

Кардиологический Вестник

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Том VII (XIX)

№ 2

2012

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

Кардиологический ВЕСТНИК

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1987 г. как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
• Возобновлен в 2006 г. •

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Том VII (XIX)
2012

Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе научного цитирования

Редакционная коллегия:
Главный редактор Е.И.Чазов

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, С.П.Голицын, О.М.Елисеев (ответственный секретарь),
Ю.А.Карпов (заместитель главного редактора), В.И.Капелько, В.В.Кухарчук, В.З.Ланкин,
С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза, Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда,
В.Е.Синицын, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371. Тираж 3 тыс. экз.
© Медиа Медика, 2012

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Адрес редакции: Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 А, РКНПК МЗиСР РФ
Тел.: 414-65-64, 414-65-60
E-mail: dubrovo@list.ru
www.cardioweb.ru

Содержание

Актуальная тема

В.И.Гриднев, Е.В.Ощепкова, А.Р.Киселев, О.М.Посненкова, Ю.В.Попова, В.А.Шварц, Н.В.Лазарева, С.Е.Евстифеева
Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний

Оригинальные статьи

А.А.Аншелес, Д.Н.Шульгин, В.В.Соломяный, В.Б.Сергиенко
Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца

А.Ю.Канторова, Е.В.Меркулов, В.В.Лопухова, В.М.Миронов, А.Н.Самко, Ю.А.Карпов
Отдаленные результаты бифуркационного стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии при стабильном течении ишемической болезни сердца

А.Э.Имаева, З.А.Габбасов, С.Г.Козлов, О.С.Сабурова, В.В.Кухарчук, К.А.Зыков, В.П.Масенко, Е.И.Казначеева
Динамика уровня эозинофильного катионного белка в сыворотке крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием

В.С.Жданов, И.П.Дробкова, В.Г.Цыпленкова, С.П.Веселова, П.В.Чумаченко, И.Е.Галахов
Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца

Ю.А.Пелогейкина, Л.И.Серебрякова, И.М.Студнева, Д.Н.Кхатри, О.В.Цкитишвили, А.А.Азмук, М.В.Сидорова, М.Е.Палькеева, Ж.Д.Беспалова, О.И.Писаренко
Влияние С-концевого фрагмента адипокина апелина на экспериментальное ишемическое и реперфузионное повреждение сердца

В.Л.Лакомкин, В.И.Капелько
Влияние длительного назначения митохондриального антиоксиданта SkQ1 на сократительную функцию изолированного сердца

Е.М.Кумскова, О.А.Антонова, С.А.Балашов, А.К.Тихазе, А.М.Мелькумянц, В.З.Ланкин
Влияние природных дикарбониллов на структурно-функциональные свойства липопротеидов низкой плотности и эндотелиоцитов

С.Н.Павличенко, Е.В.Арзамасцев, Н.Е.Арзамасцева, Э.В.Кудрявцева
Особенности фармакологического и токсического действия β -адреноблокаторов при экспериментальном стрептозотоциновом сахарном диабете

Лекция

С.Н.Терещенко
Почему сегодня остается актуальной тема: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым инфарктом миокарда?

Обзоры

Ф.Т.Агеев, И.В.Барينوва, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, А.Е.Кузьмина
Механизмы формирования кальцификации артерий

Я.П.Довгалецкий, Н.В.Фурман, О.С.Богомолова, А.В.Панина
Современные методы реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: преимущества и недостатки, проблема выбора

М.М.Елканова, В.В.Лопухова, М.А.Саидова, Ю.А.Карпов
Диагностика ишемии миокарда после коронарного стентирования

В.Н.Титов
Современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и лечебном воздействии. Метаболизм жирных кислот и афизиологичные триглицериды

Юбилей ученых Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Contents

Topical theme

5 V.I.Gridnev, E.V.Oschepkova, A.R.Kiselev, O.M.Posnenkova, Yu.V.Popova, V.A.Sbvartz, N.V.Lazareva, S.E.Evstifeeva
Methodological aspects of the Register of cardiovascular diseases

Original articles

10 A.A.Ansheles, D.N.Sbulgin, V.V.Solomyany, V.B.Sergienko
Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients

17 A.Yu.Kantorova, E.V.Merkulov, V.V.Lopukhova, V.M.Mironov, A.N.Samko, Yu.A.Karpov
Long-term outcomes in bifurcation percutaneous coronary interventions of unprotected left main coronary artery in patients with stable ischemic heart disease

21 A.E.Imaeva, Z.A.Gabbasov, S.G.Kozlov, O.S.Saburova, V.V.Kukbarcbuk, K.A.Zykov, V.P.Masenko, E.I.Kaznacheeva
Serum level of eosinophil cationic protein after implantation of drug-eluting stents

24 V.S.Zhdanov, I.P.Drobkova, V.G.Tsyplenkova, S.P.Veselova, P.V.Cbumacbenko, I.E.Galakbov
Specific features and some mechanisms underlying the development of unstable coronary atherosclerotic plaques in IHD

29 Yu.A.Pelogeikina, L.I.Serebryakova, I.M.Studneva, D.N.Kkbatrri, O.V.Tskitisvili, A.A.Azmuko, M.V.Sidorova, M.E.Palkeyeva, Zh.D.Bespalova, O.I.Pisarenko
Effect of C-terminal fragment of adipokine apelin on experimental cardiac ischemic and reperfusion damage

35 V.L.Lakomkin, V.I.Kapelko
Effect of prolonged administration of mitochondrial antioxidant SkQ1 on the contractile function of the isolated heart

41 E.M.Kumskova, O.A.Antonova, S.A.Balashov, A.K.Tikhaze, A.M.Melkumyants, V.Z.Lankin
Influence of natural dicarbonyls on the structural-functional properties of low density lipoproteins and endotelioocytes

48 S.N.Pavlichenko, E.V.Arzamastsev, N.E.Arzamastseva, E.V.Kudryavtseva
Particular pharmacological action and toxicity of β -blockers in experimental streptozotocin induced diabetes

Lecture

53 S.N.Tereshchenko
Why does the issue of the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction remain urgent today?

Review

57 F.T.Ageev, I.V.Barinova, E.M.Seredenina, Ia.A.Orlova, A.E.Kuzmina
Mechanisms of arterial calcification

64 Ya.P.Dovgalevsky, N.V.Furman, O.S.Bogomolova, A.V.Panina
Current reperfusion techniques for acute ST-segment elevation myocardial infarction: advantages and disadvantages, choice problem

69 M.M.Elkanova, V.V.Lopukhova, M.A.Saidova, Yu.A.Karpov
Diagnosis of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention

74 V.N.Titov
An association between pathogenesis of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver. Impaired metabolism of fatty acids and triglycerides

82 Anniversaries of the scientists of the Russian Cardiology Research-and-Production Complex

В.И.Гриднев¹, Е.В.Ощепкова², А.Р.Киселев¹, О.М.Посненкова¹, Ю.В.Попова¹,
В.А.Шварц¹, Н.В.Лазарева², С.Е.Евстифеева²

Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний

¹ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава РФ;

²Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Аннотация

Рассмотрены ключевые методологические аспекты создания Регистров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Изложены основные подходы к функциональному моделированию структуры Регистров на примере методологии IDEF0 с определением необходимых наборов первичных медицинских данных. Обсуждаются проблемы стандартизации первичных медицинских данных для унификации оценок, получаемых Регистрами ССЗ.

Ключевые слова: Регистры сердечно-сосудистых заболеваний, функциональное моделирование, IDEF0, медицинские данные, стандартизация.

Methodological aspects of the Register of cardiovascular diseases

V.I.Gridnev, E.V.Oschepkova, A.R.Kiselev, O.M.Posnenkova, Yu.V.Popova,

V.A.Shvartz, N.V.Lazareva, S.E.Evstifeeva

Annotation

In this article discussed key methodological aspects of the Registers of cardiovascular disease (CVD). Discussed the basic approaches to modeling functional data structures of Registers, for example IDEF0 methodology, followed by the definition of essential primary health care data sets. The problems of standardization of medical records for unification of CVD Registers are shown.

Key words: Registers of cardiovascular disease, functional modeling, IDEF0, medical records, standardization.

Сведения об авторах

Гриднев Владимир Иванович – д-р мед. наук, рук. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Ощепкова Елена Владимировна – проф., д-р мед. наук, рук. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Киселев Антон Робертович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ. E-mail: antonkis@list.ru

Посненкова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Попова Юлия Викторовна – аспирант Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Шварц Владимир Александрович – мл. науч. сотр. ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Лазарева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Евстифеева Светлана Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Регистры больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представляют собой комплексную базу формализованных данных клинической, административной и иной информации, необходимой для оценки качества процесса оказания медицинской помощи (МП), достижения конечных целей лечения, профилактики заболеваний и экономической эффективности МП. На современном этапе в ряде стран Регистры являются одним из основных инструментов оценки качества и организации МП больным, и их результаты находят широкое применение в клинической практике, медицинской науке, организации и управлении здравоохранением [1–3].

В настоящее время многие медицинские учреждения активно используют разные локальные клинические информационные системы, основанные на частично структурированных клини-

ческих базах данных. Однако сфера использования подобных систем ограничена лишь процедурой оформления медицинской документации, и они малопригодны для выполнения научных и управленческих функций из-за проблем с формализацией и экспортом данных [4].

