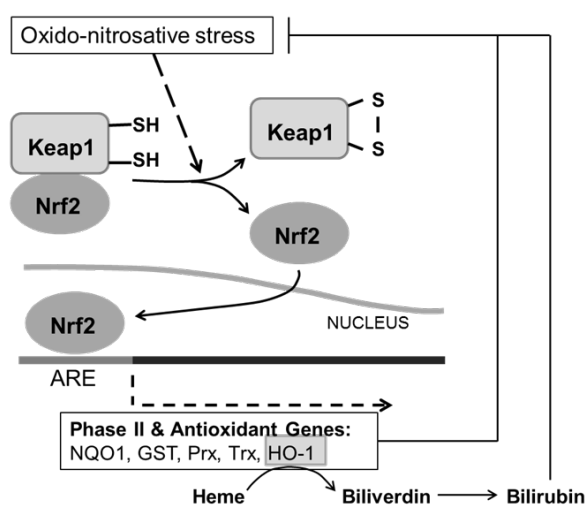


Figure 2. *Nrf2 antioxidant transcription pathway.* ARE: antioxidant response element; GST: glutathione-S-transferase; Prx: peroxiredoxin; Trx: thioredoxin; HO-1: heme oxygenase-1.

Materials and Methods. *Cell culture and treatments.* Bovine brain microvessel endothelial cells (ATCC CRL-12414) were cultured in EGCM/MV2 growth medium (Promocell) containing 15% fetal calf serum, 100 U/ml penicillin, and 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin. After incubation at 37°C with 21% O_2 :5% CO_2 until 80% confluence, cells were exposed to H_2O_2 (0, 50, 100, 200 or 500 M) for 1 h, and then to sterile saline $\pm$ 4 mM sodium pyruvate for another 30 min before harvest. Cells were lysed by RIPA buffer on ice, ultrasonicated for 6 s, sedimented at 12000g for 20 min and supernatant collected.

Immunoblotting. Protein concentration was determined by the Bradford method. Samples (30 mg protein) were electrophoresed on 10% sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gels and then transferred to nitrocellulose membranes. Blots were blocked for 1 h in Tris-buffered saline, pH 7.5 containing 0.1% Tween and 5% non-fat dry milk. Membranes were incubated overnight on shaker at 4°C with Nrf2 or HO-1 antibodies (Santa Cruz Biotech, CA). The mem-

branes were then incubated with horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody for 1 h, and the bound antibodies were detected using chemiluminescence (Pierce Biotech, Woburn, MA).

Results and Discussion. Results. Immunoblots of bovine brain microvascular endothelial cells revealed robust induction by 4 mM Na pyruvate of both Nrf2 (66 kDa) and its major protein expression product HO-1 (32 kDa) at 0-100 M H₂O₂ (Figure 3). In the absence of pyruvate, Nrf2 content was low and unaffected by any H₂O₂ concentration, and HO-1 was virtually undetectable.

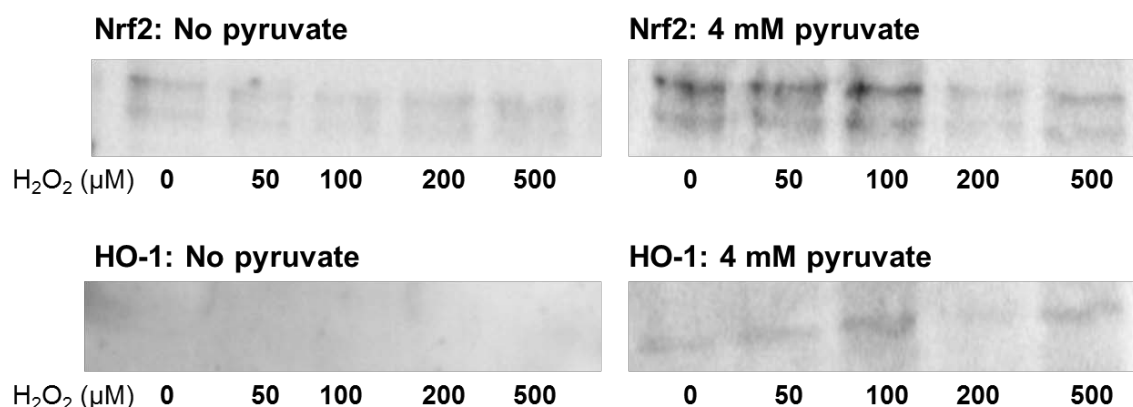


Figure 3. Immunoblot detection of Nrf2 (top) and heme oxygenase-1 (bottom) in H₂O₂-challenged bovine cerebrovascular endothelium $\pm$ 4 mM sodium pyruvate.

Discussion. These preliminary findings provide direct evidence in H₂O₂-challenged bovine brain cerebrovascular endothelial cells of pyruvate-enhanced induction of Nrf2, the master regulator of many Phase II antioxidant defense genes, and similar potentiation of HO-1, a major antioxidant enzyme defending cerebrovascular endothelium against oxidative and nitrosative stress. This initial evidence of robust antioxidant molecular activation by 4mM pyruvate of Nrf2 and HO-1 antioxidant defenses in brain endothelial cells indicates novel therapeutic potential for post cardiac-arrest cognitive deficits. As the cerebrovascular endothelium is a primary target of post-cardiac arrest oxido-nitrosative stress, the pyruvate-induced upregulation of cellular antioxidant defenses may afford a clinically feasible strategy to improve cognitive outcomes for cardiac arrest survivors.

References

1. Wang X et al. Pyruvate protects mitochondria from oxidative stress in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Brain Res.* 2007;1132:1-9.
2. Ryou M-G et al. Pyruvate protects the brain against ischemia-reperfusion injury by activating the erythropoietin signaling pathway. *Stroke.* 2012;43(4):1101-7.
3. Satoh T et al. Nrf2/ARE-mediated antioxidant actions of pro-electrophilic drugs. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:645-57.
4. MacGarvey NC et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:851-61.

CARDIAC RESPONSES DURING HYPOXEMIA FOLLOWING TWO-WEEK EXPOSURES TO NORMOBARIC INTERMITTENT-HYPOXIA

Shi X.,* Zhang P.,** Chen S.,* Downey H.F.*

* University of North Texas Health Science Center at Fort Worth, Texas, USA

** Beijing Sport University, Beijing, China

Introduction. Acute hypoxic hypoxemia stimulates chemoreflex-mediated tachycardia (1,4). However, it was unknown whether chronic, cyclic intermittent hypoxia (IH) exposures would alter the hypoxia-stimulated chemoreflex control of tachycardia response to acute, cyclic hypoxic hypoxemia. We hypothesized that the magnitude of the tachycardiac response to hypoxia would be diminished as a result of acclimatization to chronic IH exposures.

Methods. Eight healthy non-smokers (5 men and 3 women, 24.8 ± 1.2 years old, 24.1 ± 1.1 kg/m² BMI) voluntarily participated in the study, which was reviewed and approved by the IRB at UNT Health Science Center. All subjects underwent and passed a graded exercise stress test on a cycle ergometer and were confirmed to be free of cardiovascular or pulmonary diseases. No subject had previously participated in a hypoxia study, or had lived $\geq 3,000$ feet above sea level.

Normobaric-poikilocapnic intermittent-hypoxia exposures were induced with inhalation of medical gas with $10.0 \pm 0.2\%$ O₂ (balance nitrogen) for 5 to 6 min interspersed with 4 min inhalation of room air, repeated 5 to 10 times for 14 days. The cumulative duration of IH exposures was 11 hours and 49 minutes in 14 sessions. No subjects reported discomfort during the hypoxic exposures.

All measurements were made with the subject in the supine position and wearing a disposable face mask. The subject's heart rate (HR) was monitored from an electrocardiogram. Brachial arterial systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were measured by an automatic recording system. Systemic arterial O₂ saturation was measured with an oximeter on the subject's earlobe. Breath-by-breath partial pressures of end-tidal O₂ (P_{ET}O₂) was continuously monitored by a mass spectrometer and considered a proxy for arterial PO₂.

The HR responses to acute, cyclic hypoxic hypoxemia during the 1st and 5th hypoxic bouts on Days 1 and 14 IH were compared. After supine rest for ≥ 20 min, baseline HR, R-R intervals (RRI), and P_{ET}O₂, were recorded for ~ 5 min. SBP and DBP were read every ~ 75 to 90 sec at baseline and throughout the IH exposures

RRI were analyzed using power spectral analysis after fast Fourier transform. Low-frequency power (0.04 – 0.14 Hz) and high-frequency power (0.15 – 0.40 Hz) of RRI variability were compared for respective conditions. Tachycardia responses to decreases in P_{ET}O₂ during hypoxic hypoxemia were analyzed by linear regression. Analysis of covariance was used to test for differences in

slopes during the 1st and 5th hypoxic bouts on Day 1 and Day 14. Three-factor analysis of variance (ANOVA) was applied to test the significance of Hypoxic Time (factor A), Bout (factor B) and Day (factor C). Data are reported as group means and standard errors (SE). Significance level was set at $P \leq 0.05$.

Results and Discussion. Baseline, normoxic values $P_{ET}O_2$ and SaO_2 were significantly lower prior to the 5th hypoxic bout than prior to the 1st hypoxic bout. On Day 14, baseline HR prior to either the 1st or the 5th hypoxic bout was significantly lower compared with corresponding values on Day 1. However, baseline, normoxic SBP and DBP were stable during the daily IH exposures and did not differ from Day 1 to Day 14. Two-weeks of IH exposures significantly increased baseline, normoxic RRI variability in both low-frequency (0.04 – 0.14 Hz) and high-frequency (0.15 – 0.40 Hz) power spectra [Day 1 vs Day 14: 393 ± 128 vs 899 ± 235 ms² ($P = 0.020$) and 622 ± 193 vs 1071 ± 247 ms² ($P = 0.014$) for low-frequencies and high-frequencies, respectively].

Although arterial blood pressure was not significantly changed by normobaric-poikilocapnic hypoxia, HR significantly increased during cyclic hypoxia (Figure 1). Acute cyclic hypoxic exposures augmented the magnitude of this tachycardiac response ($P = 0.001$) as indicated by the slopes of $HR/P_{ET}O_2$, which were greater for the 5th bout than for the 1st bout on Day 1 [-1.46 ± 0.06 vs -0.46 ± 0.04 bpm/mmHg, $P < 0.0001$] and on Day 14 [-1.14 ± 0.16 vs -0.40 ± 0.06 bpm/mmHg, $P = 0.0013$]. Chronic IH exposures significantly attenuated the rate of tachycardiac responses, since the slopes of $HR/P_{ET}O_2$ were consistently less ($P = 0.049$) on Day 14 than on Day 1 (Figure 1). However, there was no significant difference in the slopes of $HR/P_{ET}O_2$ between Day 1 and Day 14 after stratification for the Bout factor.

The present data confirmed that acute cyclic hypoxic exposures caused a rapid reset of the tachycardiac responses on both Day 1 and Day 14 (4). This rapidly augmented chemoreflex control of the HR response could be related to greater decreases in systemic O_2 content during repeated cyclic hypoxic exposures. However, the overall tachycardiac responses during the 1st and 5th hypoxic bouts were consistently smaller following 14-day IH exposures. This supports our hypothesis that acclimatization to chronic IH blunts the tachycardiac response to hypoxia.

We postulate that chronic IH conditioning-enhanced parasympathetic nerve activity (1) is primarily responsible for the diminished tachycardia in response to decreases in $P_{ET}O_2$ during hypoxic hypoxemia observed in the current study. This is supported by the lower baseline HR and enhanced R-R interval variability in both low-frequency and high-frequency spectra following 14-day IH exposures. This improved vagal-cardiac function may partially explain the cardiac protection against ischemia and arrhythmia observed in dogs (2,3,5) and in rats (3) following chronic IH conditioning.

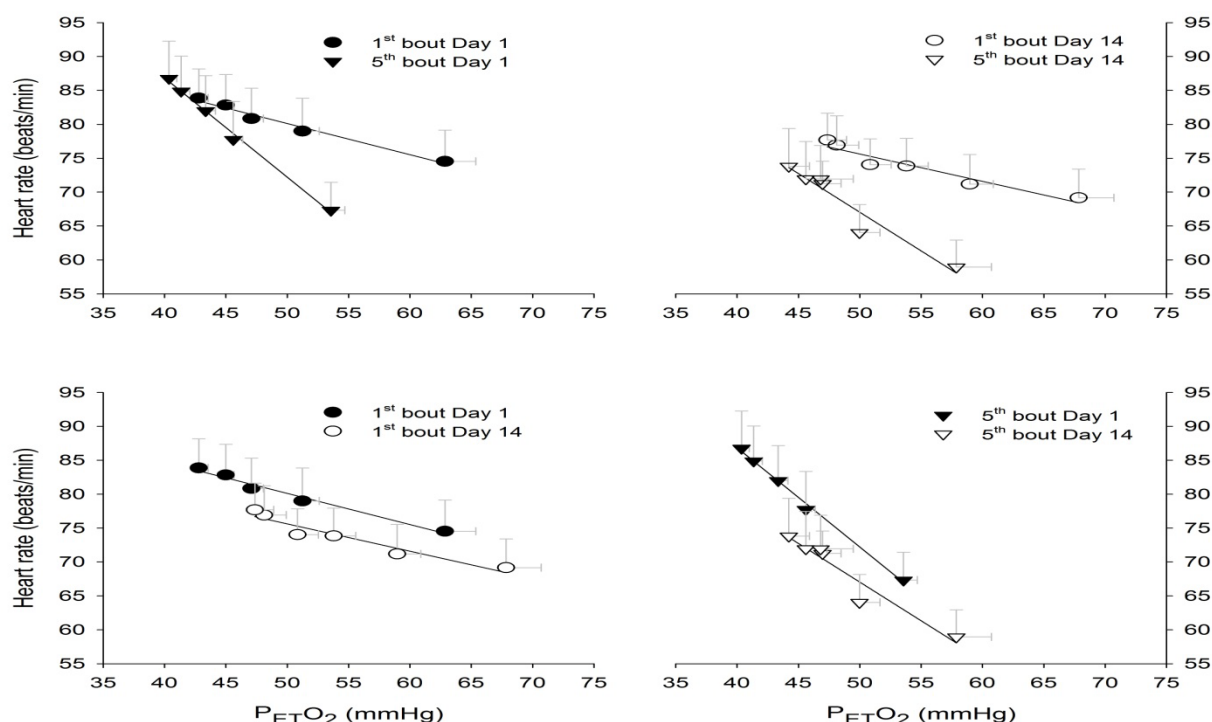


Figure 1. Heart rate plotted as a function of $P_{ET}O_2$ during IH exposures. Top panels illustrate acute responses to cyclic hypoxia on Day 1 (left top) and on Day 14 (right top). Bottom panels illustrate adaptive responses to 14 days of cyclic hypoxic exposures for the 1st hypoxic bout (bottom left) and the 5th bout (bottom right).

References

1. Bernardi L., Passino C., Serebrovskaya Z., Serebrovskaya T., and Appenzeller O. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia; effect of interval hypoxic training. *Eur Heart J* 2001; 22: 879-88.
2. Mallet R.T., Ryou M.G., Williams A.G. Jr., Howard L., and Downey H.F. Beta1-Adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 436-446.
3. Manukhina E.B., Belkina L.M., Terekhina O.L., Abramochkin D.V., Smirnova E.A., Budanova O.P., Mallet R.T., and Downey H.F. Normobaric, intermittent hypoxia conditioning is cardio- and vasoprotective in rats. *Exp Biol Med* 2013; 238: 1413-1420.
4. Zhang P., Downey H.F., and Shi X. Acute intermittent hypoxia exposures enhance arterial oxygen delivery. *Exp Biol Med* 2010; 235: 1134-1141, 2010.
5. Zong P., Setty S., Sun W., Martinez R., Tune J.D., Ehrenburg I.V., Tkatchouk E.N., Mallet R.T., and Downey H.F. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp Biol Med* 2004; 229: 806-812.

ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИСТАТИОНИН-Υ-ЛИАЗЫ УВЕЛИЧИВАЕТ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ АОРТЫ СТАРЫХ КРЫС

*Драчук К.О., Коцюруба А.В., Добровольский Ф.В., Сагач В.Ф.
Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев*

Известно, что при старении увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из причин этого является развивающаяся с возрастом дисфункция эндотелия, обусловленная многочисленными нарушениями, в т.ч., синтеза оксида азота. В последнее время в литературе появляется все больше данных о кардио- и васкуло- протекторном действии сероводорода (H_2S) [3]. Данный газ относится к семейству газовых трансммиттеров, как NO и CO. Уникальность газовых трансммиттеров состоит в том, что они с легкостью проникают через клеточные мембраны, не связываются ни с какими рецепторами на поверхности клетки и взаимодействуют непосредственно с внутриклеточными структурами [4]. Одним из ферментов *de novo* синтеза H_2S в сосудистой системе является цистатионин- γ -лиаза (CSE), которая в значительной степени ингибируется пропаргилглицином (ПГ). Целью нашей работы было показать влияние блокады CSE-зависимого пути синтеза H_2S на эндотелий зависимое расслабление гладких мышц (ГМ) сосудов у старых животных.