При ведении Регистров ССЗ могут решаться следующие задачи:

1) сбор и хранение данных о процессах диагностики и лечения пациентов с определенных методологических позиций, например клинических рекомендаций [5];

2) разработка отчетных форм по оказанию и координации МП на уровне учреждения и отдельного пациента (например, для принятия врачебных решений, предоставления информации пациенту, напоминаний и уведомлений пациентам, составления списка пациентов для динамического наблюдения за ними и др.) [5];

3) внедрение технологии клинического аудита МП на амбулаторном и стационарном этапах [5];

4) подготовка доказательных предложений по совершенствованию МП населению, повышению ее качества и упорядочению отчетной документации [6]. При этом возможно управление популяционными рисками и анализ их тенденций, поскольку качество МП является сложным понятием [7], включающим в себя систему критериев, позволяющих определять структуру, безопасность, целесообразность, доказательность и своевременность МП;

5) информационная поддержка выполнения эпидемиологических научных исследований [6, 8], что значительно повышает их научную значимость и эффективность [9].

В ряде случаев Регистры ССЗ могут быть использованы для проведения экспертизы научных гипотез, однако данная область применения востребована только для тех научных проблем, которые не могут быть решены в рамках классических рандомизированных исследований [10, 11].

Регистры ССЗ являются не просто механизмом сбора данных и оценки их качества, но также служат инструментом совершенствования процесса МП пациентам [12–14]. Особый интерес представляют Регистры, функциональный дизайн которых предполагает возможность формирования внутреннего аналитического цикла (например, за счет интеграции выходной и входной документации Регистра в процесс оказания МП и управления ею) и его использование, в конечном итоге для улучшения качества МП [15]. Для повышения эффективности МП с помощью Регистров ССЗ можно [16–20]:

1) автоматизировать передачу клинических данных (результаты исследований, конечные точки МП и др.) от пациента к врачу;

2) обеспечивать врача информацией о пациентах, не получивших МП, соответствующую клиническим рекомендациям и стандартам;

3) разрабатывать формы оперативных отчетов, содержащих информацию о текущем состоянии МП пациенту;

4) организовывать системы напоминаний пациентам;

5) выявлять пациентов с высоким риском осложнений.

При этом необходимо учитывать, что калькуляторы рисков важно применять с осторожностью при оценке индивидуального персонального риска у пациента, поскольку прогностические модели имеют в основном иллюстративное значение, являясь лишь ориентировочным руководством для врача к принятию решений [21].

Установлено, что организация системы обратной связи для взаимодействия между пациентом и врачом способствует повышению приверженности пациентов лечению и его эффективности [22, 23], а при интеграции такой системы с Регистром ССЗ значительно повышается эффективность работы не только медицинских учреждений, но и руководителей органов здравоохранения [17].

Недооценка значения Регистров в повышении качества МП пациентам с хроническими заболеваниями, отсутствие их активной интеграции с клинической медициной наблюдаются даже в экономически развитых странах, например в США [16], где только 56% пациентов с хрониче-

скими заболеваниями получают рекомендуемую качественную МП [24].

В российском здравоохранении пока накоплено мало опыта по разработке и эксплуатации Регистров ССЗ. Данная статья посвящена обсуждению ключевых методологических аспектов проектирования Регистров ССЗ.

Проблемно-ориентированный подход к проектированию функциональной структуры Регистров ССЗ

Первичным этапом в создании Регистров ССЗ является необходимость четкого определения ряда ключевых аспектов:

1) цели и задачи, для решения которых будет использоваться Регистр в конкретной популяции (группе) пациентов; например, применительно к артериальной гипертензии (АГ) цель может быть сформулирована следующим образом: «Повышение качества амбулаторной МП больным АГ на основе выполнения российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике АГ»;

2) точка зрения на функциональный уровень участников процесса МП, деятельность которых попадает в зону контроля Регистра. Например, можно рассматривать оценку элементов МП, осуществляемых в регионах при участии региональных организаторов здравоохранения, администраторов учреждений, врачей, среднего и младшего медицинского персонала. Определение «широты» взгляда на проблему важно для проработки глубины детализации оцениваемых медицинских процессов;

3) обобщающая функция(и), выполнение которой(ых) необходимо для достижения поставленных целей и задач. Например, применительно к АГ одна из функций может быть сформулирована следующим образом: «Оценить степень несоответствия мероприятий амбулаторной помощи больным АГ клиническим рекомендациям». Для решения поставленных задач могут быть использованы независимые обобщающие функции;

4) объект(ы) анализа в зависимости от особенностей обобщающей функции. Входным объектом могут быть клинические данные пациентов с теми или иными особенностями заболевания, этапы МП, медицинская документация и др.;

5) элемент(ы) управления функцией. Управляющими элементами могут быть клинические рекомендации, стандарты МП, нормативно-методическая документация, которые являются определяющими для оценки выполнения функции и условий ее выполнения. Количество используемых управляющих элементов может быть произвольным и должно соответствовать поставленным целям (задачам);

6) механизмы, с помощью которых будут реализованы функции (персонал, пациенты, а также материальные и организационные ресурсы, включая оборудование, программное обеспечение и др.);

7) результат(ы) реализации функции (показатели, отчетные документы, текущая медицинская документация, исходы и др.).

Следующий этап, после определения ключевых аспектов, – разработка общей функциональной схемы Регистра ССЗ. В качестве методологической основы используются разные технологии

функционального моделирования, такие как SADT (Structured Analysis and Design Technique), UML (Unified Modeling Language), DFD (Data Flow Diagrams) и др. По нашему мнению, для врачей функциональное проектирование Регистров хронических заболеваний более понятно и обоснованно проводить с использованием методологии IDEF0 на базе технологии SADT [25], отличительная особенность которой – акцент на соподчиненность объектов. IDEF0-модель дает полное, точное и адекватное врачу описание системы и логические отношения между функциями.

В формате методологии IDEF0 базовая структура реализации обобщающей функции, с помощью которой достигается поставленная цель, может быть наглядно представлена в виде схемы (рис. 1). Применительно к конкретной задаче количество всех структурных элементов данной схемы может быть произвольным, что определяется потребной детализацией решения задачи, за исключением центрального блока с названием обобщающей функции. На следующих этапах функционального моделирования Регистра определяются вложенные (дочерние) функции разного уровня со всеми их атрибутами и взаимоотношениями между собой (рис. 2), аналогично схеме IDEF0, обобщающей функции. Основные принципы IDEF0-моделирования подробно изложены в соответствующих руководствах [25, 26].

Оптимально, когда разработанная функциональная модель IDEF0 создаваемого Регистра проходит проверку корректности потоков работ на основе построения имитационных моделей с использованием сетей Петри. При этом выявляются возможные неточности в созданной функциональной модели Регистра с последующим их исправлением.

Таким образом, функциональная структура Регистра составляет из разделения поставленной цели и задач на множество соподчиненных функций с определенными входными элементами. Указанный подход характеризует логику анализа объекта исследования в рамках поставленной задачи, решаемой с помощью формализованного подхода. Критерием прекращения разделения функции является принятая исходно точка зрения, лимитирующая детализацию взгляда на решаемую проблему. Следует отметить, что при описании функциональной модели Регистра необходимо использовать общепринятую медицинскую терминологию, понятную медицинскому сообществу. Основанный на функциональном IDEF0-моделировании подход к разработке Регистра в последующем облегчает создание методических рекомендаций по работе с информационной системой, комплектование первичных элементов базы данных Регистра, должностных инструкций участников Регистра, входной и выходной документации.

Определение первичных элементов баз данных Регистров ССЗ

Одним из результатов разработки функциональной модели Регистра ССЗ является набор первичных элементов базы данных. Структура первичных элементов баз данных Регистров ССЗ определяется на основе описания процессов диагностики, профилактики и лечения заболеваний. Основа проектирования баз данных – формализация медицинской информации в соответ-



ствии с аналитическими задачами, которые в последующем предполагается решать в рамках Регистра. Процедура формализации является необходимой для обеспечения валидности медицинской информации, вносимой в базу данных Регистра. Особенно это касается клинической информации, получаемой из жалоб пациента и анамнеза заболевания. Процедура регистрации медицинской информации в первичной документации врачом уже содержит определенную долю ошибок из-за неполного ее отражения или некорректной интерпретации [27]. Последующий перенос данных в базу Регистра также сопряжен с определенной долей ошибок разного характера. Для минимизации ошибок в практике широко распространен ввод данных с помощью формальных шаблонов.

За рубежом распространение получила система формализации медицинских данных (МД) с помощью кодирования (стандарты HL7), которая используется в протоколах обмена информацией для идентификации клинических элементов низкого семантического уровня (по аналогии со справочниками), но эта система не дает возможности адекватно определять контекстное содержание клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний. Обмен МД (экспорт и импорт) в системе формальных кодов по аналогии со стандартом HL7 невозможно организовать на естественном языке клинических понятий и суждений, поскольку подобные стандарты изначально ориентированы только на цели учета и идентификации исследований, услуг.

Более высокий уровень формализации предполагает дополнительную фиксацию некоторого множества однозначно трактуемых отношений между понятиями, например, отношения типа «или», «и», «элемент из списка» и другие, которые позволяют конструировать потенциально объективные суждения, основанные на доказательных фактах.

При проектировании медицинских информационных систем, в том числе Регистров ССЗ, су-

Рис. 3. Структурирование первичных элементов базы данных регистра по принципу их логической принадлежности к номенклатурным категориям в общем виде (а) и на примере одного элемента регистра АГ (б).

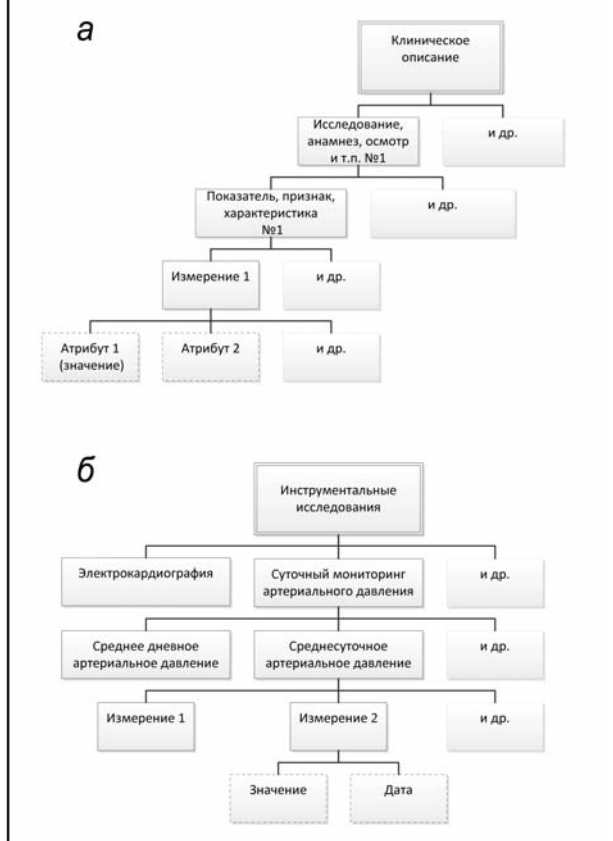
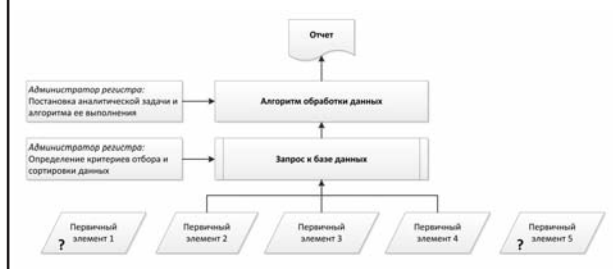


Рис. 4. Общая схема аналитического запроса к базе данных Регистра.



существует проблема поиска оптимального соотношения между трудоемкостью непосредственного ввода данных в систему, вероятностью возникновения при этом разного рода ошибок и размерами базы данных, определяющими полноту описания клинической ситуации.

Объем первичных данных Регистра хронических заболеваний может определяться следующими конкурирующими принципами: 1) полнота описания клинического статуса; 2) минимизация объема данных, необходимых для реализации поставленных перед Регистром аналитических задач.

Реализация первого принципа более понятна клиницисту, так как заключается в структуризации набора первичных элементов по их иерархической принадлежности к различным номенклатурным категориям (анамнез, физические данные, лабораторные обследования, инструментальные обследования, лечение и др.) и определении их атрибутов (дата, время и др.). На рис. 3 (а, б) представ-

лена общая схема подобных иерархических взаимосвязей (см. рис. 3, а) и частный пример (см. рис. 3, б). Определение иерархии первичных данных необходимо для разработки удобно структурированных экранных форм, которые будут использоваться для внесения данных в базу Регистра.

Реализация принципа минимизации объема первичных элементов требует иного подхода. Для этого необходимо иметь точное аналитическое описание задач (например, на основе методологии функционального моделирования IDEF0), которые планируется решать с помощью Регистра. Перечень первичных данных можно ограничить необходимыми элементами для реализации запросов к базе данных в рамках аналитических задач Регистра. На рис. 4 представлена общая схема подобного запроса. Очевидно, что удаление элементов базы данных, отмеченных на рисунке знаком «?», не отразится на качестве выполнения поставленной задачи.

Особое внимание необходимо уделять первичным элементам-кандидатам, относящимся к следующим функциональным категориям: 1) демографические данные; 2) оценка рисков; 3) оценка эффективности; 4) описание процедур и процессов; 5) анализ исходов, результатов помощи и динамического наблюдения. Полнота данных этих категорий имеет принципиальное значение для анализа качества МП как процесса, что является одной из главных задач Регистра.

Сбор данных для Регистра может осуществляться в рамках:

- 1) клинических исследований – Регистр должен быть интегрирован с протоколом исследования, а также обеспечивать возможность экспорта данных в унифицированном формате для их анализа;
- 2) рутинной МП – оптимальной интеграции Регистра (в плане экспорта/импорта данных) с клиническими базами данных, аптечными и административными базами данных и другими информационными системами, используемыми в практической медицине;
- 3) клинического аудита МП по оценке эффективности ее организации, что требует специализации базы данных для анализа компонентов МП и ее медико-экономической эффективности [27].

Стандартизация первичных МД

На современном этапе развития медицинской науки необходима стандартизация первичных МД для описания процесса оказания МП и ее результатов, что позволит единообразно интерпретировать результаты как разных рандомизированных и эпидемиологических исследований, так и результаты использования Регистров ССЗ [28]. Необходимо отметить, что используемые в настоящее время в России стандарты МП ориентированы прежде всего на объективизацию оплаты медицинских услуг страховыми компаниями. Упрощенность структуры МД делает их непригодными для реализации процессного подхода в оценке качества МП с использованием Регистров ССЗ.

При стандартизации первичных МД необходимо учитывать следующее [28]:

- 1) баланс между специализацией Регистра и тематической полнотой МД;
- 2) специфические элементы базы данных, обусловленные особенностями медицинского зна-

ния по конкретной нозологии (например, описание клинических особенностей при определенном статусе пациента, который возникает в определенный момент развития патологии);

3) разнообразие клинических статусов при заболевании и особенности МП при них;

4) ориентированный на пациента формат данных. Объем данных при этом варьирует от значительного множества, характерного для хронических заболеваний с учетом разнообразия их клинических проявлений у пациентов, до весьма ограниченного количества в рамках изучаемой процедуры (например, хирургическая манипуляция) или случая (например, острое состояние), оцениваемых изолированно (моновариант) или последовательно для каждого из пациентов;

5) дата и время – необходимо четко определить связь элементов МД с характеристиками времени;

6) использование лекарственных препаратов – детализация информации о медикаментозной терапии может быть разной (от уровня «назначался/не назначался» класс препаратов до уточнения конкретного торгового наименования препарата и его суточной дозы);

7) качество жизни – следует определять необходимость изучения данной области медицинского знания;

8) оценка рисков – важная задача для Регистров и требует дополнительной специализации первичных данных для использования их в калькуляторах разных моделей рисков;

9) использование материальных ресурсов, включая показатели экономической эффективности МП. Для реализации этого блока данных требуется проведение предварительного медико-экономического анализа;

10) оценка исходов МП – могут оцениваться как клинические, так и прочие варианты исходов (экономические, организационные и др.).

Для создаваемой базы данных Регистра принимается удобная для врача, оператора схема структурирования первичных элементов. В большинстве случаев все первичные МД можно разделить на следующие категории: 1) демографические показатели; 2) анамнестические показатели; 3) данные осмотра пациента; 4) лабораторные данные; 5) описание условий осмотра пациента (стационарного, амбулаторного); 6) диагностические процедуры; 7) инвазивные лечебные процедуры; 8) медикаментозное лечение (основное, сопутствующее); 9) немедикаментозное лечение; 10) рекомендации пациенту; 11) наблюдение; 12) результаты МП [28].

Разработка структуры базы данных – ответственная задача, для решения которой желательно привлечь группу врачей-экспертов по специальности.

Представляется перспективной разработка баз данных и аналитического аппарата Регистра ССЗ, содержащих в себе элементы, необходимые для оценки МП, с учетом как существующих стандартов, так и клинических рекомендаций по ССЗ. Разработка такого Регистра позволит повысить объективность получаемых оценок, ориентировать оценку качества МП на индивидуальные особенности пациента, содействуя при этом системному повышению качества МП, а не отдельных ее элементов (услуг).

Учитывая существующую в мире практику создания Регистров заболеваний в каждой стране, регионе, организации, в перспективе возникает необходимость создания протоколов унификации экспорта и импорта данных между Регистрами, что позволило бы объединять усилия для достижения общих научных и организационных целей. Решение подобной задачи в будущем потребует унификации структуры формализованных первичных данных и процедур обеспечения их качества, процедур отбора, включения и идентификации пациентов в Регистрах заболеваний. Вместе с тем разработка и внедрение медицинских информационно-аналитических систем, включая Регистры ССЗ, в государственных масштабах всегда сталкивается с рядом проблем [29].

Заключение

Таким образом, ключевыми аспектами методологии разработки Регистров ССЗ являются функциональное моделирование их структуры и стандартизация первичных МД (элементов). Несоблюдение этих условий может значительно ограничивать практическую ценность создаваемых Регистров, в первую очередь доказательность получаемых результатов.