Материалы и методы исследований. Исследования проводили на крысах линии Вистар-Киото возрастом 6 (взрослые) и 24 мес. (старые), массой 300-350 г ($n=16$).

Физиологические исследования. У крыс разного возраста выделяли грудную аорту, нарезали кольцевые сегменты и за общепринятой методикой, в режиме близкому к изотоническому, регистрировали сократительную активность ГМ на эндотелий зависимый агонист [1]. Активация выделенных препаратов осуществлялась путем добавления к раствору для перфузии раствора норадреналина (НА, $10^{-5}M$). Стойкий уровень НА-зависимого сокращения ("плато") принимали за 100%. От него проводили расчеты изменения амплитуды эндотелийзависимых сократительных реакций ГМ аорты на ацетилхолин (АХ, $10^{-5}M$). Активность фермента CSE угнетали с помощью ПГ в концентрации $10^{-4}M$ путем инкубации сегмента аорты в течение 30 мин и добавления блокатора в растворы для перфузии, содержащие НА и АХ.

Биохимические исследования. В опытах *in vivo* ПГ ($10^{-5}M$) вводили внутримышечно за 30 мин до забоя животных. Биохимические показатели определяли в плазме крови и митохондриях (Мх) сердца крыс разного возраста по известным методикам, описанным ранее [2]. Содержание нитрит-аниона определяли с помощью реактива Грисса, активность NOS (*de novo* синтеза NO) по цитруллину, интенсивность ПОЛ по количеству маркеров - ДК и МДА. Пулы H_2S определяли колориметрически с N,N-DPD [5]. К аликватам проб добавляли 0,5 мл 1% р-ра ацетата цинка, инкубовали при

37,5°C в течении 10 мин., далее добавляли 0,5 мл 20 mM р-ра N,N-DPD и 0,5 мл 30 mM р-ра FeCl₃. После 10 мин. инкубации в темноте на холоде определяли оптическую плотность при 670 нм и количество H₂S по калибровочной кривой, построенной для NaHS.

Результаты и их обсуждение. Эксперименты на изолированных сегментах грудной аорты крыс разного возраста показали, что воздействие эндотелий зависимого вазодилатора АХ приводит к менее выраженному расслаблению гладких мышц аорты (ГМА) у старых животных (12,4%) чем у взрослых (66,3%). Добавление ПГ показало увеличение ($P < 0,05$) амплитуды расслабления ГМА старых животных с 12,4% до 49,5% (Рис.).

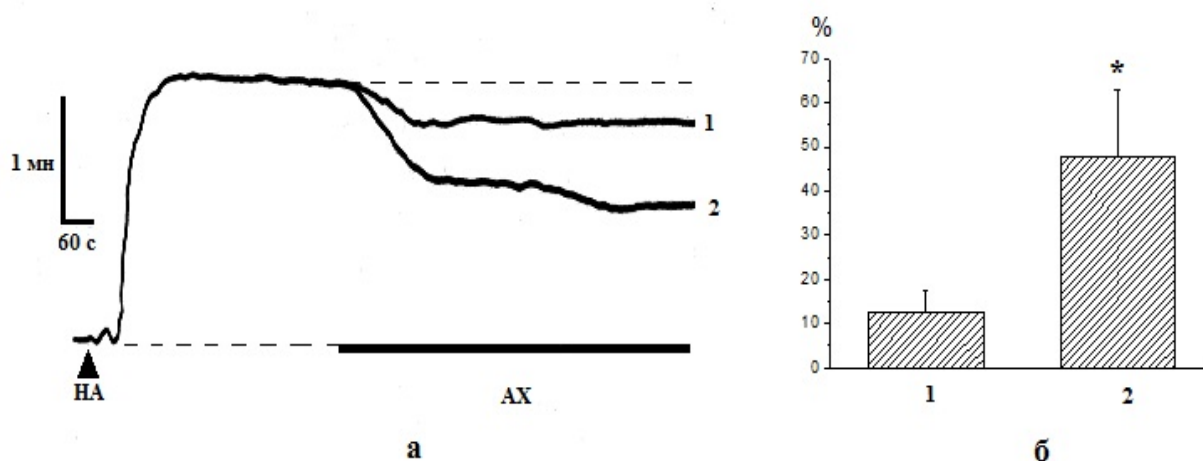


Рисунок. Влияние ацетилхолина на сократительную активность преактивированных норадреналином ГМ грудной аорты старых крыс в контроле (1) и после введения пропаргилглицина (2); а – нативная кривая, б – средние значения.

Использование ПГ в той же концентрации в опытах *in vivo* приводило к парадоксальным изменениям исследованных биохимических показателей в плазме крови и митохондриях сердца старых животных. В первую очередь, следует отметить снижение в плазме старых животных до 40% от уровня взрослого контроля, принятого за 100%, стационарных циркулирующих пулов H₂S. Транзиторные внутримитохондриальные пулы H₂S в сердце старых животных полностью нормализовались после кратковременного введения ПГ, увеличиваясь с 52% до 111% от контрольного, а не ещё больше уменьшаясь, как можно было ожидать. При этом синхронно увеличивались сниженные у старых животных митохондриальные пулы NO₂⁻ (от 54% до 141%) и, наоборот, снижались увеличенные пулы маркеров ПОЛ – ДК (от 228% до 48%) и МДА (от 264% до 106% контрольного уровня). При воздействии ПГ в сердечных Мх также наблюдали увеличение сниженной активности cNOS (с 31% до 92%) и, наоборот, уменьшение увеличенной активности iNOS (с 763% до 401%).

Таким образом, использование ПГ приводило к увеличению продукции двух мощных вазодилаторов - H₂S и NO в сердечных митохондриях и восстановлению эндотелий зависимого расслабления ГМ аорты у старых

животных. Эффекты, оказываемые каждой из этих молекул на живой организм хорошо известны и описаны, но механизм их взаимодействия друг с другом до конца не установлен. Имеются данные, что H_2S стимулирует образование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. Зная механизм действия VEGF на клетки эндотелия, можем предположить, что H_2S через VEGF активирует PI3K/Akt сигнальный путь, в результате чего происходит фосфорилирование и активация eNOS и увеличение продукции NO. Дискутабельным остается вопрос о причине увеличения продукции H_2S при блокаде одного из трех ферментов его *de novo* синтеза в сердечно-сосудистой системе. Возможно, происходит активация альтернативных путей синтеза сероводорода, или имеет значение антиоксидантная активность ПГ. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы нами продолжена работа в этом направлении.

Литература

1. Ендотелійзалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у щурів за умов старіння / М.М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – 48, №4. – С. 3–13.
2. Вплив еналаприлу на синтез оксиду азоту, окисний метаболізм і тонус судин у старих щурів / В.Ф. Сагач [та ін.] // Фізіол. журн. – 2007. – 53, № 4. – С. 15–26.
3. Madhav, Lavu Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential / Madhav Lavu, Shashi Bhushan, David J. Lefer // Clin. Sci. – 2011. – 120. – P. 219–229.
4. Benjamin, L. Hydrogen Sulfide in Biochemistry and Medicine / Benjamin L. Predmore, David J. Lefer, Gabriel Gojon // Antiox. Redox Signal. – 2012. – 17, №1. – P. 119–140.
5. Modified methylene blue method for measurement of hydrogen sulfide level in plasma / Zheng, Y [et al.] // Sheng Li Xue Bao. – 2012. – 64(6). – P. 681–686.
6. Bir S.C., Kolluru G.K., McCarthy P. Hydrogen Sulfide Stimulates Ischemic Vascular Remodeling Through Nitric Oxide Synthase and Nitrite Reduction Activity Regulating Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Angiogenesis // J. Am. Heart Assoc. – 2012. – 1(5).

СПОСОБ ОЦЕНКИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СОХРАНЕННОГО НА ПОВЕРХНОСТИ ИЗОЛИРОВАННОГО ФРАГМЕНТА СОСУДА

Паталах И.И., Таланов С.А., Сагач В. Ф.

*Институт биохимии имени О.В. Палладина НАН Украины, г. Киев
Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев*

Активация клеток эндотелиального слоя сосудистой стенки провоспалительными и прооксидантными агентами лежит в основе таких патологических изменений, как дезинтеграция эндотелия, усиление его адгезивных и агрегационных свойств, развитие провоспалительных ответных реакций. Активированные эндотелиоциты изменяют свой фенотип, теряя защитные функции и начиная продуцировать провоспалительные интерлей-

кины, ингибиторы и активаторы гемостаза, вазоактивные соединения и другие медиаторы [3]. Таким образом, моделирование нарушений сосудистой стенки, связанных с воспалением, образованием атеросклеротических бляшек или пристеночных тромбов обязательно должно включать стадию активации эндотелиальных клеток, а также количественную оценку клеточного ответа на действие активирующего агента.

Современные методы изучения функциональной активности эндотелиальных клеток разработаны, как правило, для работы с искусственно культивируемыми клетками [2]. Они позволяют легко изменять диапазон экспериментальных условий и регистрировать прямой клеточный ответ на стимулирующее воздействие, а также моделировать межклеточные взаимодействия аутокринного характера. Однако, эти методы не приспособлены для моделирования физиологической ответной реакции, которая формируется благодаря кооперативным взаимодействиям эндотелицитов с гладко-мышечными клетками и другими структурными элементами сосудистой стенки. Именно эти взаимодействия играют решающую роль в развитии процессов воспаления, тромбообразования и ремоделирования сосудистой стенки в условиях *in vivo*.

Соответственно, разработанный нами способ позволяет измерять интенсивность и продолжительность физиологической реакции эндотелия, сохраненного на изолированном фрагменте аорты крысы, которая формируется в ответ на действие активирующих агентов в условиях сохранения анатомической связи эндотелиального слоя клеток с другими структурными элементами сосудистой стенки.

Материалы и методы исследований. Работа была выполнена на фрагментах грудного отдела аорты (длина около 30 мм) крыс линии Вистар. Фрагмент сосуда, не очищенный от окружающих соединительных тканей, встраивали в систему замкнутой циркуляции с раствором Кребса так, чтобы не нарушить целостность эндотелия [1]. После 20-минутной инкубации и замены раствора Кребса аутосывороткой в систему вводили активирующие агенты: пероксид водорода (H_2O_2) или тромбин. Конечная концентрация пероксида водорода составляла 11 мкМ при однократном введении для моделирования острого воздействия или периодическом введении 4-хкратно через каждые полчаса для моделирования хронического воздействия. Для моделирования острого провоспалительного действия тромбина однократно вносили тромбин человека (Ренам, Россия) в концентрациях 3,5 и 7,0 НИЕ ед./мл. Активирующие агенты вносили в составе аутосыворотки, добавляемой в систему для восстановления уровня перфузата после очередного отбора проб. Объем пробы составлял 100 мкл.

Регистрировали время развития и амплитуду ответной реакции по количеству интерлейкина IL-6, секретированного эндотелиальными клетками в омывающий их поток аутосыворотки. Концентрацию IL-6, провоспалительного маркера активации эндотелиоцитов [4], определяли методом

твёрдофазного иммунного анализа с использованием тест-системы “Rat IL-6 HLIA” (Bender MedSystem GmbH, Austria).

Результаты и их обсуждение. Однократное введение H_2O_2 приводило к активации эндотелиоцитов, что проявлялось в повышении уровня IL-6. Активированное состояние эндотелия сохранялось не менее 90 мин с максимальной интенсивностью ответа на 60-й мин (рис, а). При периодическом введении H_2O_2 максимальный уровень продукции IL-6 был зарегистрирован уже через 40 мин и не снижался до конца эксперимента (в течение последующих 80 мин). Таким образом, предлагаемый способ позволил получить прямые доказательства способности H_2O_2 генерировать провоспалительную реакцию эндотелиальных клеток. При этом формируется устойчивый провоспалительный сигнал, поддерживающий активированное состояние эндотелия на протяжении всего времени регистрации.

В ответ на однократное введение тромбина в концентрации 7,0 НИЕ ед./мл продукция IL-6 эндотелием аорты постепенно усиливалась, достигая максимума на 90-й минуте, а затем быстро снижалась. Тромбин в концентрации 3,5 НИЕ ед./мл не приводил к активации эндотелия, уровень IL-6 существенно не отличался от фонового на протяжении всего периода экспозиции. По-видимому, провоспалительное действие тромбина на эндотелий проявляется лишь в случае избыточного его появления в кровотоке и может быть ограничено локальным непродолжительным влиянием на функциональную активность эндотелиоцитов. Возможно также, что слабая реакция эндотелиальных клеток аорты крысы в ответ на действие тромбина человека обусловлена видовой специфичностью подобного взаимодействия.

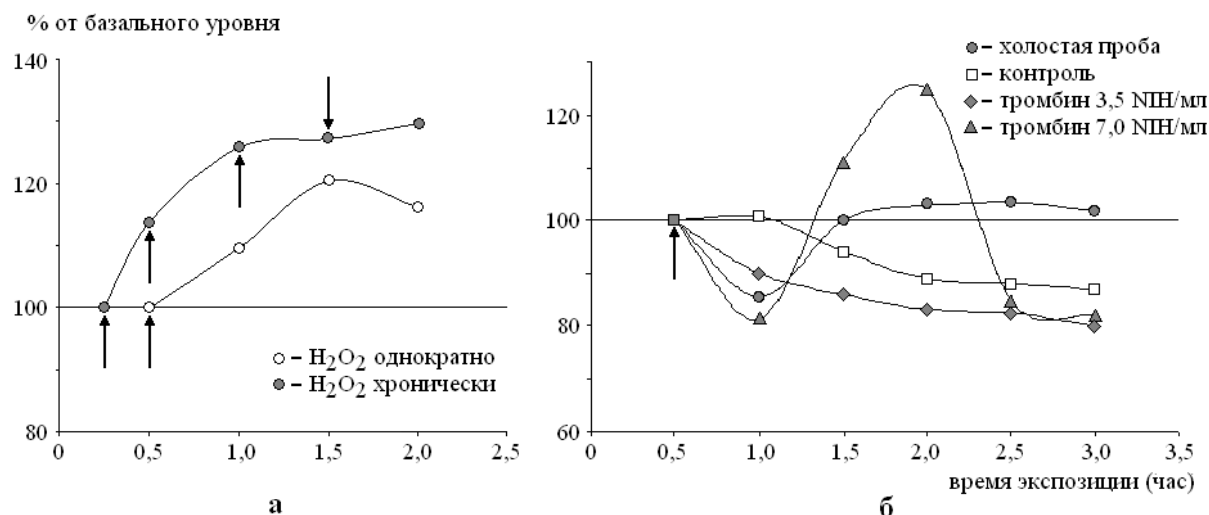


Рисунок. Изменение концентрации IL-6 в сыворотке крыс после внесения провоспалительных агентов: пероксида водорода (а) и тромбина человека (б). Контроль — система с фрагментом сосуда и циркуляцией сыворотки без внесения тромбина. Холодная проба — система циркуляции сыворотки, в которой фрагмент сосуда заменен равным по длине и диаметру отрезком соединительной трубки. Стрелками показано время внесения провоспалительного фактора.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет количественно оценивать степень активации и время сохранения провоспалительной активности клеток эндотелия путем регистрации изменения уровня провоспалительного маркера интерлейкина IL-6. Методика позволяет воспроизводить механизмы физиологической активации эндотелия для моделирования процессов воспаления, тромбообразования и тромболизиса в сосудистом русле.

Литература

1. Таланов, С.О. Пристрій для застосування ізольованих фрагментів судин у дослідженнях функцій активованого ендотелію / С.О. Таланов, І.І. Паталах, В.Ф. Сагач // Патент на корисну модель № 79918. – 13.05.2013.
2. Fadini, G.P. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology / G.P. Fadini, A. Avogaro // Cardiovascular Research. – 2010. – 87. – P. 12–21.
3. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation: Part I / P.E. Szmitko [et al.] // Circulation. – 2003. – 108. – P. 1917–1923.
4. Xin X. Endothelin-induced interleukin-6 production by rat aortic endothelial cells / Xin X. [et al.] // Endocrinology. – 1995. – 136. – P. 132–137.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ РАБОТЫ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ФРАГМЕНТАМИ СОСУДОВ, СОХРАНЯЮЩЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО АКТИВНЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ

Таланов С.А., Паталах И.И., Сагач В.Ф.

Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

Институт биохимии имени О.В. Палладина НАН Украины, г. Киев

Одной из проблем физиологии кровообращения является изучение реакции эндотелия на действие различных активирующих агентов. Современные методы моделирования подобного клеточного ответа предусматривают использование культуральной суспензии эндотелиоцитов либо их монослоя, сформированного на искусственной поверхности [1]. При этом игнорируется тот факт, что физиологический ответ эндотелия опосредован его кооперативным взаимодействием с другими анатомическими структурами сосудистой стенки, такими как гладкомышечный слой клеток и адвентиция. Препараты изолированных сосудистых полосок, широко используемые для исследования вазомоторных реакций, могли бы стать удачной альтернативой культуре клеток. Например, существует способ замкнутой перфузии инвертированного фрагмента сосуда, позволяющий сохранять его вазомоторную функцию, а также поддерживать заданные параметры инкубации в течение нескольких часов [2]. К сожалению, подготовка фрагмента сосуда для данного способа перфузии приводит к частичной или полной его дезэндотелизации, а сам способ не предусматривает возможность контроля физиологического состояния эндотелия.

В данной статье мы предлагаем описание устройства, предназначенного для инкубации интактного фрагмента аорты крысы в системе замкнутой перфузии биологического раствора с возможностью активации эндотелия и регистрации клеточного ответа со стороны эндотелиоцитов. Данное устройство не требует особых финансовых затрат и легко воспроизводится в обычных лабораторных условиях.

Описание устройства. Установка представляет собой контейнер объемом 1,5 мл (4), соединенный при помощи силиконовых трубок (1, 3, 5) с фрагментом сосуда (8) в замкнутую проточную систему. Контейнер (пробирка типа Eppendorf) (4) предназначен для заполнения системы перфузатом (раствором Кребса, сывороткой крови и т.д.), внесения агентов для активации эндотелия или других гуморальных факторов, а также для отбора проб. В качестве соединительных трубок мы использовали педиатрический зонд для кормления с внутренним диаметром трубки 1,5 мм. Для соединения фрагмента сосуда с системой циркуляции использовали жесткие конические пластиковые штуцеры (9), которые изготавливали из наконечников для пипет-дозатора объемом 10 мкл. Сосуд помещали в защитную силиконовую муфту (2). В замкнутый объем муфты вводили раствор Кребса, который не циркулировал, а лишь смачивал внешнюю поверхность фрагмента сосуда и поддерживал гомеостатические условия его инкубации. Герметичность муфты достигалась путем ее закрепления мягкой металлической проволокой на резиновых втулках (10), размещенных на штуцерах. Муфту с фрагментом сосуда и контейнером помещали в водяную баню (6), в которой поддерживали физиологическую температуру.

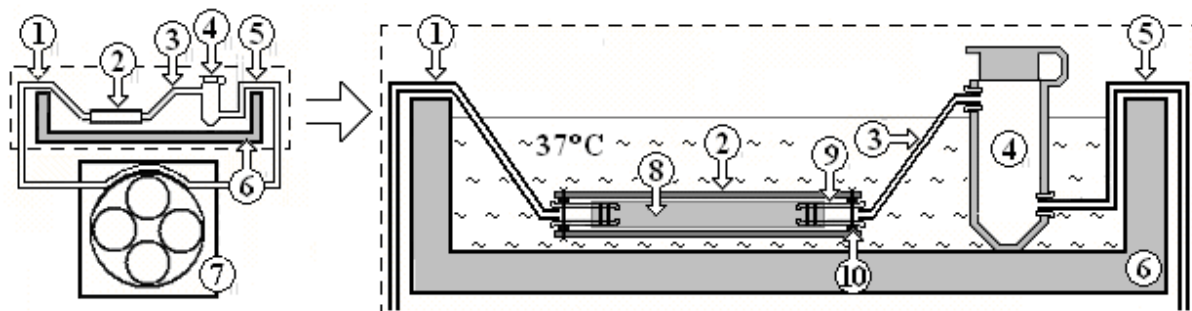


Рисунок. Принципиальная схема устройства. 1 – входная трубка; 2 – защитная силиконовая муфта; 3 – промежуточная трубка; 4 – контейнер для внесения рабочей жидкости и для отбора проб; 5 – выходная трубка; 6 – водяная баня; 7 – перистальтический насос; 8 – фрагмент сосуда; 9 – пластиковый штуцер; 10 – резиновая втулка. Справа в увеличенном виде показан участок, обведенный пунктирной линией.

Циркуляцию перфузата в системе обеспечивали с помощью перистальтического насоса (7). Перфузат в систему циркуляции вносили через контейнер также при помощи насоса. Рабочий объем данной системы составлял 2,6-2,8 мл. Заполняя систему, следили, чтобы из нее полностью был вытеснен воздух. После этого закрывали контейнер, обеспечивая гер-

метичность системы, запускали насос и устанавливали рабочую скорость потока. Внесение агентов активации эндотелия (тромбин или пероксид водорода), а также последующий отбор проб осуществляли через контейнер после остановки насоса. Конструкция предусматривает использование многоканального перистальтического насоса, позволяющего одновременно работать с двумя-тремя фрагментами сосудов, что, в свою очередь, дает возможность стандартизировать условия для контрольных и опытных вариантов, а также обеспечивать дополнительный контроль, используя отдельный канал для холостой пробы (без фрагмента сосуда). Устройство позволяет регулировать скорость перфузионного потока и изучать влияние реологических факторов на исследуемые показатели.

Предлагаемое устройство позволяет сохранять функциональную активность эндотелия в течение не менее трех часов. Конструкция обеспечивает оптимальное соотношение между площадью внутренней поверхности сосудистого фрагмента и рабочим объемом жидкости в системе, что позволяет регистрировать динамику накопления в перфузате эндотелиальных факторов в ответ на действие активаторов эндотелия.

При помощи данного устройства можно воспроизводить физиологическую активацию эндотелия для моделирования процессов воспаления, тромбообразования и тромболизиса в сосудистом русле.

Литература

1. Fadini, G.P. A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology / Fadini G.P., Avogaro A. // Cardiovascular Research. – 2010. – 87. – P. 12–21.
2. Sakariassen, K.S. Measurements of Platelet Interaction with Components of the Vessel Wall in Flowing Blood / Sakariassen K.S., Muggli R., Baumgartner H.R. // Methods in enzymology. – 1989. – 169. – P. 37–70.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИФЕНОЛОВ КАКАО: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Беляева Л.Е., Куликов В.А.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Изменение стереотипов питания современного человека, в частности, широкое распространение «фастфуда», питание «вне дома», а также избыточное потребление белковой пищи, сладостей и алкогольных напитков способствует развитию дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов и увеличивает скорость атерогенеза. Вместе с тем, различные компоненты «функциональной пищи» в составе продуктов питания или нутрицевтических препаратов способны ограничивать выраженность дисфункции эн-

дотелиоцитов. Такими важнейшими компонентами являются полифенолы, содержащиеся во многих продуктах: чае, вине, шоколаде, фруктах и др. Содержание полифенолов (эпикатехина, катехина, кверцетина и процианидина) в зернах какао, составляющее 6-8% от их сухой массы, выше, чем в аналогичной порции чая или красного вина. Потребление больших количеств полифенолов какао жителями островной популяции Панамы коррелирует с малой распространенностью среди них артериальной гипертензии, сахарного диабета и ишемической болезни сердца, которая значительно возрастает после миграции таких лиц и изменения стереотипа питания [1].

Цель исследования – изучить результаты клинических исследований влияния какао-содержащих продуктов на эндотелийзависимые механизмы регуляции сосудистого тонуса при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы исследования. Проведен аналитический обзор результатов плацебо-контролируемых исследований по использованию полифенолов какао для коррекции дисфункции эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, опубликованных в последние 10 лет.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что однократное применение какао-содержащих продуктов способно существенным образом уменьшать выраженность дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Так, уже через 2 часа после употребления напитка какао с высоким содержанием в нем полифенолов (701 мг) у лиц с прегипертензией и избыточной массой тела уменьшается выраженность прироста АД при последующей физической нагрузке. Выраженность поток-индуцированной вазодилатации плечевой артерии этих лиц (ПВДПА) составляет 6,1%, в то время как после употребления ими какао с низким содержанием в них полифенолов (22 мг в составе напитка) – всего лишь 3,4% [2]. Доказано, что употребление какао с высоким содержанием в нем полифенолов (918 мг) предотвращает уменьшение выраженности ПВДПА после употребления жирной пищи, достоверно не изменяя при этом концентрацию триглицеридов и свободных жирных кислот в крови [3]. Однократное, но не регулярное употребление 100 г шоколада с высоким содержанием полифенолов пациентами с сердечной недостаточностью способствует увеличению выраженности поток-индуцированной вазодилатации плечевой артерии и уменьшению адгезии тромбоцитов спустя 2 часа [4]. Высокое потребление полифенолов (более 1000 мг) однократно в составе напитка, содержащего 26 г какао, не приводит к значительным колебаниям артериального давления, но достоверно повышает выраженность ПВДПА здоровых индивидов [5]. Употребление курильщиками 40 г темного, но не молочного шоколада не только увеличивает этот показатель, но способствует увеличению концентрации в крови нитратов/нитритов и снижению активности НАДФН-оксидазы, что могло способствовать уменьшению выраженности у них «окислительного стресса» [6].

Позитивные эффекты от употребления полифенолов какао выявляются и при длительном использовании этого продукта. 2-недельное употребление темного, но не молочного шоколада (100 г/сутки в 2 приема) при сохранении изокалорийного рациона питания лицами, страдающими артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе, повышает чувствительность органов и тканей к действию инсулина, способствует улучшению функций β -клеток поджелудочной железы, снижению САД и ДАД в среднем на 3,82 и 3,92 мм рт. ст., соответственно, снижению концентрации общего холестерина в крови и улучшению поток-индуцированной вазодилатации плечевой артерии [7]. В других исследованиях было показано, что потребление всего лишь 6,3 г темного шоколада в сутки снижает АД и улучшает NO-зависимую вазодилатацию [8]. Употребление напитка, содержащего 40 г какао, в течение 4 месяцев, способствует уменьшению концентрации в крови некоторых молекул клеточной адгезии и лигандов к ним. Однако в результате такого систематического потребления какао, приготовленного на коровьем молоке, масса тела исследуемых возросла в среднем на 0,5 кг [9]. Употребление 375 мг полифенолов какао дважды в день в течение месяца также приводит к уменьшению количества в крови микровезикул эндотелиоцитарного происхождения [10].

Анализ данных научных исследований позволил обозначить основные механизмы действия полифенолов какао: (1) повышение активности эндотелиоцитарной NO-синтазы и увеличение биодоступности NO вследствие уменьшения выраженности «окислительного» стресса; (2) снижение продукции эндотелина-1 и уменьшение активности ангиотензин-превращающего фермента; (3) уменьшение скорости окисления ЛПНП, ЛПОНП, токоферола и каротиноидов; (4) подавление адгезии и активации тромбоцитов; (5) противовоспалительное действие. Последнее действие полифенолов обусловлено как снижением образования медиаторов воспаления - метаболитов арахидоновой кислоты, так и предотвращением активации многих редокс-чувствительных факторов транскрипции, участвующих в развитии воспаления.

Таким образом, патофизиологический анализ механизмов действия полифенолов какао и результаты их использования в клинической практике позволяет заключить, что наиболее эффективно их периодическое использование. Регулярное потребление высококалорийных какао-продуктов, содержащих полифенолы, по-видимому, может способствовать некоторому увеличению массы тела индивидуумов. Кроме того, как и в случае длительного использования многих редокс-активных веществ, активность полифенолов при их постоянном использовании может уменьшаться. Поэтому есть все основания полагать, что определение четких показаний для использования какао-продуктов в схеме комплексного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и наиболее оптимального «терапевтического окна» для их использования будет способствовать не только коррекции дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов, но и повышению эффективности лечения этих заболеваний.

Литература

1. Hypertension, the Kuna, and the epidemiology of flavanols / M.L. McCullough [et al.] // J. Cardiovasc // Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. S103–S109.
2. Impact of cocoa flavanol consumption on blood pressure responsiveness to exercise / N.M. Berry [et al.] // Br. J. Nutr. – 2010. – Vol. 103, № 10. – P. 1480–1484.
3. Westphal, S. Flavanol-rich cocoa ameliorates lipemia-induced endothelial dysfunction / S. Westphal, C. Luley // Heart vessels. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 511–515.
4. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure / A.J. Flammer [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 17. – P. 2172–2180.
5. Dose-dependent increases in flow-mediated dilation following acute cocoa ingestion in healthy older adults / K.D. Monahan, [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2011. – Vol. 111, № 6. – P. 1568–1574.
6. NOX2-mediated arterial dysfunction in smokers: acute effect of dark chocolate / L. Lofredo [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 21. – P. 1776–1781.
7. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate / D. Grassi [et al.] // J. of Nutrition. – 2008. – Vol. 138, № 9. – P. 1671–1676.
8. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial / D. Taubert [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, № 1. – P. 49–60.
9. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease / M. Monagas [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 90, № 5. – P. 1144–1150.
10. Dietary flavanol intervention lowers the levels of endothelial microparticles in coronary artery disease patients / P. Horn [et al.] // Br. J. Nutr. – 2013. – Vol. 29. – P. 1–8.

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ NO-СИНТАЗЫ (iNOS) НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ K_{ATP}- КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У КРЫС ПОСЛЕ ИММОБИЛИЗАЦИИ

Лазуко С.С.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

*Посвящается памяти моего мужа и учителя
профессора Александра Петровича Солодкова*

Свое наследие или своя научная школа будет тебя помнить только в одном случае, если при жизни будешь еще и еще раз воспроизводить свои работы в различной форме. Тогда когда тебя не будет, а этот стиль останется стилем творческой жизни твоих учеников, тогда они бессознательно будут воспроизводить твой стиль мышления еще и еще раз. Может кому-то придет в голову, что они работают в стиле своего учителя.

Из дневника профессора А.П. Солодкова

Одним из механизмов нарушения тонуса артериальных сосудов при стрессе является дисфункция эндотелиоцитов, характеризующаяся гипер-

продукцией монооксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК), в частности супероксид-анионов, и других вазоактивных веществ. При воздействии многочисленных вазоактивных эндотелиальных факторов релаксации (ионов K^+ , продуктов P450 монооксигеназного пути, пероксида водорода и др.) важное значение имеет гиперполяризация, развивающаяся в результате активации калиевых каналов, находящихся в мембране гладкомышечных клеток. Потенциальными кандидатами на участие в формировании ответа гладкомышечных клеток стенки коронарных сосудов при различных воздействиях являются уникальные, чувствительные к изменению метаболизма и широко представленные в разнообразных тканях АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) [5]. K_{ATP} -каналы не только способны отвечать на изменения внутриклеточного метаболизма, но и также могут активироваться при воздействии на них различных эндогенных медиаторов, таких как простагландины, агонисты бета-адренорецепторов, аденозин [6]. Активность K_{ATP} -каналов взаимосвязана с высвобождением монооксида азота [2].

Синтез NO в организме осуществляется посредством трех изоформ NO-синтазы: эндотелиальной, нейрональной и индуцированной. Выделяют Ca^{2+} -зависимые изоформы NO-синтазы: нейрональную и эндотелиальную [3].

Активность индуцированной NO-синтазы не зависит от наличия ионов кальция. Считается, что iNOS синтезируется при патологических состояниях. В этом случае NO продуцируется в количествах, тысячекратно превышающих нормальную продукцию в течение длительного промежутка времени [4].

Однако, мало данных о моделирующем эффекте монооксида азота, синтезируемого iNOS, на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов при иммобилизационном стрессе.

Цель работы: изучить влияние NO, продуцируемого индуцированной NO-синтазой при стрессе, на функциональную активность K_{ATP} -калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и системное артериальное давление у крыс.

Материал и методы. Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного по Лангендорфу сердцах крыс-самок, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик. Животные были подразделены на группы: 1-ая - контрольная (n=22); 2-ая - группа животных перенесшие 6-ти часовой иммобилизационный стресс (n=20).

Сердца перфузировали в условиях постоянного потока, на уровне объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 10 мл/мин. Сердца сокращались в постоянном ритме с частотой 240 в минуту при подаче импульсов от электростимулятора С тип - 224 (HSE-НА, ФРГ).

Для изучения роли монооксида азота в регуляции тонуса коронарных сосудов в перфузионный раствор добавляли высокоселективный блокатор iNOS S-метилизотиомочевину (S-MT, 10^{-6} М, Sigma, USA). Для изучения роли K_{ATP} -каналов в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда в перфузионный раствор добавляли блокатор K_{ATP} -каналов глибенкламид в концентрации 10 мкМ/л. Вклад K_{ATP} -каналов в регуляцию тонуса сосудов сердца, определяли по величине вазоконстрикторного эффекта глибенкламида, выраженного в % от исходного перфузионного давления.

Иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных на спине в течение 6-ти часов. Затем выпускали в клетку и через 90 минут брали в эксперимент.

Измерение артериального давления (АД) производили неинвазивным методом при помощи прибора фирмы «Panlab».

NO-синтазную активность определяли в сыворотке крови спектрофотометрически при длине волны 340 нм, по изменению уровня NADPH в среде. Активность NO-синтазы выражали в нмоль/г белка в минуту.

Определение стабильных продуктов деградации монооксида азота проводилось в плазме крови крыс, с помощью реакции Грисса [1].