Литература

1. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: a User's Guide. Prepared by Outcome DEClIDE Center under Contract No. HHS290200500351TO1. AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. R.Gliklich, N.Dreyer, eds. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.*
2. Pryor D, Califf R, Harrell F et al. *Clinical Databases: accomplishments and unrealised potential. Med Care 1985; 23 (5): 623–47.*
3. Black N. *Developing high quality clinical databases. The key to a new research paradigm. British Med J 1997; 315: 381–2.*
4. Kristianson KJ, Ljunggren H, Gustafsson LL. *Data extraction from a semi-structured electronic medical record system for outpatients: a model to facilitate the access and use of data for quality control and research. Health Informatics J 2009; 15: 305–19.*
5. *How registries can help performance measurement improve care. White Paper 2010. The Engelberg Center for Health Care Reform at Brookings URL: <http://www.rwjf.org/files/research/65448.pdf>*
6. Gitt AK, Bueno H, Danchin N et al. *The role of cardiac registries in evidence-based medicine. Eur Heart J 2010; 31: 525–9.*
7. *Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academies Press, 2001.*
8. Pryor D, Califf R, Harrell F et al. *Clinical Databases: accomplishments and unrealised potential. Med Care 1985; 23 (5): 623–47.*
9. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT et al. *Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. Arch Intern Med 2005; 165: 1469–77.*
10. Britton A, McKee M, Black N et al. *Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. Health Technol Assess 1998; 2 (13): 1–124.*
11. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al. *Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. Circulation 2009; 119: 3198–206.*
12. Metzger J. *Using computerized registries in chronic disease care. Oakland, Calif: California Healthcare Foundation, 2004.*
13. Hill RD. *Community care service for diabetics in the Poole area. Br Med J 1976; 1 (6018): 1137–9.*
14. Proctor SJ, Taylor PR. *A practical guide to continuous population-based data collection (PACE): a process facilitating uniformity*

- ty of care and research into practice. *Qjm Monthly J Association of Physicians* 2000; 93 (2): 67–73.
15. Ferguson TB, Peterson ED, Coombs LP et al. Use of Continuous Quality Improvement to Increase Use of Process Measures in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2003; 290: 49–56.
16. Schmittiel J, Bodenheimer T, Solomon NA et al. Brief report: the prevalence and use of chronic disease registries in physician organizations a national survey. *J Gen Intern Med* 2005; 20 (9): 855–8.
17. Stroebel RJ, Scheitel SM, Fitz JS et al. A randomized trial of three diabetes registry implementation strategies in a community internal medicine practice. *J Comm J Qual Improv* 2002; 28: 441–50.
18. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH et al. Missed appointments and poor glycemic control. *Med Care* 2004; 42: 110–5.
19. Grant RW, Hamrick HE, Sullivan CM et al. Impact of population management with direct physician feedback on care of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2275–80.
20. Harris MF, Priddin D, Ruscoe W et al. Quality of care provided by general practitioners using or not using Division-based diabetes registers. *Med J Aust* 2002; 177: 250–2.
21. Charlton BG, Taylor PR, Proctor SJ. The PACE (population-adjusted clinical epidemiology) strategy: a new approach to multi-centered clinical research. *Quarterly J Med* 1997; 90: 147–51.
22. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness – which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002; 325: 925–33.
23. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD 000259 (PubMed).
24. McGlynn EA, Asch SM, Adams J et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635–45.
25. Марка ДА, МакГоуэн К. Методология структурного анализа и проектирования. М.: МетаТехнология, 1993.
26. Integration definition for function modeling (IDEF0). Draft Federal Information Processing Standards Publication 183. 1993 December 21. URL: <http://www.idef.com/pdf/idef0.pdf>
27. Barbara AM, Loeb M, Dolovich L et al. Patient self-report and medical records: Measuring agreement for binary data. *Can Fam Physician* 2011; 57: 737–8.
28. Radford MJ, Heidenreich PA, Bailey SR et al. ACC/AHA 2007 methodology for the development of clinical data standards: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 830–7.
29. Webster PC, Kondro W. Medical data debates: big is better? Small is beautiful? *Can Med Assoc J* 2011; 183: 539–40.

А.А.Аншелес, Д.Н.Шульгин, В.В.Соломяный, В.Б.Сергиенко

Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Аннотация

Цель исследования. Сопоставить данные нагрузочных проб (НП), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда и коронаро-ангиографии (КАГ) у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включили 204 пациента с верифицированным диагнозом ИБС, всем выполняли КАГ, 140 из них выполняли НП и ЭКГ-синхронизированную ОЭКТ по протоколу «покой + нагрузка». При сопоставлении полученных данных пациентов разделили на группы: по клиническим проявлениям ИБС и по тяжести стенозирования коронарной артерии (КА).

Результаты. У 38% пациентов проба была положительной, у 35% – отрицательной, у 14% – сомнительной, у 13% – недиагностической. При положительной пробе ОЭКТ в 100% случаев выявляла преходящую ишемию миокарда, при отрицательных, сомнительных и недиагностических НП отсутствие признаков ишемии отмечается лишь у 35% пациентов. У больных со стенокардией напряжения (1-я группа), безболевого ишемией (2-я группа) и атипичной стенокардией (3-я группа) частота направления на НП составила 79,3, 49,2, 67,6%, при этом во 2-й группе частота выявления преходящей ишемии миокарда, по данным ОЭКТ, не отличалась от таковых в 1-й группе. В группах без стенозов КА, 1-, 2- и 3-сосудистым поражением КА частота направления на НП составила 50,0, 70,0, 93,8% и 52,5%, частота сомнительных и недиагностических проб – 21, 14, 25% и 47%, а частота выявления преходящей ишемии при ОЭКТ – 13,8, 90,9, 76,2% и 54,5% соответственно.

Выводы и обсуждение. Отказ от проведения НП у пациента с ИБС без явных клинических симптомов, а также недиагностические и сомнительные результаты велоэргометрии (ВЭМ) могут повлечь за собой недооценку ишемии миокарда. Отрицательная НП и отсутствие преходящей ишемии, по данным ОЭКТ, предсказывают отсутствие значимых стенозов КА, по данным КАГ, при этом ОЭКТ позволяет выявлять ИБС, не связанную со стенозами КА.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, преходящая ишемия миокарда, перфузия, жизнеспособность, ишемическая болезнь сердца, коронарография, нагрузочные пробы.

Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients

AAAnsheles, DNShulgin, VVSolomyany, VBSergienko

Annotation

Aim. Comparison of stress-test, SPECT and CAG results in patients with various IHD forms.

Material and methods. 204 patients with verified IHD and performed CAG were included. 140 (68,6%) underwent bicycle ergometer stress-test and rest-stress gated SPECT. During methodical comparison patients were divided into groups based on IHD clinical manifestations and CA stenosis severity.

Results. 38% showed positive stress-test results, 35% – negative, 14% – equivocal, 13% – nondiagnostic. When positive stress-test, SPECT revealed transient myocardial ischemia (TMI) in 100% of cases, while with other stress-test results TMI was not diagnosed only in 35%. In groups with angina pectoris (1), painless ischemia (2) and atypical angina (3) stress-test referral rates were 79,3, 49,2, 67,6%, while SPECT ischemia detection rates in group 1 and 2 were similar. In groups without CA stenoses, 1-, 2-, 3-vessel involvement, stress-test referral rates were 50,0, 70,0, 93,8% and 52,5%, rates of equivocal and nondiagnostic stress-test results – 21, 14, 25% and 47%, SPECT ischemia detection rates – 13,8, 90,9, 76,2% and 54,5% respectively.

Summary and discussion. Refusing stress-test execution in IHD patients without evident manifestations, and also equivocal and nondiagnostic stress-test results may cause myocardial ischemia underestimation. Negative stress-test results with no TMI revealed by SPECT predict normal CAG results, while SPECT enables non-stenotic IHD cases detection. Low stress-test referral rate, highest equivocal and nondiagnostic stress-test results rate in patients with 3-vessel involvement, leading to SPECT myocardial ischemia underestimation in this group, is noted.

Key words: single-photon emission computed tomography, transient myocardial ischemia, perfusion, viability, ischemic heart disease, coronarography, stress-tests.

Сведения об авторах

Аншелес Алексей Аркадьевич – канд. мед. наук, лаборант-исследователь отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: a.ansbeles@gmail.com

Шульгин Денис Николаевич – врач-радиолог отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Соломяный Виктор Вячеславович – лаборант-исследователь отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Ключевым этапом исследований состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) являются функциональные нагрузочные пробы (НП), позволяющие выявить признаки коронарной недостаточности и преходящей ишемии миокарда при изменении соотношения потребности миокарда в кислороде и возможностей по его доставке. Дисфункция миокарда у больных ИБС может быть обусловлена не только гибелью кардиомиоцитов, но и ишемией вполне жизнеспособных клеток, причины которой также могут быть разными [1]. Поэтому ответ на вопрос о наличии жизнеспособного миокарда у пациента с выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) имеет важное клиническое значение, поскольку является показанием к его реваскуляризации. В настоящее время внимание обращается на особые функциональные состояния миокарда – его гибернацию (hibernating) и оглушение (stunning) [2–4].

В качестве нагрузочного агента чаще всего используются физические нагрузки на велоэргометре или тредмилле, они являются предпочтительными у большинства пациентов, за некоторыми исключениями [5, 6]. При невозможности выполнить пробу с физической нагрузкой (ПФН) используют фармакологические пробы. Несмотря на то что в общем конечный результат любой НП одинаков – достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) или появление признаков положительной ЭКГ-пробы [7]. Некоторые исследователи даже утверждают, что и результативность разных проб в принципе одинакова [8]. Все же существует множество особенностей в выборе той или иной пробы, а целесообразность проведения НП, выбор ее типа и протокола зависят от конкретной клинической ситуации и требующих решения задач [5, 6]. Для пол-

ноценного анализа состояния миокарда у больных ИБС требуются методы достоверной легкой и воспроизводимой оценки всех его параметров: перфузии, сократимости, метаболизма как в покое, так и после НП. В настоящее время, помимо ЭКГ, регистрацию состояния миокарда после НП проводят с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ являются важнейшими методами комплексного исследования сердца для диагностических, мониторинговых и прогностических целей. Они предоставляют ценные и достоверные сведения об анатомии и морфологии основных структур сердца, локальной и глобальной сократимости миокарда, являются рутинным и высокоценным методом стратификации риска у больных ИБС [9, 10].

Появляются работы о проведении МСКТ с фармакологическими пробами и попытками выявления «перфузионных» нарушений миокарда в покое и после нагрузки по изменениям рентгеновской плотности миокарда по ходу прохождения контрастного препарата [11–15]. Заслуживают внимания работы о внедрении протокола исследования пациента «покой + нагрузка за 20 мин» с аденозином [16, 17]. Однако основной ценностью МСКТ остается оценка проходимости коронарных артерий (КА). При этом известно, что наличие стеноза КА более 50% не всегда определяет наличие ишемии миокарда даже при НП, поскольку остаточного коронарного кровотока и резерва может вполне хватать для обеспечения его нормальной перфузии [18, 19].