Результаты и их обсуждение. В сердцах контрольных животных коронарное перфузионное давление, определяемое при ОСКП 10 мл/мин составляло 78 мм рт. ст., развиваемое внутрижелудочковое давление – 76 мм рт.ст.. В сердцах животных перенесших стресс, коронарное перфузионное давление было меньше, чем в контроле на 23% ($p < 0,05$, по сравнению с группой контроль). Снижение сопротивления сосудов сердца в группе животных, перенесших стресс, сопровождалось снижением и развиваемого внутрижелудочкового давления также на 23% ($p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о постстрессорном снижении тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда.

Добавление в перфузионный раствор высокоселективного блокатора S-MT не оказывало влияния на изменение коронарного перфузионного давления и сократительную функцию миокарда контрольной группы животных. Блокада индуцированной NO-синтазы в группе животных, перенесших стресс, приводила к восстановлению коронарного перфузионного и развиваемого внутрижелудочкового давления до контрольных значений. Таким образом, NO, образующийся индуцированной NO-синтазой при стрессе, имеет важное значение в возникновении гипотонии коронарных сосудов и снижении сократительной функции миокарда.

В изолированных сердцах контрольных крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензelayта, содержащим глибенкламид, наблюдалось увеличение коронарного перфузионного давления на 92% ($p < 0,05$, по сравнению с группой контроль, не содержащей глибенкламид), и снижение развиваемого внутрижелудочкового давления на 28% ($p < 0,05$).

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, глибенкламида сопровождалось увеличением коронарного перфузионного давления на 75%, что было на 17% меньше чем в контроле ($p < 0,05$). А также снижением развиваемого внутрижелудочкового давления на 21% ($p < 0,05$). Следовательно, стресс снижал эффективность действия глибенкламида в отношении величины коронарного перфузионного давления и сократительной функции миокарда, что может быть обусловлено снижением функциональной активности K_{ATP} -каналов, как гладкомышечных, так и эндотелиальных клеток.

Блокада синтеза монооксида азота S-MT, в контрольной группе животных не оказывала влияния на эффективность действия глибенкламида на коронарные сосуды. Это может свидетельствовать о том, что в условиях блокады индуцированного синтеза монооксида азота функциональная активность K_{ATP} -каналов не изменяется и, вероятно, находится под контролем монооксида азота, который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой.

В изолированных сердцах крыс, перенесших 6-ти часовой иммобилизационный стресс, перфузируемых раствором Кребса-Хензеляйта, на фоне блокады синтеза монооксида азота (S-MT) интракоронарное введение глибенкламида при ОСКП 10 мл/мин, увеличивало коронарное перфузионное давление на 88% и снижало развиваемое внутрижелудочковое давление на 32%. Таким образом, блокада синтеза монооксида азота, продуцируемого iNOS, способствовала стабилизации функциональной активности K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов, после перенесенного стресса.

Снижение среднего артериального давления в группе животных, перенесших стресс, на 15%, ($p < 0,05$, по сравнению с контролем) может свидетельствовать о стресс-индуцированном снижении артериального давления, обусловленного гиперпродукцией монооксида азота, синтезируемого iNOS.

Результаты, полученные при исследовании активности NOS в сывотки крови крыс показали, что в группе животных перенесших стресс, активность индуцированной NO-синтазы увеличивалась в 9 раз, а эндотелиальной снижалась на 58 %, по сравнению с контрольными показателями. Содержание NO^2^-/NO^3^- в плазме крови контрольных крыс составило $29,2 \pm 1,4$ мкМ, а в группе животных, перенесших стресс, наблюдалось достоверное увеличение данных показателей ($37,3 \pm 1,2$ мкМ, $p < 0,05$, по сравнению с контролем), на фоне увеличения продуктов перекисного окисления липидов и подавления антиоксидантной активности.

На основании представленных данных можно заключить, что увеличение NO, синтезируемого iNOS, приводит к постстрессорной гипотонии коронарных сосудов изолированного сердца, а также может быть причиной снижения системного артериального давления. Иммобилизация крыс существенно подавляет активность K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и создает выраженную зависимость их активности от iNOS.

Литература

1. Веремей, И.С. Восстановление NO₂/NO₃ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С. Веремей, А.П. Солодков // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. – С. 274–277.
2. Солодков, А.П. К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного кровотока у крыс с различной чувствительностью к стрессу / А.П. Солодков, И.Ю. Щербинин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88., № 2. – С. 166–175.
3. Cannon, R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / R.O. Cannon // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. – P. 1809–1819.
4. Forstermann, Li H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / Li H. Forstermann // J. Pathol. – 2000. – Vol. 90. – P. 244–254.
5. Noma, A. ATP-regulated K₊ channels in cardiac muscle / Noma A. // Nature. – 1983. – Vol. 305. – P. 147–148
6. Randall, M.D. The involvement of ATP-sensitive potassium channels in β -adrenoceptor-mediated vasorelaxation in the isolated rat mesenteric arterial bed / M.D. Randall, A.I. McCulloch // Br.J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 115. – P. 607–612.

РАЗДЕЛ V
**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ**

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ГЕСТОЗАХ

*Шафран Л.М., * Салех Е.Н., ** Потапов Е.А., * Третьякова Е.В.**

** Украинский НИИ медицины транспорта Минздрава Украины, г. Одесса*

*** Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса*

Введение. Гестозы осложняют течение беременности у 30-35% женщин Украины, представляя реальную угрозу не только для здоровья, но и жизни будущих матерей [1]. Предложено десятки теорий этиопатогенеза данной группы заболеваний, которые так и не ответили на вопрос об их причинах. Это способствовало доминированию у акушеров-гинекологов мнения о полиэтиологическом характере гестозов и предпочтительном объединении их (на поздних стадиях беременности) в состояния преэклампсии, которые склонны приводить к водянке, нефропатиям, эклампсии, а также (реже) к заболеваниям нервной и костно-мышечной системы, печени (желтуха беременных) и другим видам патологии [2]. Поскольку в развитии гестозов важная роль принадлежит сосудистому компоненту, внимание исследователей, ученых и практиков привлек к себе эндотелий, учитывая его высокую метаболическую и функциональную активность, модулирование тонуса сосудов; участие в регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, процессах их роста, репарации; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток, хемотаксических, воспалительных реакций в ответ на локальное повреждение [3]. Эндотелиальная дисфункция может не только сопровождать, но также играть определенную роль в патогенезе гестоза. Причем, речь идет, как о собственно эндотелиальных клетках сосудистого русла, так и других взаимосвязанных компонентах системы. В частности, это относится к подвижным макрофагам и моноцитам, которые, как известно, выполняют сигнальную функцию и участвуют в регуляции активности эндотелиальных клеток, особенно в условиях гипоксии [4]. Однако, эти взаимосвязи, как и роль других клеточных взаимодействий в механизме развития эндотелиальной дисфункции, изучены недостаточно.

Поэтому *целью* данного исследования были изучение динамики клеточного состава периферической крови (применительно к эндотелиоцитам и подвижным макрофагам) у беременных женщин с признаками преэклам-

пии для оценки возможности использования этих показателей как диагностических маркеров при гестозах.

Материалы и методы исследований. Под наблюдением находились 69 женщин в возрасте 18-37 лет, из которых 57 беременных на 24-28 неделях гестации и 12 не беременных (контроль – 1 группа). Все беременные были распределены на 3 группы: без гестоза – 21 (2 группа), в состоянии тяжелой преэклампсии – 27 (3 группа) и с преэклампсией, осложненной артериальной гипертонией, – 9 (4 группа). У всех обследованных определяли содержание в плазме крови эндотелиоцитов по J. Hladovec et al. [5], моноцитов, подсчитывали количество живых и мертвых клеток с окраской трепанговым синим, находящихся в состоянии апоптоза (окраска Hoechst 33342), а также составляли моноцитограмму по О.П. Григоровой в модификации И.С. Фрейдлина [6]. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью стандартных программ в Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что качественный и количественный состав циркулирующих в сосудистом русле беременных женщин эндотелиальных клеток (ЭК) существенно меняется в зависимости от функционального статуса организма обследованных (табл.). Поскольку эндотелий выполняет, наряду с поддержанием сосудистого тонуса, ряд других физиологических функций (выработка факторов пролиферации, про- и противовоспалительных интермедиатов, участие в гемостазе), было важно проследить также общую активацию и появление возможных признаков нарастающей эндотелиальной дисфункции, которая, как видно из таблицы, в условиях развития гестоза сопровождается, как ростом общего числа десквамированных ЭК, так и количества среди них живых эндотелиоцитов. Последние представляют дополнительный интерес в плане оценки активности и жизнеспособности.

Таблица. Количество и жизнеспособность ЭК в крови обследованных

№ п/п	Группы обследованных	Количество эндотелиальных клеток в 1 мл плазмы	Из них живых эндотелиоцитов
1.	Не беременные	66,42±4,65	1,32±0,15
2.	Беременные без признаков гестоза	97,53±4,92	3,71±0,47
3.	Беременные с признаками тяжёлой преэклампсии	327,17±11,93	29,76±1,48
4.	Беременные с признаками тяжёлой преэклампсии, осложнённой артериальной гипертонией	557,24±21,05	48,44±3,16

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что количество живых ЭК в плазме крови не беременных женщин не превышает 2% от общего числа подсчитанных эндотелиоцитов. Их слущивание с внутренних стенок сосудов в физиологических условиях происходит непрерывно. При беременности оба показателя возрастают пропорционально, а некоторое опережение числа живых клеток, вероятно, обусловлено снижением парциального давления кислорода (pO_2) в сосудистом русле. Сужение сосудов,

гиповолемия и нефропатия при тяжелом гестозе (с преэклампсией), как правило, сочетаются с эндотелиальной дисфункцией, при которой существенно усиливается активность ЭК, происходит истощение функциональных резервов (в частности, продукции активных метаболитов оксида азота) и усиление ими генерации проапоптозных сигналов. У здоровых небеременных женщин и здоровых беременных число эндотелиоцитов с признаками апоптоза не превышало 15% ($14,28 \pm 1,18\%$ во 2-й группе), в то время как у женщин 3-й группы оно возрастало до $24,16 \pm 1,75$, а в 4-й – $35,7 \pm 4,4\%$. Нарушение эндотелиального монослоя связано с локальными воспалительными реакциями, к местам развития которых устремляются моноциты, дифференцируясь в фагоцитирующие макрофаги. Соотношение моноцитов по О.П. Григоровой (молодые: зрелые: старые) в контроле составило 1,0:1,8:1,2, во 2-й – 4-й группах – 1,4:1,6:1,0; 1,0:2,7:3,0 и 1,0:4,0:5,0, соответственно, а по И.С. Фрейдлину (покоящиеся: стимулированные: активированные) – 2,0:1,0:1,0; 1,0:2,0:2,0; 1,5:2,5:1,0; 1,0:1,5:2,5, соответственно. При гестозе с преэклампсией нарастает число зрелых и (особенно) старых моноцитов, противовоспалительная активность которых снижена. В условиях спазма сосудов это опасно и в плане агрегации тромбоцитов и тромбоза сосудов.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция у беременных женщин характеризуется клеточными реакциями, которые играют важную роль в патогенезе гестоза.

Литература

1. Веропотвелян, П.Н. Современный взгляд на проблему гестоза / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородская // Здоровье Украины, 2011. – № 4 (46). – С. 43–52.
2. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс - информ., 2008. – 207 с.
3. Марков, Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Пат. физиол., 2005. – № 4. – С. 5–9.
4. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // Immunobiology. – 2008. – Vol. 213. – Iss. 9–10. – P. 733–749.
5. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / Hladovec J., Prerovský I., Staněk V., Fabián J. // Klin. Wochenschr. – 1978. – Vol. 56. – Iss. 20. – S. 1033–1036.
6. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов / И.С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ ДИСБАЛАНС В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗОЙ

*Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М., Дорошенко Е.М.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Нарушения аминокислотного статуса вызывают у женщин патологические изменения: увеличение риска кардиоваскулярных заболеваний, включая артериальную гипертензию, развитие депрессии, усиление отрицательного действия алкоголя, дерматиты и длительно незаживающие повреждения кожи, расстройства детоксикации, миопатию, анемию, остеопороз и другие [2].

В последние годы активно проводятся исследования относительно роли системы L-аргинин / NO в регуляции физиологических процессов и в формировании эндотелиальной дисфункции [3], но результаты их неоднозначны. Все это обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли аминокислот в возникновении дисфункции эндотелия у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

Целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия и содержания аминокислот у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», НИЛ научно-исследовательской части УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Нами обследованы 72 женщины, в том числе 33 женщины с хирургической менопаузой (I группа), 23 женщины с естественной менопаузой (II группа) и 16 женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрастах (контрольная группа).

Средний возраст пациенток первой группы составил $50,8 \pm 3,3$ года, второй группы - $50,5 \pm 3,1$ года, контрольной группы - $48,8 \pm 3,0$ года.

Средняя длительность хирургической менопаузы составила 1,0 (0,8; 1,7) год, естественной менопаузы – 1,3 (1,0; 3,0) года.

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

Определение нитратов и нитритов в плазме крови осуществляли по методу Грисса в модификации И.С.Веремей и соавторов (2000).

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводили по методике D. Gelermajer и соавт. [4].

Определение свободных аминокислот и их дериватов проводилось в хлорнокислых экстрактах сыворотки крови обращенно-фазной хромато-

графией с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с детектированием по флуоресценции (231/445 нм) [1].

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

Результаты и их обсуждение. У женщин I и II групп по сравнению с женщинами контрольной группы отмечалось снижение концентрации свободных АК: нейтральных АК с разветвленной углеводородной цепью (валина – в 1,6 раза ($p<0,01$), в 1,3 раза ($p=0,02$), лейцина – в 1,6 раза ($p<0,01$), в 1,3 раза ($p=0,03$), изолейцина – в 1,6 раза ($p<0,001$), в 1,3 раза ($p=0,02$) соответственно); ароматических АК (фенилаланина – на 31,8% ($p<0,01$), 24,3% ($p=0,03$), тирозина – на 30,9%, 15,1% ($p=0,03$), триптофана – на 35,8%, 25,6% ($p<0,01$) соответственно). Также имело место снижение серина на 42% ($p<0,001$) и 23,5% ($p=0,02$), глицина – на 26,5% ($p<0,01$) и 28,0% ($p<0,01$), метионина – на 33,7% ($p<0,05$) и 28,6% ($p<0,05$), цитруллина – на 22,4% ($p<0,001$) и 50,4% ($p=0,02$) соответственно.

Нами установлено, что у женщин I группы медиана уровня свободного аргинина в сыворотке крови на 14,7% ниже ($p<0,05$), чем у женщин II группы и на 44,0% ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,05$). У женщин II группы данный показатель составила 81,5 (61,9; 100,9) мкмоль/л, что на 34,3% ниже аналогичного показателя в контрольной группе.

Отмечено наличие прямой статистически значимой корреляционной связи между ЭЗВД и уровнем аргинина ($R=0,30$, $p=0,02$), что, возможно, свидетельствует о роли дефицита аргинина в развитии нарушений вазорегулирующей функции эндотелия у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

Таким образом, снижение содержания свободного аргинина у пациенток с хирургической и естественной менопаузой, более выраженное при тотальной овариэктомии, может приводить к снижению синтеза NO и, как следствие, к формированию и прогрессированию дисфункции эндотелия, к развитию менопаузальных нарушений.

Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между количеством ЦЭК и уровнем глутаминовой кислоты ($R=0,28$, $p=0,04$) и обратная статистически значимая корреляционная связь между количеством ЦЭК и уровнем глутамина ($R=-0,28$, $p=0,006$). Глутаминовая кислота, глутамин являются нейромедиаторными АК и, возможно, вследствие своего действия защищают эндотелий от активации симпатoadrenalовой системы, стимулирующей вазоконстрикцию. Угнетение транспорта глутамата у женщин в постменопаузе сопровождается увеличением циркулирующих в крови эндотелиоцитов, что является показателем нарушения целостности эндотелиального слоя и свидетельствует о выраженности сосудистых расстройств.

У пациенток в постменопаузе выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи между ЭЗВД и аспарагиновой кислотой ($R=0,29$, $p=0,02$), серином ($R=0,32$, $p<0,01$), гистидином ($R=0,30$, $p=0,01$), глицином ($R=0,28$, $p=0,02$), триптофаном ($R=0,28$, $p=0,04$), метилгистидином ($R=0,24$, $p=0,05$), γ -аминомасляной кислотой ($R=0,37$, $p=0,002$), этаноламином ($R=0,24$, $p=0,05$), изолейцином ($R=0,27$, $p=0,03$), что свидетельствует о их возможной роли в регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, у женщин с хирургической и естественной менопаузой отмечается статистически значимое снижение значительного количества аминокислот (нейтральных аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, ароматических, дикарбоновых и алифатических, серосодержащих) в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии аминокислотного дисбаланса.