В попытках оценки структурного состояния и микроциркуляции миокарда в условиях НП (чаще всего используют добутамин, дипиридамо-

аденозин) определенных успехов достигло применение МРТ [20, 21]. По некоторым данным, чувствительность и специфичность МРТ с добутамином в выявлении стенозов КА более 50% составляет 91 и 81% [22, 23], жизнеспособного миокарда – 81 и 95% [24], по другим данным – 83 и 86% [22]. В последние годы появляются работы, предлагающие МР-модели преходящей ишемии – появление темных зон в миокарде при НП, наличие которых не было выявлено в покое [25]. Есть отдельные сообщения, что стресс-МРТ превосходит ОЭКТ в выявлении преходящей ишемии миокарда у пациентов с доказанным трехсосудистым поражением, однако, учитывая особенности фармакокинетики контрастных препаратов и радиофармпрепаратов (РФП), данное заключение является весьма спорным [26]. Дело в том, что контрастные препараты для МСКТ и МРТ, в отличие от РФП для ОЭКТ, не проникают в кардиомиоциты [27], а индуцированные нагрузкой нарушения перфузии миокарда оцениваются тремя описанными методами опосредованно – через нарушения локальной или глобальной сократимости, что, согласно теории ишемического каскада, является более поздним маркером ишемии, чем нарушения перфузии, выявляемые при сцинтиграфии миокарда [28]. В итоге существенным ограничением этих методов оказывается тот факт, что они позволяют достоверно выявлять лишь рубцовые поражения [29].

Отечественные и зарубежные исследователи на протяжении трех десятилетий изучали роль радиодиагностических методов – ОЭКТ, синхронизированной с ЭКГ (С-ОЭКТ) и ПЭТ, – в многосторонней оценке состояния миокарда в диагностике и прогнозе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [30–32]. Методы ядерной кардиологии позволяют выявлять ранние нарушения метаболизма, перфузии, жизнеспособности, функции, рецепторных изменений миокарда у пациентов не только с выраженными клиническими проявлениями ИБС, но и при отсутствии таковых, а также при неизмененных КА [33–39]. Оценка перфузии миокарда при ОЭКТ дает достоверную прогностическую информацию о коронарных осложнениях у больных ИБС всех групп риска [8, 40–42], причем значительная часть этой информации может быть получена только при НП [43]. Показано, что летальность пациентов с ИБС растет пропорционально площади зоны преходящей ишемии, достигая 6,5% в год при значениях более 20% от площади ЛЖ [40]. Более того, наличие перифокальной ишемии (вокруг зоны рубца после перенесенного инфаркта миокарда – ИМ) связано с более высоким риском сердечной смерти, чем наличие зон ишемии, не связанных с рубцом [44]. Одной из основных диагностических задач нагрузочной ОЭКТ является стратификация групп риска по наличию и выраженности ишемии, индуцированной нагрузкой, ее локализации, преходящей дилатации, дисфункции ЛЖ, снижению фракции выброса (ФВ).

Имеются работы, посвященные сопоставлению преходящих дефектов перфузии и стенозов КА по данным КАГ или КТ-ангиографии (КТА). По некоторым данным, чувствительность и специфичность МРТ в выявлении стенозов КА более 50% составляют 88–93% и 75–90% [27], по другим данным – 87 и 73% [8], при этом эффективность фи-

Группы больных	Абс. (n=204)	%
Стенокардия напряжения (группа 1)	111	54
Безболевая ишемия (группа 2)	59	29
Атипичная стенокардия (группа 3)	34	17

зической и фармакологической НП считалась одинаковой, что, на наш взгляд, сомнительно. Другие авторы предполагали, что ОЭКТ и КАГ предоставляют дополняющую друг друга информацию, поэтому изучали лишь корреляцию двух «событий». Ими было показано, что лишь около 50% «гемодинамически значимых стенозов» вызывают преходящую ишемию миокарда или нарушения сократимости после НП [45–48], что представляется нам более правдоподобным.

При использовании НП распределение ^{99m}Tc-МИБИ в миокарде отображает перфузию в момент инъекции, что делает возможным оценку состояния миокарда непосредственно на пике НП. Важнейшим моментом, отличающим РФП от контрастных препаратов для МСКТ и МРТ, является практически полное отсутствие побочных эффектов от их введения и крайне низкая лучевая нагрузка [49]. Кроме того, преимуществом ОЭКТ по протоколу «покой + нагрузка» является простота ее выполнения.

Цель нашего исследования – сопоставление данных ОЭКТ, результатов НП и данных КАГ у пациентов с разными формами ИБС.

Материалы и методы

В исследование включили 204 пациента (161 мужчину и 43 женщины) в возрасте от 30 до 75 лет, с клинически и диагностически верифицированным диагнозом ИБС (см. таблицу). У 140 (68,6%) из них была выполнена НП по клиническим показаниям.

Критериями невключения в исследование являлись гемодинамически значимые пороки сердца, имплантация электрокардиостимулятора, блокада левой ножки пучка Гиса, острый коронарный синдром, методические противопоказания. Средний возраст больных составил 56,4±11,8 года, трудоспособного возраста (менее 60 лет) были 53,5% пациентов. ИМ в анамнезе перенесли 56% больных. Из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет выявлен у 14% пациентов, артериальная гипертония – у 69%, хроническая почечная недостаточность – у 5%, дислипотеинемия – у 39% пациентов. Курили 36% пациентов, 16% перенесли транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) с имплантацией стентов, 6% – аортокоронарное шунтирование. Лишь у 21% пациентов была нормальная масса тела, у 47% – избыточная, у 24% – ожирение 1-й степени, у 8% – ожирение 2-й степени.

Велоэргометрическую НП проводили без предварительного приема антиангинальных препаратов по стандартной методике ступенеобразно непрерывно возрастающих нагрузок. Пробу прекращали при появлении принятых в РКНПК клинических или ЭКГ-показаний к ее завершению либо при достижении для определенного возраста субмаксимальной ЧСС.

Стандартный протокол С-ОЭКТ включал два этапа: исследования в покое и после НП, которые,

Рис. 1. Частота выявления переходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ: в целом и в зависимости от результатов НП.

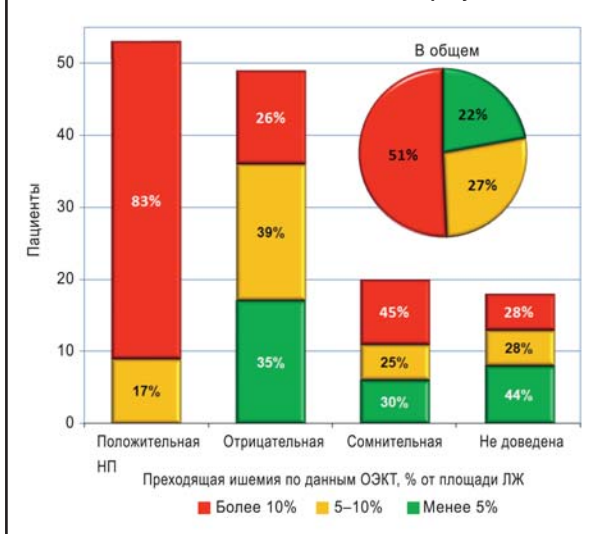


Рис. 3. Сопоставление частоты выявления переходящей ишемии по данным ОЭКТ, частоты выполнения НП и распределений их результатов в группах пациентов ИБС с различной тяжестью поражения КА.

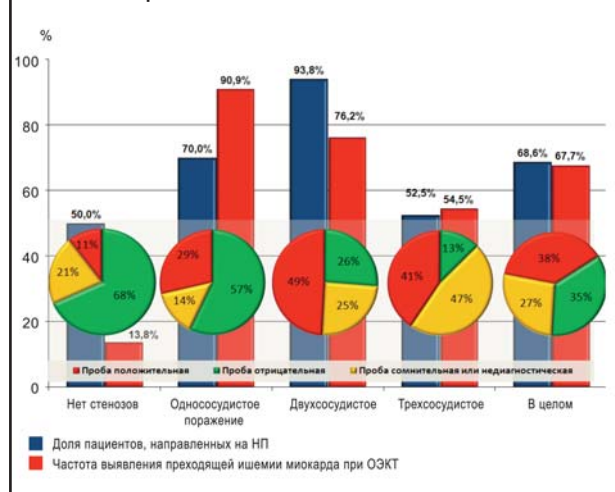


Рис. 2. Сопоставление частоты выявления переходящей ишемии по данным ОЭКТ при разных результатах НП, частоты их выполнения и распределений их результатов в группах больных с разными симптомами ИБС.

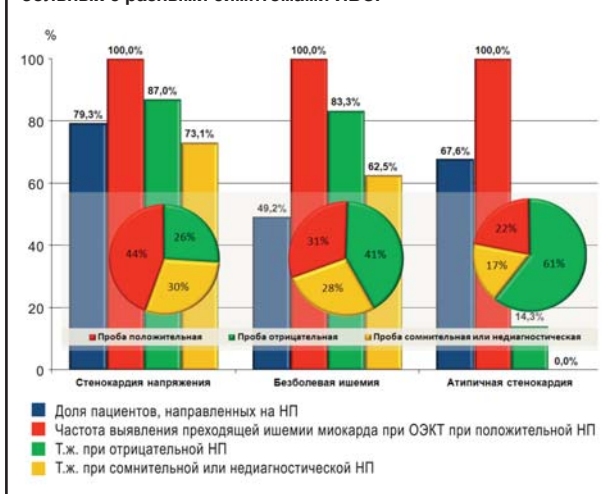
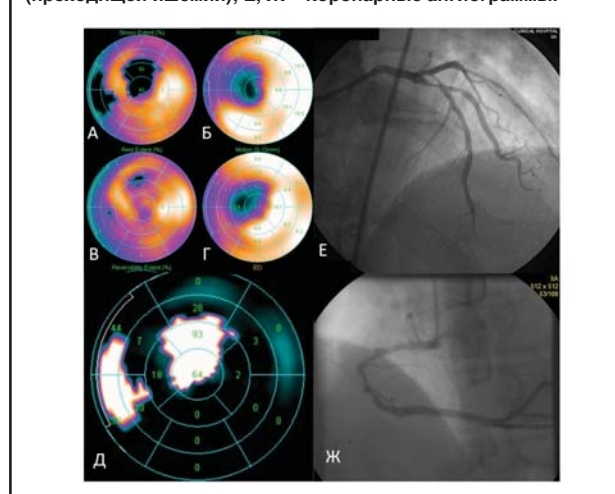


Рис. 4. Данные ОЭКТ и КАГ пациента Р. А, Б – полярные карты ОЭКТ, перфузия и сократимость ЛЖ после нагрузки; В, Г – т.ж. в покое; Д – карта обратимых дефектов перфузии (переходящей ишемии); Е, Ж – коронарные ангиограммы.