Установленные прямые и обратные статистически значимые корреляционные связи между показателями концентрации аминокислот и функционального состояния эндотелия, свидетельствуют о патогенетической роли аминокислотного дисбаланса в развитии эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Дорошенко, Е.М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е.М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010: сб. тез. респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 126.
2. Червяков, А.В. Нарушение молекулярной асимметрии аминокислот (d/L-энантиомеры) при нормальном старении и нейродегенеративных заболеваниях / А.В. Червяков // Асимметрия. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 77–112.
3. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N.S. Bryan [et al.] // Frontiers in Bioscience, Landmark. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.
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.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фомина М.П., Хотетовская Ж.В.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Физиологическое развитие и рост плаценты обеспечивается адекватным ангиогенезом, активность которого контролируется спектром факторов роста с проангиогенными и антиангиогенными свойствами [1]. Источником проангиогенных факторов роста (васкулярный эндотелиальный фактор роста или VEGF, плацентарный фактор роста или PlGF) яв-

ляется цитотрофобласт плаценты, тогда как в клетках эндотелия сосудов преобладает экспрессия растворимого рецептора 1 васкулярного эндотелиального фактора роста (sVEGFR-1) с антиангиогенными свойствами, вызывающего блокаду VEGF и PlGF [1]. Гипоксия увеличивает в плаценте экспрессию VEGF и sVEGFR-1, снижая продукцию PlGF, обуславливая угнетение роста плацентарных сосудов, усугубляя плацентарную ишемию, индуцируя эндотелиальную дисфункцию, что клинически проявляется в III триместре в виде гестоза, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременных родов и других гестационных осложнений [2, 3, 4, 5, 6]. О развитии дисфункции эндотелия свидетельствует повышение сывороточной концентрации вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1), который образуется эндотелиоцитами и субэндотелиальными структурами, участвует в ремоделировании кровеносных сосудов, снижает маточно-плацентарный кровоток, вызывает гемоконцентрацию и протеинурию.

Целью исследования явилось изучение роли эндотелиальной дисфункции и ангиогенного статуса крови беременных при формировании плацентарных нарушений.

Материалы и методы исследований. Проведён анализ течения одноплодной маточной беременности у 119 женщин в возрасте $28,7 \pm 4,1$ лет, которые были подразделены на 2 группы. В основную группу вошли женщины, родившие детей, у которых была диагностирована гипоксически-ишемическая энцефалопатия ($n=80$). Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода, родившие здоровых доношенных детей ($n=39$). В основной группе и в контроле исследовали содержание VEGF, PlGF, sVEGFR-1 и ЭТ-1 в сыворотке крови в 18-22 и 30-34 недели гестации. Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 63 (78,8%) беременных женщин основной группы в 28 – 34 недели гестации диагностировали СЗРП при предполагаемом весе плода ниже 10% для соответствующего гестационного срока по данным ультразвуковой фетометрии. В 17 (21,2%) случаях в основной группе вес новорождённых соответствовал гестационному возрасту (3607 ± 411 г в $38,7 \pm 1,6$ недели гестации), но дети перенесли асфиксию интранатально. Гестоз был выявлен у 15 (18,8%) женщин ($p=0,01$), причём у 10,0% беременных – средней и тяжёлой степени. Необходимость досрочного родоразрешения путём операции кесарево сечение возникла у 62 (77,5%) женщин основной группы.

Исследование содержания ангиогенных факторов в сыворотке крови беременных основной группы в 18-22 недели гестации показало увеличение уровней VEGF и sVEGFR-1 в 2,7 раза с одновременным снижением концентрации PlGF в 3,5 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Такой дисбаланс факторов роста в крови беременных основной группы соответствовал антиангиогенному статусу и свидетельствовал о развитии плацен-

ты во II триместре гестации в условиях гипоксии. Напротив, в III триместре беременности в основной группе на фоне нарастания гипоксии и снижения маточно-плацентарной перфузии концентрация циркулирующего в крови беременных VEGF была в 1,9 раза ниже ($p<0,05$), а уровень ангиогенных рецепторов sVEGFR-1 в 1,7 раза выше ($p>0,05$), чем в контроле.

В основной группе в 18-22 недели гестации регистрировали уровень ЭТ-1 в сыворотке крови в 1,3 раза выше, чем в контроле (1,33 [0,69-1,84], $p>0,05$). Это свидетельствовало о начальных проявлениях эндотелиальной дисфункции у беременных основной группы уже во II триместре. В III триместре гестации наблюдался рост концентрации ЭТ-1 в 1,7 раза в сравнении с контролем ($p<0,05$). Между концентрацией ЭТ-1, превосходящей 1,8 пг/мл во II триместре гестации, и последующим проявлением гестоза с СЗРП обнаружена средняя степень корреляционной связи ($r_s=0,61$, $p=0,00002$).

Таким образом, высокий уровень ЭТ-1 можно рассматривать как прогностический признак гестоза средней и тяжелой степени. Дисбаланс про- и ангиогенных факторов роста и ЭТ-1 в сыворотке крови беременных во II – III триместрах отражает нарушение ангиогенеза в плаценте, обуславливая плацентарную и эндотелиальную дисфункцию с клинической манифестацией в виде СЗРП, гестоза и интранатальной асфиксии.

Литература

1. Соколов, Д.И. // Журнал акушерства и женских болезней / Д.И. Соколов. – 2007. – Т. 56, вып. 3. – С. 129–133.
2. Banek C.T., Bauer A.J., Gingery A., Gilbert J.S. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2012. – Vol. 303, № 6. – P. 658–664.
3. Lamarca B. // Minerva Ginecol. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 309 – 320.
4. Soto E., Romero R., Kusanovic J.P. et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 498–507.
5. Veas C.J., Aguilera V.C., Munoz I.J. et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1371–1377.
6. Zhao Y., Koga K., Osuga Y. et al. // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, № 4. – P. 917–921.

ОЦЕНКА МАРКЕРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Ковалев Е.В., Хаткевич Н.В., Кузнечик А.В.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) – полиэтиологическое осложнение, отмечающееся в 3,0-3,5% беременностей в Республике Беларусь и не имеющее тенденции к снижению [1]. Среди причин возникновения ЗРП выделяют артериальную гипертензию, инфекции половых путей матери, социальные факторы (курение). ЗРП представляет собой итог нарастания тяжести фетоплацентарной недостаточности (ФПН), одним из ос-

новых звеньев патогенеза которой выделяют дисфункцию эндотелия [2]. Эндотелий кровеносных сосудов отвечает за регуляцию тонуса и проницаемости последних. Неполюценный эндотелий характеризуется дисбалансом процессов синтеза и высвобождения оксида азота, а также усугубляющимися изменениями провоспалительного и протромботического плана, с последующей ослабленной вазодилатацией. Имеются данные, что ЗРП чаще осложняет беременность у женщин с имеющейся эндотелиальной дисфункцией, которая в свою очередь вызывает нарушение имплантации и развитие ФПН. Эндотелиоциты сосудистой стенки находятся в тесном контакте с циркулирующей кровью и содержащимися в плазме провоспалительными агентами и представляют собой ценный показатель баланса повреждающих и репарирующих процессов в организме. Уровень ЦЭК представляет собой маркер тяжести поражения сосудистой стенки и гипотетически может рассматриваться как предиктор осложнений беременности сосудистого генеза, которым является ЗРП [3].

Материалы и методы. Были обследованы 43 пациентки. В основную группу включена 21 женщина, беременность у которых осложнилась задержкой роста плода и массо-ростовые показатели новорождённых у которых были ниже 10 % по шкале Kattner et al. (1992). В контрольную группу вошли 22 пациентки, роды у которых произошли в срок и новорождённые имели массо-ростовые характеристики, соответствующие показателю выше 10% для соответствующего срока беременности. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме венозной и пуповинной крови и определяли по методу J. Hladovec et al. (1978). Статистическая обработка данных проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа при уровне значимости $\alpha=0,05$ при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0».

Результаты. Пациентки обеих групп статистически не различались по возрасту – $28,9\pm4,3$ года в основной и $26,8\pm3,6$ в контрольной. Первородящими были 10 женщин из 21 в основной группе и 8 из 22 в контрольной. Продолжительность беременности статистически не различалась в обеих группах и составила $266,3\pm10,3$ и $276,8\pm7,9$ соответственно. Пациентки контрольной группы имели достоверно более высокую массу тела, однако по индексу массы тела достоверных различий не наблюдалось ($p=0,08$). Прибавка в весе за беременность была достоверно ниже у пациенток группы с ЗРП по сравнению с контрольной группой – $8,6\pm3,2$ против $13,8\pm4,0$ соответственно.

Новорождённые в основной группе имели достоверно более низкую массу $2409,5\pm300,9$ г и длину тела $47,4\pm2,2$ см по сравнению с контрольной группой $3530\pm389,7$ г и $51,3\pm1,5$ см соответственно.

Количество ЦЭК в сыворотке венозной и пуповинной крови представлено в таблице 1.

Таблица 1. Количество ЦЭК в сыворотке венозной и пуповинной крови.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество ЦЭК в венозной крови	23,1±5,4*	11,1±3,3
Количество ЦЭК в пуповинной крови	24,1±5,7*	12,0±3,9

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Следует отметить, что отсутствовала корреляционная связь между массой тела при рождении, ponderальным индексом новорождённых и количеством ЦЭК как в венозной, так и пуповинной крови, однако имела сильная положительная корреляционная связь между количеством ЦЭК в венозной и пуповинной крови, как в основной, так и в контрольной группе – 0,64 и 0,74 соответственно.

Выводы:

1. В патогенезе задержки роста плода важную роль играет эндотелиальная дисфункция, одним из маркеров которой является количество ЦЭК в сыворотке венозной и пуповинной крови.

2. Количество ЦЭК в сыворотке крови пациенток, беременность которых осложнилась ЗРП коррелирует с количеством ЦЭК в пуповинной крови, однако оценка этого маркера эндотелиальной дисфункции не позволяет прогнозировать рождение маловесных детей у данной группы пациенток.

Литература

1. Занько, Ю.В. Гипотрофия плода – время пересмотра стратегий / Ю.В. Занько, Е.В. Ковалев // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского науч. форума, Москва, 24–27 сент. 2013 г. / «Меди-Экспо»; под ред. Сухих Г.Т. – М., 2013. – С. 484–485.
2. Ness, R.B. Shred and disparate components of the pathophysiology of fetal growth restriction and preeclampsia / R.B. Ness, M. Baha, I. Siba // Am J Obstet and Gynecol. – 2006. – Vol. 145. – P. 40–49.
3. Goon Patrick, K.Y. New frontiers in cardiovascular disease: circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as cellular biomarkers / K.Y. Goon Patrick, W. Timothy, Y.L. Gregory // Clin. Lab. – 2007. – Vol. 53, № 5–6. – P. 297–299.

ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

Петухов В.С.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. Оптимальная деформируемость эритроцитов (ДЭр) имеет существенное значение для эффективной тканевой перфузии. Размеры эритроцитов, как правило соответствуют диаметру капилляров или несколько превышают его, в связи с чем для эффективной микроциркуляции существенное значение имеет их способность к деформации. Известно, что

при нормальных концентрациях гемоглобина деформируемость эритроцитов в значительной степени обусловлена эластичностью клеточной мембраны [1]. В то же время, изучено мембранопатологическое действие сидеропении и анемии у женщин в различные возрастные периоды [2]. С другой стороны, в условиях сидеропении значительное влияние на эластичность мембраны эритроцита может оказывать формирующийся оксидативный стресс [4].

Предпосылки для повреждения эндотелия вследствие развития оксидативного стресса, легко возникают при беременности, отягощенной дефицитом железа и анемией [4]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) во время беременности является причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию, и, таким образом, усугубляет течение анемии. Формируется порочный круг, который приобретает особую значимость в условиях воспаления, когда каскадный синтез провоспалительных цитокинов, способствует развитию оксидативного стресса и ДЭ. Снижение эластичности мембран нарушает транскапиллярное движение эритроцитов и неизбежно ведет к развитию тканевой гипоксии увеличивая риски развития плацентарной недостаточности. Кроме того, плохо деформируемые эритроциты не только блокируют микроциркуляторное русло, но и повреждают интиму сосудов, приводя к нарушению функции эндотелия [5]. В связи с этим необходимы дополнительные исследования ДЭр и функции эндотелия у беременных с дефицитом железа (ДЖ) и анемией.

Цель исследования. Изучить ДЭр и функцию эндотелия у беременных женщин с ДЖ и анемией в I, II и III триместре на фоне ферротерапии и ферропрофилактики.

Материалы и методы исследований. Нами были обследованы 103 женщины в I (до 14 нед.), II (24-26 нед.) и III (36-38 нед.) триместре беременности на фоне ферротерапии и ферропрофилактики и 16 здоровых небеременных женщин, которые составили группу контроля. С целью коррекции анемии был рекомендован пероральный прием препарата, содержащего железа [III] гидроксид полимальтозат 400 мг (100 мг элементарного железа) 1 раз в сутки в течение 6 недель, затем 3 раза в неделю в течение еще 6 недель. С целью профилактики ДЖ рекомендовался только 6-ти недельный интермиттирующий прием препарата. Гематологический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора МЕК 6813 Celltac Alfa, Nihon Kohden. Уровень сывороточного ферритина определялся методом ИФА с использованием наборов ХОП ИБОХ “ИФА-Ферритин”. Для оценки функции эндотелия определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100 мкл плазмы крови по методу J. Hladovec и соавт. (1978), количество белка в ЦЭК определяли по методу Лоури (1951). ДЭ оценивали фильтрационным способом по методу Васильева А.П. (1991). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статисти-

ки. Для всех использованных методов уровень значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин составил 26 ± 4 года, средний срок обследования в I триместре 77 ± 14 дня, во II триместре - 171 ± 4 дня, в III триместре - 253 ± 2 дня. В I триместре беременности нормальный уровень гемоглобина и сывороточного ферритина выявлен у 9 пациенток (8,7%), прелатентный дефицит железа (ПДЖ) у 18 женщин (17,5%), латентный дефицит железа (ЛДЖ) выявлен в 70 случаях (68%), анемия в 6 случаях (5,8%). Во II триместре нормальный запас железа выявлен всего в 3 случаях (2,9%), ПДЖ – в 3 случаях (2,9%), ЛДЖ – в 73 случаях (70,9%), анемия – у 24 пациенток (23,3%). В III триместре беременности нормальный запас железа не был выявлен ни у одной пациентки, ПДЖ – у 5 женщин (4,9%), ЛДЖ – у 83 женщин (80,6%), число случаев анемии снизилось до 15 (14,5%). Таким образом, несмотря на использование ферропрофилактики, дефицит железа прогрессирует во время беременности.

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. Достоверное снижение числа ЦЭК и уровня белка в них в I, II и III триместре беременности свидетельствует о безопасности проводимой терапии и профилактики в отношении эндотелия, а также снижает риск таких осложнений беременности, как поздний гестоз и плацентарная недостаточность.

Нами выявлены достоверные отличия индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) ($p < 0,05$) – $68,5 \pm 5,4$; $71,4 \pm 8,1$; $73,8 \pm 6,4$ в I, II и III триместре беременности, что свидетельствует об увеличении эластичности мембран эритроцитов на фоне ферротерапии и ферропрофилактики и способствует улучшению плацентарного кровотока и тканевой перфузии и снижает риск развития гипоксии плода.

Литература

1. Анализ изменений деформируемости эритроцитов в норме и при патологии / Муравьев А.В. [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008, Т. 7, №4 (28). – С. 47–52.
2. Каспаров, Э.В. Возрастные особенности реакции мембран эритроцитов на дефицит железа у девочек-подростков и молодых женщин / Каспаров Э.В., Терещенко С.Ю., Пахмутова О.А. // Бюллетень СО РАМН. – 2008 – №3 (131), – С. 45–51.
3. Попова, Т.П. Свободнорадикальные процессы в крови и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при метаболическом синдроме: автореф. дис. кандидата мед. наук: 03.00.04 / Т.П. Попова; ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия». – Ростов-на-Дону, 2009. – с. 25.
4. Casanueva E., Viteri F.E. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. J. Nutr. 133:1700S-1708S, May 2003
5. Parthasarathi, K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H.H. Lipowsky // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277, № 6. – P. 2145–2157.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ

Рождественская Т.А.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск*

Введение. В регуляции сосудистого гомеостаза принимает участие эндотелий кровеносных сосудов посредством синтеза паракринных вазодилатирующих факторов, одним из которых является оксид азота.

С нарушением продукции и метаболизма оксида азота связывают развитие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, бронхиальной астмы [1]. Установлено, что дисфункция эндотелия является самым ранним маркером неадекватной адаптации к состоянию беременности при АГ [2].

Цель настоящей работы – изучить уровни оксида азота, как маркера дисфункции эндотелия в динамике гестационного процесса у женщин с физиологической беременностью и пациенток с АГ, для формирования представлений, о функциональных изменениях эндотелия сосудов при адаптации к состоянию беременности при АГ.