как правило, проводили по 2-дневному протоколу. В покое пациенту внутривенно вводили ^{99m}Tc -МИБИ в дозе 10 мКи (370 МБк), визуализация на томографе – через 45–60 мин после введения. На другой день РФП в той же дозе вводили на пике нагрузки при появлении критериев ишемии, при достижении возрастного субмаксимума ЧСС или в момент досрочного прекращения пробы. С-ОЭКТ проводили через 40–50 мин после введения РФП, поглощенная доза не превышала 8–10 мЗв. При реконструкции обработки проекций получали данные о перфузии и сократимости миокарда в покое и после НП, разностные изображения с визуализацией переходящей ишемии миокарда в виде томограмм или полярных карт. Для количественной оценки перфузии использовали следующие параметры: локализация повреждения миокарда ЛЖ – по стандартной 17-сегментной схеме, глубина – по 5-бальной системе от 0 до 4, распространенность – в процентах от площади ЛЖ, топографическое соответствие переходящей ишемии к бассейнам КА – по M.Cerqueira и соавт. (2002 г.) [50]. Индуцибельная ишемия (переходящий дефект перфузии) счи-

талась незначительной при площади 0–5%, начальной при площади 5–10% от площади ЛЖ, достоверной при площади более 10% [40], интегральные показатели тяжести поражения миокарда – SRS (в покое), SSS (после нагрузки), SDS (разность между SSS и SDS) [51].

КАГ проводилась по стандартной методике Judkins трансфеморальным или трансрадиальным доступом, изображение ЛКА регистрировали не менее чем в пяти, ПКА – в трех разных проекциях. Критерием включения пациента в определенную группу по количеству вовлеченных сосудов являлось наличие стенозов КА более 50%.

Результаты

Из 140 пациентов, выполнивших НП, при сопоставлении исследований ОЭКТ в покое и после НП у 40 (28,6%) пациентов не было выявлено достоверных данных за стойкое нарушение перфузии миокарда (SRS<3). Из 77 (55,0%) пациентов с ПИКС в анамнезе у 73 (94,8%) визуализировался стабильный дефект перфузии в зоне, соответствующей данным ЭКГ. У 4 (5,2%) из 77 пациентов достоверных стабильных дефектов перфузии в зоне ранее

зафиксированных документально ПИКС не выявлено. У 23 (16,4%) также визуализировались дефекты перфузии (SRS=3–5), которые трактовались как перенесенный недиагностированный ИМ или как фиброзное изменение миокарда.

Из 140 выполненных НП на ВЭМ у 53 (38%) пациентов проба была трактована как положительная, у 49 (35%) – как отрицательная, у 20 (14%) – как сомнительная. У 18 (13%) пациентов НП была недиагностичной (не доведена до диагностических критериев по причине усталости или подъема артериального давления).

При сопоставлении ОЭКТ в покое и после НП перфузия миокарда ухудшалась (выявлялась преходящая ишемия миокарда площадью более или равной 10% от площади ЛЖ, SDS \geq 5) у 71 (51%) пациентов, причем у 17 (24%) из них площадь ишемии превышала 20% (SDS \geq 8). У 38 (27%) пациентов визуализировалась пограничная (начальная) ишемия – 5–10%, SDS=2–4. У 31 (22%) пациентов перфузия после НП оставалась неизменной или улучшалась (площадь ишемии 0–5%, SDS=0–2), что описывалось как отсутствие данных за преходящую ишемию. На рис. 1 приведены графики частоты выявления преходящей ишемии, по данным ОЭКТ: в целом и в зависимости от результатов НП.

Обращает на себя внимание, что при наличии положительной пробы стресс-ЭКГ при ОЭКТ у больных ИБС в 100% случаев выявляется преходящая ишемия миокарда, в то время как при отрицательной пробе стресс-ЭКГ отсутствие признаков ишемии отмечается лишь в 35% случаев.

Преходящая ишемия, диагностируемая по данным ОЭКТ, имела разную природу. У 70 (64%) из 109 пациентов с признаками преходящей ишемии она была перифокальной, т.е. вокруг уже имеющегося рубца или зоны фиброза, у 10 (9%) пациентов с фиброзными изменениями миокарда ишемия возникала в другой зоне. У 10 (9%) пациентов ишемия возникала на фоне нормальной перфузии в покое (новая ишемия), у 19 (18%) имелись как перифокальные, так и новые зоны ишемии.

Сформированные группы по симптомам ИБС различались между собой как по частоте проведения НП, так и по их результатам и частоте выявления преходящей ишемии, по данным ОЭКТ (рис. 2, 3).

Мы ожидаемо получили высокую частоту положительных НП в 1-й группе (стенокардии напряжения) и высокую частоту выявления преходящей ишемии при любых ее результатах. Во 2-й группе (безболевого ишемии) пациентов реже направляли на НП, при этом распределение частот выявления преходящей ишемии миокарда у этих пациентов было близким к значениям в 1-й группе. Таким образом, отказ от проведения НП у пациента с ИБС без явных клинических симптомов может повлечь за собой недооценку выраженности ишемии миокарда.

Во всех 3 группах пациентов был отмечен высокий процент сомнительных и недиагностичных результатов проб, однако даже при таких результатах преходящую ишемию миокарда выявляли довольно часто. Мы предполагаем, что данные ОЭКТ у пациентов с недиагностичными и сомнительными результатами ВЭМ могут недооценивать степень ишемии миокарда.

У пациентов 3-й группы НП проводили чаще, чем во 2-й группе, но преходящая ишемия мио-

карда у них выявлялась лишь при положительной НП. Остальные пациенты (без выявленной ишемии), описывавшие такие симптомы, как нехватка воздуха, дискомфорт за грудиной, сердцебиение, одышка при нагрузке (чаще это были женщины), как правило, достигали критериев отрицательной пробы. Таким образом, сочетание НП и ОЭКТ у пациентов с атипичной стенокардией оказывается полезным в установлении ее причины.

Похожая картина была получена при разбивке этой же выборки пациентов на группы по числу пораженных сосудов. Как правило, отрицательная НП и отсутствие преходящей ишемии по данным ОЭКТ предсказывали, что по данным КАГ будут выявлены интактные КА, однако в этом случае ОЭКТ позволяла выявлять случаи ИБС, не связанные со стенозами КА. Ожидаемым результатом явилась невысокая частота направления на НП пациентов с трехсосудистым поражением, поскольку в этой группе был выявлен максимальный процент недиагностичных проб, и, как следствие, недооценка преходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ.

Как известно, ЭхоКГ-критерием преходящей ишемии миокарда является появление нарушенной сократимости на высоте нагрузки с возможным снижением ФВ. Важным требованием правильной трактовки НП является немедленное измерение требуемых параметров. Задержка даже в несколько минут способна привести к недооценке тяжести поражения, так как даже за это время возможно восстановление сократительной функции миокарда. ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ выполняют через 30–45 мин после окончания нагрузки, поэтому измеряемая в этот момент сократимость не является истинно нагрузочной. Тем не менее мы проанализировали возможные закономерности изменения сократимости миокарда у больных ИБС, проявляющиеся после НП.

У 32% пациентов ФВ после нагрузки снижалась более чем на 3% ($\Delta\text{ФВ}<-3$), у 53% – оставалась практически неизменной (снижение не более чем на 3%, т.е. $-3<\Delta\text{ФВ}<3$), у 15% – повышалась более чем на 3% ($\Delta\text{ФВ}>3$). Первый и второй случаи трактовались как отсутствие адекватного прироста ФВ после нагрузки. Мы предположили, что снижение ФВ после нагрузки связано со степенью преходящей ишемии. Однако, несмотря на наличие тенденции – более тяжелая ишемия приводит к более выраженному снижению ФВ после нагрузки – между двумя параметрами (SDS и $\Delta\text{ФВ}$) наблюдалась лишь слабая корреляционная зависимость ($r=-0,17$; $p=0,16$). Такая же зависимость была выявлена между тяжестью ишемии и повышением ЧСС при исследовании С-ОЭКТ после нагрузки ($r=0,26$; $p=0,18$). Не выявлено никакой связи между степенью ишемической дилатации (СИД) и снижением ФВ ($r=-0,04$; $p=0,45$). У 55% пациентов СИД была 1 и менее, у 45% – более 1, из них у 33% – больше описанного в литературе порогового значения 1,14. Однако в последней группе не выявлено значимого усугубления падения ФВ после нагрузки по сравнению с двумя первыми. Но выявлена слабая корреляция между выраженностью СИД и объемом преходящей ишемии (SDS, $r=0,14$; $p=0,24$), при этом с общей суммой баллов при нагрузке (SSS) корреляция не выявлено ($r=-0,02$; $p=0,47$), т.е. СИД в некоторой степени зависит от выраженности ишемии, но не зависит

от общего объема поражения миокарда. Несмотря на то что изменение параметров SDS, СИД и ФВ после НП не является диагностически значимым, сохранение их ухудшения даже на 30–45 мин можно объяснить ишемическим стазом, притока – детренированностью или наличием гипертрофии ЛЖ, а также другими причинами восстановительной ригидности миокарда.

Параметры площади и глубины стабильных и преходящих поражений миокарда, по данным ОЭКТ, являются важными диагностическими параметрами структурного состояния миокарда. Возможность визуализации при ОЭКТ одновременно перфузии и сократимости позволяет отмечать совпадения или, что важнее, несовпадения зон нарушения перфузии и зон нарушения сократимости (нормальная сократимость зон с небольшим ПИКС, или наоборот, нарушение сократимости в зонах с нормальной перфузией при оглушении или гибернации).

На представленном ниже примере показана значимость ОЭКТ в определении показаний к проведению КАГ: у пациента с нормальными показателями сократительной функции по данным ЭхоКГ, отсутствием ишемии миокарда по данным инструментальных исследований (в частности, отрицательной НП с высокой толерантностью к физической нагрузке), при ОЭКТ выявляется ишемия миокарда в бассейнах двух КА (передней нисходящей артерии и правой КА), подтвержденная впоследствии при КАГ (рис. 4).

Обсуждение

По нашим данным, проведение ОЭКТ по протоколу «покой + нагрузка» является простым и информативным методом оценки жизнеспособности миокарда у больных с разными формами ИБС. Данный протокол ОЭКТ целесообразно выполнять в случае верификации диагноза ИБС тем больным, у которых результаты клинического обследования и НП сомнительны, а также при решении вопроса о проведении эндоваскулярного лечения для определения объема вмешательства в случаях многососудистого поражения. Проведение ОЭКТ позволяет повысить диагностическую ценность НП, а также обеспечивает возможность проведения динамического наблюдения. В то же время отказ от проведения НП у пациента с ИБС без явных клинических симптомов может влечь за собой недооценку степени ишемии миокарда, а недиагностичные и сомнительные результаты ВЭМ-пробы могут приводить к недооценке тяжести нарушений перфузии миокарда.

Выполнение КАГ без предварительного проведения радионуклидной перфузионной томографии в отдельных случаях возможно у пациентов с положительной НП. Однако в этих случаях ОЭКТ позволит выявить пораженную артерию, вызывающую симптомы. По нашим данным, ОЭКТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении индуцированной нагрузкой ишемии миокарда и значимых стенозов КА, чем стандартная регистрация ЭКГ при ПФН. В частности, при отрицательной нагрузочной ЭКГ-пробе отсутствие признаков ишемии отмечается лишь в 35% случаев.

При отсутствии, по данным ОЭКТ, в покое и после НП преходящей ишемии миокарда мы не рекомендуем выполнять инвазивную КАГ. В со-

мнительных случаях сочетание ОЭКТ с КТА позволит оценить состояние КА и, возможно, избавить пациента от ненужной КАГ, особенно при ишемии миокарда, не связанной с атеросклерозом КА, а также при ее атипичной клинической картине.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Саидова МА. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования. *Кардиология*. 1999; 1: 6–13.
2. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117 (1): 103–14.
3. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (9): 1060–8.
4. Turgut O, Tandogan I, Karapinar H et al. Preconditioning, post-conditioning, stunning and hibernation: towards an integrated insight into the mechanisms of hypoperfusion/reperfusion. *Int J Cardiol* 2011; 146 (3): 442–3.
5. Аронов Д.М., Лутанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Шестакова Н.В., Шестаков ВА. Методы диагностики преходящей ишемии миокарда у больных ИБС. *Рус. мед. журн.* 1999; 6 (14): 888–94.
7. Ашмарин И.Ю., Никулин И.А., Диденко ВА. Сравнительная ценность проб с нагрузкой для диагностики ишемической болезни на догоспитальном этапе. *Кардиология*. 1990; 4: 61–6.
8. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (7): 1318–33.
9. Саидова МА. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 73–9.
10. Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR. Assessment of left ventricular function by three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1: 12.
11. Nagao M, Matsuoka H, Kawakami H et al. Detection of myocardial ischemia using 64-slice MDCT. *Circ J* 2009; 73 (5): 905–11.
12. Bastarrrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA et al. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol* 2010; 45 (6): 306–13.
13. Nagel E, Lima JA, George RT et al. Newer methods for noninvasive assessment of myocardial perfusion: cardiac magnetic resonance or cardiac computed tomography? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (5): 656–60.
14. Achzenbach S. Stress computed tomography myocardial perfusion: steps, questions and layers. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (12): 1085–7.
15. Ruzsics B, Schwarz F, Schoepf UJ et al. Comparison of dual-energy computed tomography of the heart with single photon emission computed tomography for assessment of coronary artery stenosis and of the myocardial blood supply. *Am J Cardiol* 2009; 104 (3): 318–26.
16. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imag* 2009; 2 (3): 174–82.
17. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac

- computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (12): 1072–84.
18. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (8): 1009–23.
19. Sato A, Hiroe M, Tamura M et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2008; 49 (4): 564–72.
20. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A et al. Assessment of myocardial ischemia and viability using cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6 (3): 142–53.
21. Ishida M, Kato S, Sakuma H. Cardiac MRI in ischemic heart disease. *Circ J* 2009; 73 (9): 1577–88.
22. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (14): 1343–53.
23. Schwitzer J, Wacker CM, van Rossum AC et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29 (4): 480–9.
24. Baer FM, Voth E, Schneider CA et al. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 91 (4): 1006–15.
25. Kelle S, Hamdan A, Schmackenburg B et al. Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 44.
26. Chung SY, Lee KY, Chun EJ et al. Comparison of stress perfusion MRI and SPECT for detection of myocardial ischemia in patients with angiographically proven three-vessel coronary artery disease. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195 (2): 356–62.
27. Gebker R, Jabnke C, Paetsch I et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2008; 247 (1): 57–63.
28. Armstrong WF. Stress echocardiography: introduction, history, and methods. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39 (6): 499–522.
29. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006; 47 (1): 74–82.
30. Berman DS, Hachamovitch R. Risk assessment in patients with stable coronary artery disease: incremental value of nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 1996; 3 (6 Pt. 2): s41–9.
31. Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests. Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008; 117 (21): 2793–801.
32. Сергиенко В.Б., Щербаткин Д.Д., Борисенко А.П. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 201 Тl в диагностике ишемической болезни сердца. *Терапевт. арх.* 1985; 4: 95–9.
33. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Артериальная гипертензия.* 2006; 3: 200–11.
34. Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза. *Кардиология.* 2007; 47 (10): 37–44.
35. Verani MS. Thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) in the assessment of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70 (14): 3–9.
36. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. *Кардиология.* 1999; 39 (1): 25–30.
37. Сергиенко В.Б., Пауа С.П., Ахмеджанов Н.И. Увеличение захвата таллия-201 при пробе с дитиридамолом у больных со стенокардией при неизменных коронарограммах. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 1990; 9: 10–4.
38. Matsunari I, Taki J, Nakajima K et al. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Ann Nucl Med* 2003; 17 (3): 169–79.
39. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. Томск, 1997.
40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107 (23): 2900–7.
41. Miller TD, Hodge DO, Sutton JM et al. Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81 (12): 1491–3.
42. Schneider CA, Voth E, Gawlich S et al. Significance of rest technetium-99m sestamibi imaging for the prediction of improvement of left ventricular dysfunction after Q wave myocardial infarction: importance of infarct location adjusted thresholds. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (3): 648–54.
43. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group.* *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (3): 661–9.
44. Elbendy A, Schinkel AF, van Domburg RT et al. Differential prognostic significance of peri-infarction vs remote myocardial ischemia on stress technetium-99m sestamibi tomography in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94 (3): 289–93.
45. Grootbuis JG, Beek AM, Brinckman SL et al. Low to intermediate probability of coronary artery disease: comparison of coronary CT angiography with first-pass MR myocardial perfusion imaging. *Radiology* 2010; 254 (2): 384–92.
46. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2508–14.
47. Scholte AJ, Roos CJ, van Werkhoven JM. Function and anatomy: SPECT-MPI and MSCT coronary angiography. *Euro Intervention* 2010; (6 Suppl): 94–100.
48. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 248 (2): 414–23.
49. Самойленко Л.Е. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в клинической кардиологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 1997.
50. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105 (4): 539–42.
51. Knollmann D, Knebel I, Koch KC et al. Comparison of SSS and SRS calculated from normal databases provided by QPS and 4D-MSPECT manufacturers and from identical institutional normals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (2): 311–8.

*

А.Ю.Канторова, Е.В.Меркулов, В.В.Лопухова, В.М.Миронов,
А.Н.Самко, Ю.А.Карпов

Отдаленные результаты бифуркационного стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии при стабильном течении ишемической болезни сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность чрескожного коронарного вмешательства – имплантации стентов с лекарственным покрытием – у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и гемодинамически значимым бифуркационным поражением ствола левой коронарной артерии (СтЛКА).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили данные о 28 пациентах с гемодинамически значимым бифуркационным поражением СтЛКА, которым выполняли эндоваскулярное лечение. Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, повторная реваскуляризация коронарных артерий.

Результаты. Пациентам выполняли вмешательство двумя методами: 1) стентированием СтЛКА, передней нисходящей и огибающей коронарных артерий; 2) стентированием СтЛКА, передней нисходящей коронарной артерии и баллонной ангиопластикой огибающей коронарной артерии. Непосредственный успех вмешательства был достигнут у всех больных. За период наблюдения (в среднем 24,5 мес) количество сердечно-сосудистых осложнений было достоверно выше во второй группе (60% против 16,7%, $p < 0,005$).