Материал и методы исследований. Под нашим наблюдением находилось 80 беременных женщин – из них 40 женщин с физиологической беременностью и 40 женщин с АГ I степени риск 2. Всем пациенткам в сроках гестации 18-20, 26-28, 36-38 недель и на 5 сутки послеродового периода проводилось измерение уровня оксида азота.

Все женщины основной и контрольной групп сопоставимы по возрасту. Уровень оксида азота определяли методом [3], основанным на восстанов-

лении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующим фотометрическим определением нитрит ионов с помощью реакции Грисса при длине волны 520 нм.

Результаты исследований представляли в виде Me (Pr25÷Pr75), где Me – медиана, (Pr25÷Pr75) – верхний и нижний квартили. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением пакета STATISTICA v6,0. При этом уровень значимости диагностического критерия во всех случаях ($p < 0,05$) установлен для ошибки первого рода менее 5% и мощности метода анализа не менее 80%.

Результаты и их обсуждение. Результаты измерений уровня оксида азота в 18-20, 26-28, 36-38 недель беременности и на 5 сутки послеродового периода, полученные при обследовании женщин с ФБ и АГ, приведены в таблице 3.18.

Таблица 1 – Уровень оксида азота в исследуемых группах

Оксид азота, мкмоль/л	Группа контроля (ФБ)	Основная группа (АГ)	p
18-20 недель	39,62 (33,69-47,75)	35,24 (24,62-44,31)	0,05
26-28 недель	43,37 (32,15-50,35)	39,94 (33,71-49,62)	0,6
36-38 недель	30,56 (23,36-43,06)	44,00 (37,06-57,98)	<0,001
5-е сутки послеродового периода	29,22 (21,40-45,88)	40,56 (32,49-48-37)	0,01

Как можно заметить, исходный уровень оксида азота в сыворотке крови у женщин исследуемых групп не имеет статистически значимых отличий и составляет 39,62 мкмоль/л у пациенток с ФБ и 35,24 мкмоль/л у пациенток с АГ. Начиная с 28 недель беременности у нормотензивных беременных женщин уровень оксида азота незначимо возрастает на 9,5%, однако, в дальнейшем отмечается критическое, значимое его снижение с падением ниже исходного уровня на начало беременности более чем на 22% (30,56 мкмоль/л). Минимальная точка достигается на 5-е сутки послеродового периода, когда уровень оксида азота достигает порога 29,22 мкмоль/л.

У пациенток с АГ динамика изменений уровня оксида азота в сыворотке крови в течение беременности имеет диаметрально противоположный характер. С 28 недель беременности его уровень возрастает более чем на 13%, что составляет 39,94 мкмоль/л, и достигает максимума накануне родов, в сроке гестации 36-38 недель (44,00 мкмоль/л) – рост на 24,8% относительно исходного уровня. После родов, его уровень незначительно снижается к 5-ым суткам, достигая 40,56 мкмоль/л.

При этом статистически значимые критические отличия по уровню изучаемого показателя между пациентками с ФБ и АГ зафиксированы в финале гестационного процесса в сроке беременности 36-38 недель ($p < 0,001$) и на 5-е сутки послеродового периода ($p = 0,01$).

Выявленные закономерности изменения уровня оксида азота у пациенток с АГ и ФБ во время беременности могут быть интерпретированы с позиций патофизиологических основ синтеза вазодилатирующих субстанций клетками эндотелия. При движении крови на эндотелиальные клетки воздействуют сила пульсации крови и напряжение сдвига. В результате воздействия этих сил активируется эндотелиальная синтаза оксида азота и продукция оксида азота. Последний посредством циклического гуанозинмонофосфата приводит к расслаблению гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и соответственно их последующей дилатации. Таким образом, оксид азота помогает запустить расслабление сосудов, тем самым способствуя продвижению пульсовой волны вдоль стенки артерий, уменьшает сердечную преднагрузку и постнагрузку, гипертрофию миокарда и дисфункцию левого желудочка.

Учитывая вышеуказанные патофизиологические аспекты, исходно подобные уровни оксида азота в первом и втором триместрах беременности у женщин с АГ по сравнению с пациентками группы контроля можно объяснить относительной гипотонией, которая развивается в первой половине беременности у пациенток с АГ (влияние вазодилататорного действия прогестерона). В третьем триместре беременности, в результате увеличения гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку (в 26-28 недель беременности максимально увеличивается объем циркулирующей крови, сердечный выброс, интенсивность работы сердца) у беременных с АГ происходит нарастание выработки оксида азота эндотелиальными клетками которое носит компенсаторный характер и сохраняется в послеродовом периоде.

Выводы. Повышение концентрации оксида азота в крови у пациенток с артериальной гипертензией I степени, начиная с 28 недель беременности и в послеродовом периоде носит, по-видимому, компенсаторный характер, как следствие повышения резистентности кровеносных сосудов. Выявленные особенности синтеза оксида азота необходимо рассматривать, как механизм адаптации к состоянию беременности при артериальной гипертензии.

Литература

1. Бартош, Л.Ф. Артериальные гипертензии у беременных / Л.Ф. Бартош, И.В. Дорогова. – Москва. – Н. Новгород: Деком, 2007. – 148 с.
2. Абрамченко, В.В. Основные показатели гемодинамики у беременных и рожениц в норме и при позднем токсикозе / В.В. Абрамченко, В.Н. Моисеев // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 3–7. – С. 17–18.
3. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO₃- и NO₂- с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И.С.Веремей, А.П. Солодков, С.С. Осочук // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды респ. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 ноября 2000 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2000. – С. 112–115.

НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА НА ЭНДОТЕЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ II ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ФПН ПРИ ПРИЕМЕ КОКАРНИТА

Александрович А.С., Пальцева А.И.,** Толкач И.Г.**

**Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно*

***Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения.

Традиционно для диагностики плацентарной недостаточности используется доплеровское исследование кровотока в системе мать-плацента-плод, считающееся «золотым стандартом». Однако этот метод практически беспомощен в случаях минимальной степени нарушения кровообращения.

Цель исследования: изучение напряжения сдвига на эндотелии, как фактора релаксации сосудов через повышение продукции монооксида азота, с помощью ультразвука высокого разрешения у беременных II триместра беременности из группы риска по развитию фето-плацентарной недостаточности при приеме кокарнита.

Материалы и методы. С помощью ультразвука высокого разрешения проведено определение состояния эндотелия у 20 беременных II триместра беременности из группы риска по развитию фето-плацентарной недостаточности (группа №1) в возрасте от 20 до 38 лет (в среднем $29 \pm 1,5$ года) без приема кокарнита и у 20 беременных II триместра беременности с из группы риска по развитию фето-плацентарной недостаточности (группа № 2) в возрасте от 17 до 41 года (в среднем $28 \pm 1,7$ года) принимающих кокарнит. Контрольную группу II триместра («Контроль») составили 20 здоровых беременных II-го триместра беременности в возрасте от 18 до 34 лет (в среднем 26 лет). Ни одна из обследованных не получала лекарственных препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования.

Для выявления эндотелийзависимой дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией (РГ). Исследование проводилось на правой верхней конечности с помощью линейного датчика 12 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы GE Voluson 730 EXPERT (США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при пробе с реактивной гиперемией определяли в процентном отношении к исходной величине.

Результаты и их обсуждение. Учитывая сложность сравнения показателей, предложено использовать параметр напряжения сдвига на эндотелии.

Напряжение сдвига на эндотелии t вычисляется (в предложении Пуазейлевского течения) по формуле: $t = 4\eta V/D$, где η – вязкость крови (в

среднем 0.05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии. Чувствительность ПА к напряжению сдвига, т.е. ее способность к дилатации (K) определялась по формуле: $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0)$

Рассчитанные по приведенным формулам значения показателей для обследованных групп представлены в таблице № 1:

Таблица № 1 – Скорость кровотока и чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии плечевой артерии у беременных женщин

	Число наблюдений, n	Исх.d ПА, см	Потоковая дилл.ПА, %	Исх.скор. см/сек	Измен. скор. на реакт. гипер.%	K
Контроль здоровые	20	0,26±0,10	27,2±1,9	36,77±2,0	-3,3±4,0	0,214
Группа № 1 II триместр без кокарнита	20	0,36±0,01	11,3±3,7*	45,12±2,4	-3,9±4,9	0,347
Группа № 2 II триместр кокарнит	20	0,32±0,01	13,6±4,1*	47,10±3,5	2,9±7,6	0,209

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

У пациентов группы № 1 средний показатель потоковой дилатации имел статистически значимую величину в сравнении с контрольной группой и составил 11,3±3,7 %. Средняя чувствительность ПА к напряжению сдвига в группе № 3 составила 0,347, и не имела достоверного отличия от аналогичных показателей в группе № 2 и в контрольной группе.

У пациентов группы № 2 средний показатель потоковой дилатации статистически значимо снижен в сравнении с контрольной группой и составил 13,6±4,1 %. Коэффициент средней чувствительности ПА к напряжению сдвига в группе № 2 составил от -1,177 до 0,209, в среднем 0,209 и этот показатель ниже аналогичного показателя группы «Контроль» и группы №1.

Выводы:

1. В результате исследования выявлено, что в сравнении с контрольной группой у пациентов группы № 1, группы № 2 исходный диаметр ПА был выше по сравнению с группой «Контроль», а средний показатель потоковой дилатации был статистически значимо ниже и составил 11,3±3,7%, 13,6±4,1% соответственно.

2. При комплексном сравнении показателей видно, что, несмотря на более широкий исходный диаметр ПА и более низкий показатель процента потоковой дилатации у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, в группах без приема кокарнита (№ 1) и принимающих кокарнит (№ 2) чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии была ниже в группе № 2, хотя и не имела статистически значимой величины в сравнении с группой «Контроль» и группой № 2. Из этого можно сделать вывод о положительном воздействии приема кокарнита упражнений на способность к дилатации артериальных сосудов.

3. Для оценки функции эндотелия у беременных женщин предпочтительнее использовать параметр чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии, как достоверный показатель характеризующий способность к релаксации артериальных сосудов всего организма.

4. Использование ультразвука высокого разрешения открывает новые возможности для профилактического акушерства в плане изучения этапов нарушения плацентарной недостаточности.

Литература

1. Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Nov 7; 340 (8828): 1111 – 5.
2. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертонией / О.В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–42.
3. Плацентарная недостаточность: учебное пособие // О.Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург: СПбУ, 2006. – 24 с.
4. Радзинский, О. В. Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 1. – С. 11–6.
5. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность. // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЬНЯНОГО МАСЛА В КАЧЕСТВЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРА ПОСЛЕ ОВАРИЭКТОМИИ

Милош Т.С., Максимович Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение. Известно, что в мире растет количество молодых женщин, оперируемых по поводу гинекологических заболеваний яичников. Тотальная овариэктомия (ТО), произведенная в детородном возрасте по поводу опухолей яичников, эндометриоза и др., сопровождается не только необратимой утратой репродуктивной функции, но и сложными реакциями нейроэндокринной системы, характеризующими процесс адаптации женского организма к новым условиям.

Последствиями ТО является резкое снижение половых гормонов – эстрогенов, в том числе наиболее биологически активного эстрогена – 17-β эстрадиола. Уже в первые недели после операции его концентрация достигает следовых значений. Хирургическая менопауза приводит к более тяжелым климактерическим расстройствам, которые характеризуются нарушением углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункцией, изменением метаболизма костной ткани, составляющим до 5-7% в год, изменениями в липидном обмене с повышением общего холестерина, липо-

протеинов низкой плотности и дисбалансом некоторых апопротеинов, ухудшением реологических свойств крови [1].

Недостаточно изучены механизмы дизадаптации организма после перенесенного оперативного вмешательства, не разработаны пути коррекции этих нарушений. Одним из недостаточно изученных объектов в условиях развивающегося гипогонадизма является эндотелий. Вместе с тем можно предполагать, что его дисфункция может явиться причиной роста сосудистых расстройств, имеющих место у женщин в постклимактерический период. Известно, что в этот период у женщин значительно увеличивается количество инфарктов миокарда и инсультов, патогенез которых связан с дисфункцией эндотелия.

В связи с этим у женщин, перенесших овариэктомию в молодом возрасте не разработана коррекции возникающего посткастрационного синдрома, исключая заместительную гормональную терапию [1].

Растущая потребность радикальной операции при заболеваниях половых органов, а также необходимость в дополнительных способах коррекции является причиной актуальности изучения осложнений, развивающихся в раннем и позднем послеоперационных периодах по поводу овариэктомии.

В качестве потенциально препарата для корригирования дисфункции эндотелия выбрано льняное масло. Льняное масло относится к пищевым продуктам и по биологической ценности занимает лидирующее место среди прочих растительных масел. В его состав входят витамины Е, F, А и ненасыщенные кислоты (60% омега 3-альфа-линоленовая кислота, 20% омега 6-линолевая кислота, 10% омега 9-олеиновая кислота и 10% других кислот). Имеющаяся в составе омега 3-полиненасыщенная (ПНЖК) альфа-линоленовая кислота является незаменимой жирной кислотой, содержится в больших количествах в сое, морской рыбе и морских животных [2]. Ее недостаток в организме может приводить ко многим заболеваниям.

Как известно, омега-3-ПНЖК обладают гипополипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее [5], противоопухолевое [2] действие. Отмечено положительное действие омега-3- ПНЖК при ишемической болезни сердца, а также гипотензивное действие – при гипертонической болезни [4,5].

Целью исследований явилось изучение состояния эндотелия кровеносных сосудов у крыс в условиях двухсторонней овариэктомии и введения льняного масла.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены на белых беспородных беременных крысах (n=20) массой 200-250 г, разделенных на 3 группы: контрольная группа (n=8), животным 1-й опытной группы (n=6) выполнена двухсторонняя овариэктомия, крысы 2-й опытной группы (n=6) после ТО ежедневно получали внутрь (per os) 0,2 мл льняного масла в течение 1 месяца.

Двухстороннюю овариэктомию и взятие крови для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 60 мг/кг). Кровь забирали путем катетеризации общей сонной артерии с добавлением гепарина (20 ЕД/мл).

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 л плазмы крови по методу Hladovec J. (1973) в модификации Власова Т. Д. (1999) [6].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0» [3]. После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Различия между группами устанавливали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение выраженности десквамации эндотелия кровеносных сосудов, на основании количества ЦЭК выявило наличие морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов у крыс с ТО.

Количество ЦЭК в плазме крови крыс 1-й опытной группы составило $22,5 (21,0; 24,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=6$, $p < 0,001$), в то время как в контроле значение этого показателя составило $4,5 (2,5; 5,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=8$).

У крыс, получавших льняное масло на фоне ТО, установлено существенное уменьшение морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов. Количество ЦЭК в плазме крови данной группы, оказалось меньше на 68,9%, чем в первой опытной группе, составив $7,0 (5,0; 8,0) \times 10^4/\text{л}$ ($n=6$, $p < 0,001$), хотя оставалось на 35,7% больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Это указывает на эндотелиопротекторный эффект льняного масла у овариэктомированных крыс.

Изучение морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов крыс с тотальной овариэктомией показало, что важное значение в генезе хирургической менопаузы могут играть нарушения морфофункциональных свойств эндотелия кровеносных сосудов.

Учитывая, что эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, в том числе в матке, очевидно, что его повреждение может стать важным звеном патогенеза нарушений кровообращения у крыс, испытывающих выраженный дефицит эстрогенов.

Литература

1. Алиханова, З.М. Патопфизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии / З.М. Алиханова // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 1. – С. 11–14.
2. Гаврисюк, В.К. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмон. ж-л – 2001. – № 3. – С. 5–10.

3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // Москва: Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.
4. Knapp, H.R. N-fatty acids and human hypertension / Knapp H.R. // Curr Opin Lipidol. – 1996. – Vol. 3. – P. 30–33.
5. Krombout, D. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease / Krombout D., Bosschieter E.B., Coulander C. // N England J Med. – 1985. – Vol. 312. – P. 1205–1209.
6. Hladovec, J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / Hladovec J., Rossman P. // Thromb. Res. – 1973. – V.3. – P. 665–674.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ И РАННЯЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Парамонова Н.С., * Пальцева А.И., * Алексинский С.С., * Лисай Т.В. ***

**Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

***Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно*

Здоровье плода зависит не столь от генетической программы его развития, но и от структурной полноценности плаценты и нормального функционирования системы «мать – плацента – плод». Нарушения в этой системе являются основными причинами осложненного течения беременности, родов и ранней неонатальной адаптации. Плацентарная недостаточность осложняет до 60% беременностей, является универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004).

Нами изучались морфологические изменения последа пуповины при хронической фетоплацентарной недостаточности и их взаимосвязь с особенностями ранней неонатальной адаптации новорожденных.

Материал и методы. Проведено макро-, микроскопическое исследование и цифровая морфометрия 48 последов родильниц, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Контрольную группу составили 32 беременные с физиологическим течением беременности. Диагноз фетоплацентарной недостаточности всем женщинам был выставлен во время беременности на основании клинического наблюдения за беременными и результатов инструментального обследования.

При макроскопическом исследовании последа обращалось внимание на состояние плодных оболочек, измерялась длина пуповины, и отмечался тип ее прикрепления, оценивалось состояние маточной поверхности плаценты.

При наборе сырого материала плацентарной ткани для микроскопии руководствовались стандартным протоколом гистологического исследования. Проводилась стандартная гистологическая проводка с окраской гема-

токсилином и эозином. Также было выполнено окрашивание всех срезов пикрофуксином по Ван-Гизону для выявления фиброзной ткани. Каждый готовый срез плацентарной ткани был подвергнут оцифровке. Для этого микропрепараты фотографировали в максимально возможном количестве непрерывающихся полей зрения (объектив 40) с разрешением 1600 на 1200 пикселей при помощи микроскопа Axiostar и цифровой камеры Canon A620.

Морфометрия выполнялась при помощи следующего программного обеспечения: фоторедактор Adobe Photoshop CS 5.1, морфометрические программы photom131, mashacv.

Первым этапом оценки микрофотографий явилась автокоррекция уровней и контраста изображений в фоторедакторе Adobe Photoshop CS5.1 – автокоррекции были подвергнуты все микрофотографии.

Затем определялись следующие количественные характеристики:

- сосудисто-стромальное соотношение (ССС),
- удельная площадь интервилллёзного пространства (S_i),
- удельная площадь фиброзной ткани в жизнеспособных ворсинах (S_f).

Результаты исследования. Площадь и масса плацент женщин беременности которых была осложнена ФПН достоверно ниже площади и массы плацент женщин контрольной группы ($251,79 \text{ см}^2$ и $297,44 \text{ см}^2$, $p < 0,05$; $5021,07 \text{ г}$ и $634,41 \text{ г}$, $p < 0,05$, соответственно). Выявлена прямая корреляционная связь площади и массы плаценты с данными физического развития детей.

Длина пуповины плодов женщин контроля была достоверно больше длины пуповины плодов женщин с ФПН и имела прямую корреляционную зависимость с массой плаценты и данными физического развития детей.

Оболочечные и краевое прикрепление пуповины у женщин с ФПН встречалось достоверно чаще у женщин группы контроля.

При гистологическом исследовании плацент установлено, что дистрофические нарушения встречались почти в 4 раза чаще в плацентах матерей с ФПН (54% и 14%).

Нарушение созревания ворсинчатого хориона имело место в 21% случаев, кровоизлияние в межворсинчатое пространство – 18%, более чем в 2 раза чаще наблюдалось выпадение фибриноида (57% и 27%), маловаскуляризованные ворсины встречались также в 2 раза чаще в плацентах женщин с ФПН (27% и 14%).

При морфометрическом исследовании плацент мы не выявили достоверных различий в показателях S_i и S_f . Однако было выявлено, что СССР в плацентах матерей с ФПН достоверно ниже аналогичного показателя женщин контрольной группы.

При анализе физического развития наблюдаемых новорожденных выявлено достоверное снижение всех показателей детей от матерей с ФПН ($2796,7 \text{ г}$ и $3473,8 \text{ г}$, $p < 0,05$; $48,8 \text{ см}$ и $52,7 \text{ см}$, $p < 0,05$; $32,9 \text{ см}$ и $34,5 \text{ см}$, $p < 0,05$, соответственно). Нами не выявлено достоверных различий в физи-

ческом развитии детей матерей с компенсированной формой ФПН и матерей группы контроля (тест Манна-Уитни, во всех случаях $p > 0,05$).

Анализ клинического состояния новорожденных показал, что течение раннего неонатального периода у детей от матерей с ФПН характеризовалось нарушением процессов адаптации: отмечалась более выраженная потеря в массе тела и более медленное ее восстановление ($p < 0,05$), более позднее отпадение пуповинного остатка. У 62% новорожденных наблюдались неврологические нарушения в виде синдромов нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения ЦНС, которые были стойкими и у ряда детей имели тенденцию к нарастанию, несмотря на проводимую симптоматическую терапию. При нейросонографии у 52% детей выявлено повышение эхогенности перивентрикулярных зон. У каждого третьего ребенка отмечалось нарушение функции ЖКТ (срыгивание, вздутие живота). Все дети контрольной группы родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без осложнений, выписаны домой на 5-6 сутки.

Таким образом, плацента женщин, беременность которых была осложнена ФПН, отличалась гипоплазией, наличием выраженных гистологических изменений. Все виды патологических процессов, определяемых в плацентарной ткани при гистологическом исследовании – нарушения созревания ворсинчатого хориона, инволютивно-дистрофические и компенсаторно-приспособительные процессы, расстройства кровообращения – встречались чаще у женщин с синдромом ФПН. В то же время, эти описательные морфологические признаки не могут служить достоверным критерием диагностики ФПН, поскольку встречаются и в плацентах женщин с физиологическим протеканием беременности, а некоторые из них могут отражать так называемое «физиологическое старение плаценты».

В группе плацент, полученных от женщин с ФПН, сосудисто-стромальное соотношение достоверно ниже, чем в плацентах контрольной группы, тогда как для удельной площади интервиллезного пространства и удельной площади фиброзной ткани таких различий не найдено. Таким образом, сосудисто-стромальное соотношения представляется наиболее ценным и информативным морфометрическим показателем для морфологической диагностики ФПН. ССС отражает площадь капиллярного русла плаценты, при снижении которого нарушается плодово-плацентарная гемодинамика с последующим нарушением всех видов обмена через плаценту, следствием чего является нарушение ранней неонатальной адаптации новорожденного.

Литература

1. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова. – Москва: Медицина, 1991.
2. Малевич, Ю.К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю.К. Малевич, В.А. Шостак. – Минск, 2007.
3. Ganon, G. Placental insufficiency and its consequences / G. Ganon // Eur. J. of Obstet. Gynec. & Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 110. – P. 99–107.

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С ИБС И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Кошлатая О.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Введение. В конце 90-х гг. XX в. стало известно, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии единого каскада биохимических процессов [1, 2]. Основными препаратами для лечения остеопороза (ОП) являются бисфосфонаты, для лечения атеросклероза, основы ИБС, - статины. Следует особо подчеркнуть, что молекулярные механизмы действия липидснижающих статинов и бисфосфонатов имеют определенное сходство, поскольку обе группы препаратов влияют на разные этапы синтеза холестерина из ацетилкоэнзима. Статины блокируют ранний этап, связанный с превращением ГМК-КоА-редуктазы в мевалонат, а бисфосфонаты – более поздний - образование геранилгеранил- и фарнесилпирофосфата, что в свою очередь, приводит к подавлению фенилирования транспептидаз и апоптозу остеокластов. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе обоих заболеваний. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как обязательный первый шаг в процессе развития атеросклероза. Нормальный тонус сосудов поддерживается постоянным высвобождением оксида азота (NO), синтезируемого из L-аргинина NO-синтазами (NOS), представленными 3 изоферментами: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцируемая (iNOS). Недавно было выявлено, что NO вовлечен также в процессы костного метаболизма. оксид азота также стимулирует образование костной ткани и ингибирует костную резорбцию *in vitro*.

Учитывая сходство механизмов действия бисфосфонатов и статинов и доказанное положительное воздействие последних на функцию эндотелия, представляет интерес изучение влияния на нее алендроната у пациенток с ИБС и сопутствующим ОП, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 29 женщин в возрасте $65,2 \pm 6,0$ лет со стенокардией напряжения ФК II и верифицированным диагнозом постменопаузального ОП. По поводу ИБС пациентки получали антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, антиагреганты). По поводу ОП получали алендронат в дозе 70 мг в неделю в сочетании с препаратом кальция D₃. 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 [3]. Постишемическую реактивную гиперемию вызывали 3-минутным сжатием плеча манжеткой тонометра при давлении, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД. Рассчитывали коэффициент чувствительности плече-

вой артерии к напряжению сдвига [4]. Контрольные исследования проводились через 6, 12 месяцев терапии.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде средних арифметических стандартных отклонений, выраженных как $M \pm SD$, LQ-UQ 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 обсуждение. В группе наблюдаемых лиц с ИБС и сопутствующим ОП в исходном состоянии наблюдалась выраженная дисфункция эндотелия (таблица 1). Значения поток-зависимой дилатации находились в пределах диапазона от 0% до 9% у 82,8% лиц, у 7% эндотелий-зависимая дилатация ПА имела нулевое значение и у 7% в ответ на реактивную гиперемию происходила патологическая вазоконстрикция. Коэффициент чувствительности артерии к напряжению сдвига был низким. Лечение антиангинальными препаратами (без статинов) и алендронатом оказало существенное влияние на показатели эндотелиальной функции (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей вазомоторной функции эндотелия на фоне лечения бисфосфонатами ($M \pm sd$, LQ-UQ)

Показатели	исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
	1	2	3
$D_{исх}$, мм	$3,12 \pm 0,23$	$3,16 \pm 0,32$	$3,13 \pm 0,24$
D_1 , мм	$3,29 \pm 0,26$	$3,51 \pm 0,38$	$3,58 \pm 0,23$
Δd , мм	$0,18 (0,10; 0,30)^*$	$0,41 (0,20; 0,60)$ $p_{1-2}=0,000$	$0,45 (0,40; 0,50)$ $p_{1-3}=0,000$
Δd , %	$5,06 (1,56; 7,75)^*$	$13,3 (6,9; 18,0)$ $p_{1-2}=0,002$	$14,2 (11,4; 16,0)$ $p_{1-3}=0,000$
V_0 , м/с	$0,65 (0,44; 0,65)$	$0,57 (0,37; 0,82)$	$0,46 (0,36; 0,54)$
V_1 , м/с	$0,72 (0,52; 0,80)$	$0,90 (0,50; 1,22)$	$0,60 (0,46; 0,73)$
ΔV , %	$20,1 (6,38; 39,4)^*$	$25,5 (22,6; 30,0)$	$27,2 (10,5; 43,9)$
ΔV , м/с	$0,10 (0,04; 0,18)^*$	$0,33 (0,13; 0,40)$ $p_{1-2}=0,055$	$0,22 (0,06; 0,32)$ $p_{1-3}=0,13$
K	$0,37 (0,03; 0,64)^*$	$0,80 (0,39; 1,08)$ $p_{1-2}=0,02$	$1,43 (0,44; 2,40)$ $p_{1-3}=0,005$

Примечание: *- достоверные различия в сравнении с нормой, p – достоверные различия в динамике лечения

После 6-месячного курса лечения произошла нормализация вазодилаторной функции в ответ на реактивную гиперемию ($p=0,000$) и восстановление чувствительности артерий к вазодилатации ($p<0,002$). Через 12 месяцев наблюдения коэффициент чувствительности к вазодилатации возрос еще более значительно, а вазодилаторная функция в ответ на РГ в целом по группе сохранялась в норме. Лишь у нескольких пациенток вазо-

дилататорная функция в ответ на РГ была в диапазоне 8-9%, но патологической вазоконстрикции не наблюдалось.

Таким образом, бисфосфонаты, основные препараты для лечения ОП, оказывают корректирующее влияние на дисфункцию эндотелия, играющую существенную роль в патогенезе как ИБС, так и ОП, что является положительным аспектом при лечении пациентов ИБС с сопутствующей патологией.

Литература

1. JBMR anniversary classic. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras / Luckman S.P. [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1998. – Vol. 13(4). – P. 581–589
2. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses / Russell R.G. [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14(Suppl. 2). – P. 53–65
3. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.E. [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 111–115.
4. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / Иванова О.В. [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41–46.

БЕРЕМЕННОСТЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ ГЕСТОЗОМ, КАК СТРЕСС-ТЕСТ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

*Рубахова Н.Н., Гуляева Л.С., Рубахов К.О., Васильева Л.Н., Никитина Е.В.
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск*

Несмотря на развитие современной науки, появление новых методов диагностики и лечения, до настоящего времени основным радикальным методом терапии гестоза остается родоразрешение, порой досрочное. В то же время, после завершения беременности, изменения в органах и системах, связанные с основными звеньями патогенеза гестоза сохраняются, что подтверждается частым развитием эклампсии в послеродовом периоде [3]. Кроме того, у женщин, перенесших гестоз, через 12 месяцев после родов формируется артериальная гипертензия в 7,7% при гестозе легкой степени, в 17,4% при гестозе средней степени и в 28,6% при гестозе тяжелой степени [2]. Установлено, что беременность является своеобразным ранним стресс-тестом для определения доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний. Однако еще не определены доступные и высокоинформативные лабораторные показатели, указывающие на дисфункцию эндотелия и необходимость адекватной коррекции после перенесенного гестоза.

Цель исследования: Изучение маркеров функционального состояния эндотелия у женщин, перенесших гестоз, а также установление корре-

ляционной связи между этими показателями и степенью выраженности клинической симптоматики гестоза.

Материалы и методы исследования. Обследованы 40 женщин, перенесших во время беременности гестоз, которые составили основную группу, в контрольную вошли 20 пациенток без осложненного течения беременности и родов. Исследования были проведены к окончанию послеродового периода. Степень тяжести гестоза оценивали в баллах в соответствии со шкалой С. Gouske в модификации Г.М. Савельевой (1986).

Определяли содержание маркеров активации эндотелия: эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора Виллебранда (vWF), высокочувствительного С-реактивного белка. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows 6,0.

Результаты и обсуждение. ЭТ-1 – наиболее сильный вазоконстриктор из всех известных факторов, доминирует в эндотелиальных клетках сосудов человека. Нами было обнаружено, что у здоровых родильниц контрольной группы средняя концентрация ЭТ-1 составила $0,3 \pm 0,09$ пг/мл, что было значительно ниже указанного показателя у родильниц с гестозом ($0,5 \pm 0,29$ пг/мл). Так, после перенесенного гестоза легкой степени содержание ЭТ-1 составило $0,4 \pm 0,15$ пг/мл, $p < 0,01$, при средней степени тяжести $0,7 \pm 0,38$ пг/мл, $p < 0,001$, после гестоза тяжелой степени $-0,9 \pm 0,56$ пг/мл, $p < 0,001$.

Кроме этого уровень ЭТ-1 у каждой 10-й пациентки, перенесших гестоз, был выше рекомендуемого референтного значения ($0,3-0,9$ пг/мл), составляя в среднем $1,5 \pm 0,34$ пг/мл.

При анализе связей содержания ЭТ-1, с уровнем артериального давления и степенью тяжести гестоза, установлено наличие высоких значимых прямых корреляционных зависимостей ($p < 0,001$).

Нами отмечено достоверное увеличение активности vWF у родильниц с гестозом ($145,7 \pm 43,93$ против $105,4 \pm 11,87$ %, $p < 0,001$). При этом наиболее выраженное увеличение показателя отмечено у родильниц при гестозе средней и тяжелой степени ($153,6 \pm 39,56$ и $188,2 \pm 31,2$ % соответственно, $p < 0,001$). Увеличение активности vWF по мере прогрессирования гестоза, можно объяснить как его высвобождением из пула хранения эндотелиоцитов (тельца Вейбла-Паллада), так и выбросом из содержимого гранул тромбоцитов при реакции дегрануляции [1].

Повышенный базовый уровень СРБ – самостоятельный фактор высокого сосудистого риска, очень чувствительный элемент крови, реагирующий на повреждения тканей [4].

У женщин после перенесенного гестоза происходит достоверное повышение содержания hsСРБ (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание высокочувствительного С-реактивного белка у обследованных женщин, мг/л; Ме (25%-75%)

Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
3,22 (2,05-5,99)*	1,08 (0,55-2,03)

Примечание – Достоверность различий с группой контроля (* $p < 0,01$), по U критерию

При нарастании степени тяжести патологии среднее содержание hsCRP увеличивалось. Так, у пациенток, перенесших гестоз легкой степени, медианное значение показателя составило 2,84 (2,11-4,68) мг/л, при средней степени – 2,97 (2,29-4,11), при тяжелой – 3,39 (1,77-7,41) мг/л. Кроме этого в основной группе повышение референтного значения hsCRP выявлено у 75% женщин. Это, вероятно, отражает степень субклинического воспалительного процесса, связанного с альтерацией эндотелия.

Установлена выраженная прямая корреляционная зависимость ($p < 0,001$) с уровнем артериального давления во время беременности и содержанием hsCRP.

Данный факт указывает на наличие связи повышенного содержания hsCRP с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде гестоза, что отражает значительную взаимосвязь показателя с увеличением сосудистого тонуса.

При анализе взаимосвязи содержания С-реактивного белка с маркерами повреждения эндотелия выявлено наличие умеренной положительной корреляционной зависимости с концентрацией ЭТ-1 ($r_s = 0,52$, $p < 0,01$), а также с активностью vWF ($r_s = 0,64$, $p < 0,01$).

Таким образом, можно утверждать, что не только такие труднодоступные для исследования показатели, как эндотелин-1 и фактор Виллебранда высокоинформативны для определения функционального состояния эндотелия, но и высокочувствительный С-реактивный белок в полной мере отражает степень сосудистой альтерации после перенесенного гестоза. Несомненно, наличие в анамнезе беременности, как таковой является стресс-тестом для сердечно-сосудистой системы, но и такой важный прогностический фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как уровень высокочувствительного С-реактивного белка вполне перспективен для широкого клинического применения в оценке суммарного кардиоваскулярного риска у женщин с перенесенным гестозом. Повышенное содержание С-реактивного белка является одним из предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующие годы жизни, и, вполне возможно, фактором риска сосудистых расстройств и возникновения гестоза при последующих беременностях.

Литература

1. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Сви-рин. – М. : Тверь : Триада, 2005. – 227 с.
2. Рубахова, Н.Н. Лечебно-профилактические мероприятия у родильниц, перенесших поздний гестоз : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Н.Н. Рубахова ; Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2009. – 22 с.
3. Симанов, И.В. Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза / И.В. Сима-нов, Р.И. Шалина // Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 58–63.
4. Willcox B.J. // Cardiovasc Rev. Rep. – 2007. – Vol. 25. № 6. – P. 66–69.

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

*Марченко А.В., Марченко И.А., Маколкин А.А., Марченко К.А.
Дорожная клиническая поликлиника ОАО РЖД, г. Санкт-Петербург*

Известно, что при хроническом эндометрите отмечаются выраженные изменения микроциркуляторного гомеостаза, что приводит к ишемии и гипоксии тканей, в очаге воспаления запускаются процессы активации перекисного окисления липидов, повреждение эндотелия и клеточных мембран. Происходит постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы, что, соответственно, приводит к её функциональной перегрузке, повреждению и развитию аутоиммунных реакций (Кулаков В.И., Шуршалина А.В., 2004; Силантьева Е.С., 2008), которые могут сопровождаться появлением аутоантител к эндотелию. В этой связи нами изучена возможность лечения хронического эндометрита путем комбинации антибактериальной терапии в сочетании с коррекцией дисфункции эндотелия и восстановлением микроциркуляторного кровотока в базальном слое эндометрия.

Обследовано 96 пациенток страдавших хроническим эндометритом (ХЭ), которые условно были разделены на две группы. Женщинам первой группы (41 человек) проводился общепринятый курс традиционной терапии. Пациенткам второй группы (55 человек) антибактериальная терапия проводилась методом направленного транспорта антибиотиков (НТА) с использованием цефалоспоринов третьего-четвертого поколения в дозе 1,0г. Процедуры выполняли ежедневно. Всего на курс требовалось четыре сеанса НТА. Затем, на протяжении двух недель, с интервалом через день, выполняли внутриматочную фототерапию в режимах «II» + «III» аппарата ОВК-03. В обеих группах, до начала лечения и в конце определяли титр антител к эндотелию, фактор Виллебранта, с помощью ультразвукового аппарата НІТАСНІ, с использованием валищного датчика частотой 6,5 мГц изучали основные характеристики кровотока в сосудах базального слоя эндометрия и проводили иммуногистохимические исследования.

Таблица 1. Динамика иммуногистохимических исследований у пациенток страдающих хроническим эндометритом

Показатели	Первая группа n= 41		Вторая группа n= 55	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD56	4,21±0,35	2,03±0,2	3,01±0,09	2,18±0,14
CD16	18,1±1,12	14,3±1,09	18,3±1,13	9,25±0,08
HLADRII	0	0	0	0
CD138	6,47±0,22	2,04±1,55	5,11±0,01	0
CD20	5,65±0,75	3,31±0,62	6,01±1,12	2,31±1,21

Из представленных в таблице 1 данных видно, что у всех пациенток имелись иммуногистохимические признаки хронического воспаления эндометрия (повышение уровня Т-киллеров- CD16, CD56, плазматических клеток-CD138).

После проведенной терапии, у женщин второй группы наблюдения, регистрируется пролиферативное состояние эндометрия без признаков хронического воспаления, тогда, как в первой группе женщин имеются остаточные явления хронического воспаления. Эти данные подтверждены и результатами контрольных гистологических исследований: у пациенток второй группы гистологические признаки хронического эндометрита не обнаружены, а у 18 (75%) женщин первой группы регистрировались склеротические изменения спиральных артерий базального слоя и частичная инфильтрация лимфоидными клетками.

При доплерометрии до начала лечения у пациенток определялось повышение уровня индекса резистентности и снижение максимальной скорости кровотока. Данные изменения определялись в маточной, дуговой, радиальных и спиральных артериях. Результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Сравнение полученных результатов показало, что у пациенток второй группы нормализуются значения индекса резистентности и максимального кровотока во всех исследуемых сосудах, т.е. устраняются имевшиеся нарушения микроциркуляции эндометрия, что имеет огромное значение в нормализации метаболических и регенераторных процессов в эндометрии. Изучение динамики титра антител к эндотелию и значения фактора Виллебранда показало, что в обеих группах пациенток определялись антитела в разведении менее 1/40, а уровень фактора Виллебранда колебался в пределах $68 \pm 3,5 \%$. Через месяц после окончания лечения в первой группе значение фактора Виллебранда несколько повысилось и составило в среднем 72,3%. У 12 пациенток (29,3%) титр антител к эндотелию был прежним, у 29 женщин (70,7%) он снизился до 1/10. Во второй группе больных исходное значение фактора Виллебранда колебалось в пределах $70 \pm 5,4\%$, а после лечения отмечено его повышение до $98 \pm 3,4\%$. Антитела обнаружены у 3 женщин (5,5%) в разведении 1/10.

Таблица 2. Динамика индекса резистентности и максимального кровотока у пациенток первой группы больных

Исследуемые показатели	Исследуемые артерии							
	Маточная артерия		Дуговая артерия		Радиальная артерия		Базальная артерия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс резистентности	0,92±0,2	0,80 ±0,1	0,78 ±0,3	0,70 ± 0,1	0,74 ±0,1	0,72 ±0,2	0,56 ±0,2	0,54 ±0,2
Максимальная скорость кровотока (см/сек)	0,44 ±0,3	48,2 ±0,4	0,32 ±0,2	39,1 ±0,3	13,4 ±0,3	14,5 ±0,3	6,3 ±0,4	8,0 ±0,1

Таблица 3. Динамика индекса резистентности и максимального кровотока у пациенток второй группы

Исследуемые показатели	Исследуемые артерии							
	Маточная артерия		Дуговая артерия		Радиальная артерия		Базальная артерия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс резистентности	0,95 ±0,1	0,84 ±0,2	0,76 ±0,2	0,72 ±0,1	0,76 ±0,3	0,69 ±0,2	0,57 ±0,1	0,49 ±0,2
Максимальная скорость кровотока (см/сек)	45,1 ±0,2	52,1 ±0,3	30,1 ±0,1	41,3 ±0,2	13,5 ±0,2	16,3 ±0,2	6,5 ±0,1	10,1 ±0,2

В результате проведенных исследований нами установлено, что у больных хроническим эндометритом имеются воспалительные инфильтраты эндометрия, склеротические изменения в сосудах, признаки нарушения микроциркуляции по данным доплерографии (повышение уровня индекса резистентности и снижение максимальной скорости кровотока в маточной, дуговой, радиальных и спиральных артериях). Данные иммуногистохимического исследования эндометрия подтверждают наличие хронического воспалительного процесса (повышение содержания маркеров иммунокомпетентных клеток – CD138, CD56, CD16), наличия антител к эндотелию и снижению его функциональной активности. Можно предполагать, что в основе патогенеза развития хронического процесса в эндометрии существенная роль принадлежит хронической дисфункции эндотелия, которая выражается в развитии хронического отека микрососудов. Применяемая нами комплексная программа направлена на нормализацию микроциркуляции в эндометрии, восстановление функциональной активности эндотелия. Так, НТА состоит из двух компонентов: 1). Доставка антибиотика непосредственно в очаг воспаления. 2). Плазмаферез, с помощью которого из кровотока эвакуируются антитела к эндотелию, нормализуется гидростатическое давление в интерстиции, устраняются паравазальные отеки. Второй компонент программы лечения – внутриматочная фотогемотерапия, направлен на восстановление иммунного статуса организма, улучшение реологических свойств крови, нормализацию гемостатического потенциала крови, и, как следствие, устранению дисфункции эндотелия.

Таким образом, для повышения эффективности лечения хронического эндометрита необходимо использовать комплексную программу, состоящую из НТА и внутриматочной фотогемотерапии. Данный вариант сочетания носит патогенетический характер саногенеза хронического воспалительного процесса, а удаление из кровотока антител к эндотелию и восстановление его функциональной активности возвращает женщине способность к репродукции.

Литература

1. Кулаков, В.И. Современные подходы к терапии хронического эндометрита / Кулаков В.И., Шуршалина А.В. // Мать и дитя: материалы VI Российского форума. – Москва. – 2004. – С. 23.
2. Силантьева, Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореферат дисс. д. мед. наук / Е.С. Силантьева. – Москва. –2008. –64 с.
3. Марченко, А.В. Внутрисосудистая фотогемотерапия в хирургии и смежных областях: автореферат дисс. д.м.н. / А.В. Марченко. –Санкт-Петербург. –1999. –54с.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абрамочкин Д.В.	192	Глуткина Н.В.	126
Адзериho И.Э.	69, 91	Головач Е.Н.	32
Акуленок А.В.	82, 114	Гончар А.А.	145, 148
Александрович А.С.	184, 237	Гончар И.А.	142, 145, 148,
Алексинский С.С.	242		151
Альфeр И.Ю.	189	Гончарова Н.В.	105
Альфтан Г.В.	97	Горбач О.А.	132
Анацкая Л.Н.	105	Горошко В.И.	62
Андрианов В.В.	159	Горячева А.В.	192
Арестова И.М.	225	Губич Т.С.	156
Арчакова Л.И.	108	Гуляева Л.С.	247
Ачинович С.Л.	86, 89	Гуляй И.Э.	26
Балашенко Н.С.	117	Давыдчик Э.В.	33
Басинский В.А.	56	Дауни Г.Ф.	192
Белкина Л.М.	192	Деев А.Д.	119, 122
Беловол А.Н.	162	Детковская И.Н.	114
Беляева Л.Е.	214	Дешко М.С.	129
Беляева Л.М.	21	Добровольский Ф.В.	207
Бердовская А.Н.	95	Долина И.В.	67
Богданович В.Ч.	41	Дольник И.А.	129
Боднар М.	56	Дорошенко Е.М.	225
Бондарева П.В.	29	Драчук К.О.	207
Бородинский А.Н.	54	Дробязгин Е.А.	75
Буданова О.П.	192	Дубатовка Е.И.	69
Василевская Л.А.	139	Дубчинская Н.Л.	111, 114
Васильева Л.Н.	247	Дусова Т.Н.	111
Васина Е.Ю.	72	Емельянова А.А.	159
Верес А.И.	139	Железняк Н.В.	13
Висмонт А.Ф.	59, 64	Жигальцов А.М.	137
Висмонт Ф.И.	59, 62, 64	Журова О.Н.	119, 122
Владимирская Т.Э.	69	Зинчук В.В.	100, 181
Власов Т.Д.	72	Зинчук Вл.В.	26, 29
Володько Ю.С.	137	Зубрицкий М.Г.	35
Воробьев Е.А.	72	Июдин В.С.	159
Гайнутдинов Х.Л.	159	Казаева Н.А.	156
Генералов И.И.	13	Калинин Р.Е.	77, 80
Генералова А.Г.	13	Карнацевич И.П.	32, 38, 40, 41
Герасимов А.А.	77	Карпова И.С.	245
Глебов А.Н.	62	Карпович Ю.И.	38, 40, 137
Глуткин А.В.	29	Карпович Ю.Л.	38, 40

Кежун Л.В.	103	Марченко И.А.	250
Кемежук Ю.В.	38, 40	Марченко К.А.	250
Киселева Н.И.	225	Марченко С.В.	105
Ковалев Е.В.	229	Маршалэк А.К.	56
Козловский А.А.	21	Масевич П.Д.	134
Козловский В.И.	16, 111, 114, 181, 184	Матусевич Л.И.	105
Козочкин Д.А.	195	Мацюк Т.В.	48
Колбасова Е.А.	225	Машина С.Ю.	192
Конюх Е.А.	43	Милош Т.С.	239
Корда А.В.	69	Мирончик Е.В.	137
Коротаев А.В.	91	Мнихович М.В.	80
Коцюруба А.В.	207	Моисеева А.М.	13
Кошлатая О.В.	245	Мойсеёнок А.Г.	97
Кощеев Ю.А.	46	Мойсеёнок Е.А.	97
Красильникова А.В.	148	Науменко Е.П.	91
Кузнечик А.В.	229	Небылицин Ю.С.	16
Куликов В.А.	214	Недзьведь М.К.	35
Кульчицкий В.А.	159	Нестерович И.И.	72
Курбат М.Н.	103	Нечипуренко Н.И.	139, 148
Лазуко С.С.	217	Никитина Е.В.	247
Лелевич А.В.	132	Никонова Л.В.	33, 137
Лещенко В.Г.	67	Новаковская С.А.	108
Лисай Т.В.	242	Новиков А.Н.	80
Литвиненко А.Н.	179	Овсяник Д.М.	18
Литвинович С.Н.	137	Пальцева А.И.	184, 237, 242
Лутик И.Л.	69	Панасюк О.В.	129
Лызилов А.А.	86, 89	Парамонова Н.С.	242
Люзина К.М.	186	Парфенова И.В.	51
Ляликов С.А.	56	Паталах И.И.	209, 212
Мадекина Г.А.	129	Пашкевич С.Г.	159
Маколкин А.А.	250	Пашковская И.Д.	139
Максимович Е.Н.	46, 132	Песоцкая Я.А.	159
Максимович Н.А.	24	Петухов В.С.	231
Максимович Н.Е.	239	Печенкин А.А.	86, 89
Малахова З.Л.	72	Пионтковская К.А.	75
Маллет Р.Т.	192	Подпалов В.П.	117, 119, 122
Манак Н.А.	245	Потапов Е.А.	222
Манухина Е.Б.	192	Пронько Т.П.	134
Марейко С.А.	148	Пустоветова М.Г.	75
Маркауцан П.В.	16	Пшенников А.С.	77, 80
Мартемьянова Л.А.	86, 89	Пырочкин А.В.	97
Марченко А.В.	250	Пырочкин В.М.	41, 97, 126, 137

Разводовский Ю.Е.	54	Федоров А.Л.	186
Раков А.В.	137	Федорова Е.В.	108
Родионов Ю.Я.	166	Фомина М.П.	227
Рождественская Т.А.	234	Хаткевич Н.В.	229
Рубахов К.О.	108, 247	Хилюк Т.В.	46
Рубахова В.М.	159	Хлопицкий С.	181
Рубахова Н.Н.	247	Ходосовский М.Н.	26
Русина А.В.	184	Хотетовская Ж.В.	227
Русских И.И.	156	Хулуп Г.Я.	105
Руткевич С.А.	186	Цейликман В.Э.	195
Сагач В.Ф.	207, 209	Цейликман О.Б.	195
Сакович А.В.	32	Чикинев Ю.В.	75
Салех Е.Н.	222	Чилей А.В.	132
Самсонова Е.Н.	75	Чирко М.М.	137
Самсонова И.В.	16	Чубуков Ж.А.	179
Свиридович С.Я.	148	Чумак А.Г.	186, 189
Селезнева О.М.	111	Шалимова А.С.	162
Сероухова О.П.	111	Шафран Л.М.	222
Синица Л.Н.	184	Шилова В.А.	91
Скавронский В.И.	137	Шишло Л.М.	148
Скринаус С.С.	172	Штабинская Т.Т.	56
Скуратова Н.А.	21	Шут П.Г.	132
Снежицкий В.А.	103, 129	Щербина Н.Ю.	105
Соболев С.М.	111, 114	Янковская Л.В.	103
Соловей С.П.	245	Яцковская Н.М.	176
<u>Солодков А.П.</u>	119, 122	Awasthi Y.C.	201
Степанова Н.А.	64	Barlow M.A.	198
Степанова Ю.И.	145, 148, 151, 154	Caffrey J.L.	198
		Chen S.	204
Суджаева О.А.	156	Downey H.F.	198, 204
Суджаева С.Г.	156	Mallet R.T.	201
Сучков И.А.	77, 80	Manukhina E.B.	198
Сушков С.А.	16	Ryou M.G.	201
Таланов С.А.	209, 212	Scott G.F.	201
Терехина О.Л.	192	Shi X.	204
Тихонова Н.Г.	69	Zhang P.	204
Толкач И.Г.	237		
Третьякова Е.В.	222		

Научное издание

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалы VIII Международной научно-практической конференции,
посвященной памяти профессора А.П. Солодкова

Витебск, 23 мая 2014 г.

Технический редактор	<i>Г.В. Разбоева</i>
Компьютерный дизайн	<i>Л.Р. Жигунова</i>

Подписано в печать 13.05.2014. Формат 60х84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 17,27. Уч.-изд. л. 15,86. Тираж 120 экз. Заказ 60.

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/255 от 31.03.2014 г.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».
210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.