Заключение. Лечение бифуркационных поражений незащищенного СтЛКА эффективно и относительно безопасно. Необходимы дальнейшее изучение показаний к вмешательству и разработка новых шкал стратификации риска для данной категории пациентов.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, незащищенный ствол левой коронарной артерии, стабильная стенокардия, бифуркационное поражение.

Long-term outcomes in bifurcation percutaneous coronary interventions of unprotected left main coronary artery in patients with stable ischemic heart disease

A.Yu.Kantorova, E.V.Merkulov, V.V.Lopukhova, V.M.Mironov, A.N.Samko, Yu.A.Karpov

Summary

Purpose. Evaluate efficiency and safety of percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents of unprotected left main coronary artery (uLMCA) in patients with stable ischemic heart disease.

Methods. Twenty eight patients who underwent stent implantation with drug-eluting stents for uLMCA bifurcation lesions were enrolled in retrospective trial. Major adverse cardiac event (MACE) was defined as a composite of cardiac death, myocardial infarction, recurrence of angina or target lesion revascularization.

Results. All the patients were treated with drug-eluting stents using two techniques: 1) stent-implantation of uLMCA, left anterior descending coronary artery and circumflex coronary artery; 2) stent-implantation of uLMCA, left anterior descending coronary artery and angioplasty of circumflex coronary artery. Angiographic follow-up was performed in 28 (100%) patients. During follow-up with a median of 24,5 months, the first group had a lower MACE compared with the second group (16,7% vs 60%, $p < 0,005$).

Conclusions. The treatment of unprotected left main coronary artery (uLMCA) bifurcation lesions remains challenging. Further examination of indications and development of new risk-scores for such category of patients are needed.

Key words: percutaneous coronary intervention, unprotected left main coronary artery, stable angina pectoris, bifurcation lesion.

Сведения об авторах

Канторова Анна Юрьевна – врач-аспирант отд. ангиологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: an.kantorova@gmail.com

Меркулов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр., зав. кабинетом рентгеноэндоваскулярных методов лечения ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: ev.merkulov@list.ru

Лопухова Вероника Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: trialvvl@mail.ru

Миронов Всеволод Михайлович – врач-кардиолог лаб. рентгеноэндоваскулярных методов лечения ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: vsevolod@gmail.com

Самко Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. рентгеноэндоваскулярных методов лечения ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зам. генерального директора, рук. отд. ангиологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) встречается у 4–7% из популяции больных, направленных на коронарографию [1–7]. Гемодинамически значимым стенозом СтЛКА считают сужение артерии на 50% и более. Существует классификация поражения СтЛКА в зависимости от локализации поражения:

- устье и проксимальный сегмент;
- средний сегмент;
- дистальный сегмент и/или бифуркация СтЛКА с поражением устьев и проксимальных сегментов передней нисходящей артерии (ПНА) и/или огибающей артерии (ОА).

Однако не все поражения СтЛКА одинаково подходят для выполнения успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При бифуркационных поражениях вмешательства технически более сложны, и имеется более высокая вероятность рестенозирования, чем при поражениях устья и средней трети СтЛКА [8]. Наоборот, результаты ЧКВ устья или среднего сегмента СтЛКА приближаются к таковым при операции коронарного шунтирования (КШ), даже с учетом необходимости в повторных процедурах [9, 10].

По материалам Европейских и Американских рекомендаций, операция КШ до 2007 г. считалась методом выбора при поражении СтЛКА; ЧКВ у этой категории больных было отнесено в класс IIb без уровня доказательности [5]. За последние годы было проведено значительное количество исследований и накоплено много данных, что позволяет считать ЧКВ при поражении СтЛКА в определенных случаях допустимым методом лечения (класс IIb с уровнем доказательности B) [6]. В 2010 г. в Европейских рекомендациях ЧКВ при поражении незащищенного СтЛКА был присвоен класс IIa с уровнем доказательности B, в Американских рекомендациях подобных изменений не было внесено [7].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) с гемодинамически значимым бифуркационным поражением СтЛКА.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включили данные пациентов со стабильным течением ИБС, у которых при проведении коронарографии в лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения в период 2007–2011 гг. было выявлено гемодинамически значимое поражение незащищенного СтЛКА. Под термином «незащищенный СтЛКА» понимается поражение СтЛКА на 50% и более при отсутствии работающих шунтов в системе левой коронарной артерии (ЛКА). ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием было выполнено 45 пациентам, которые по объективным причинам не могли быть прооперированы или которые категорически отказались от проведения операции КШ. Из полученной выборки были отобраны 28 (62,2%) больных, имевших поражение терминального отдела СтЛКА с вовлечением устья ПНА и ОА.

Все пациенты получали оптимальную антиангинальную терапию, статины, а также ацетилсалициловую кислоту по 100 мг/сут. У больных артериальной гипертонией осуществлялся конт-

роль артериального давления на уровне менее 140/90 мм рт. ст. с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, β -адреноблокаторов. Перед вмешательством к этому лечению добавляли нагрузочную дозу клопидогрела в дозе 300–600 мг с последующим переходом на прием препарата по 75 мг/сут. Во время процедуры всем пациентам болюсно вводили нефракционированный гепарин. Решение о применении внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и введении блокатора IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (монофрама) принимали индивидуально по показаниям в каждом отдельном случае. ВАБК проводили по стандартной методике. Монофрам вводили внутривенно болюсно в дозе 0,25 мг/кг массы тела.

Техника лечения бифуркационного поражения включала ЧКВ СтЛКА со стентированием или без него (только баллонная ангиопластика) других ветвей системы ЛКА и зависела от степени резидуального стеноза ПНА или ОА. В нашем исследовании были использованы следующие методики:

- 1) одномоментное стентирование СтЛКА, ПНА и ОА;
- 2) одномоментное стентирование СтЛКА, ПНА и баллонирование ОА.

Kissing-баллонирование являлось завершающим этапом при лечении бифуркационного поражения СтЛКА во всех случаях.

Всем пациентам были установлены стенты с лекарственным покрытием. В последующем был рекомендован пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты. Клопидогрел назначали на срок не менее 12 мес после проведенного ЧКВ.

Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, повторная реваскуляризация КА. Период наблюдения составил 11–51 мес (в среднем $24,5 \pm 2,0$ мес). На основании данных телефонного опроса, амбулаторного обследования или при повторной госпитализации были оценены жалобы, клинические проявления ИБС, приверженность лечению и переносимость медикаментозной терапии. Повторную коронарографию проводили при рецидиве стенокардии и/или верификации ишемии миокарда. При подтверждении гемодинамически значимого стенозирования КА (рестеноз ранее стентированного сегмента и/или вновь возникшее поражение) по данным повторной коронарографии проводили ЧКВ.

Результаты

Клинические, ангиографические и перипроцедурные характеристики

В исследование включили 28 пациентов, которым было проведено ЧКВ бифуркационного поражения СтЛКА. Основные и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Пациенты были в возрасте от 40 до 84 лет (в среднем $67 \pm 1,8$ года); 21,4% больных были старше 75 лет. 39,3% пациентов составляли женщины, 60,7% – мужчины. Более чем у 1/2 пациентов (64,3%) было ожирение, у 17,8% – сахарный диабет. У подавляющего числа больных зарегистрированы артериальная гипертония, гиперлипидемия и периферический атеросклероз (96,4; 92,9 и 85,7% соответственно). Средние показатели по шкалам EuroScore и SyntaxScore составили $3,27 \pm 0,5$ и $32,3 \pm 1,0$ соответственно.

По данным коронарной ангиографии (табл. 2) у 92,9% пациентов выявлено многососудистое поражение. В большинстве случаев (64,3%) было выполнено одномоментное стентирование СтЛКА, ПНА и ОА. 35,7% больных проводили стентирование СтЛКА и ПНА, а также баллонирование ОА. Непосредственный успех вмешательства был достигнут у всех больных. Всем им имплантировали стенты только с лекарственным покрытием. Применение блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и ВАБК было у 53,6 и 50% больных соответственно. Пери- и постпроцедурных (до момента выписки из стационара) осложнений не было.

За период наблюдения (в среднем 24,5 мес) было зарегистрировано 8 сердечно-сосудистых осложнений (ССО): у 6 больных возник рецидив стенокардии, 2 были госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии. Смертельных исходов и развития инфаркта миокарда не было. Повторная реваскуляризация была выполнена 7 пациентам: в 1 случае была проведена операция КШ по жизненным показаниям (рестеноз ранее установленных стентов, в том числе в СтЛКА); в 1 случае было выполнено стентирование СтЛКА в связи с рестенозом в ранее установленном в нем стенте; в 3 случаях – ЧКВ других ранее стентированных артерий бассейна ЛКА (не СтЛКА), еще в 2 случаях – первичное стентирование сосудов.

При одномоментном стентировании СтЛКА, ПНА и баллонировании ОА было зарегистрировано большее количество ССО, в том числе 2 случая рестеноза стентов СтЛКА. Однако случаев рестенозирования ОА при таком способе лечения не было.

Особенностью проведенного нами исследования был тяжелый контингент больных, включающий в том числе пациентов пожилого возраста с различной сопутствующей патологией (хроническая почечная недостаточность, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет) и многососудистым поражением. Тяжелое течение сопутствующей патологии во многом являлось основным поводом для отказа от операции КШ. Также отличительной характеристикой работы следует отметить анатомическую сложность поражения и большой процент случаев с сопутствующим стенозом правой коронарной артерии (ПКА).

Инвазивное лечение бифуркационного поражения СтЛКА сопряжено с повышенным риском как интраоперационных осложнений, так и случаев рестенозирования. В исследовании DISTAL при сравнении результатов ЧКВ на СтЛКА в 164 случаях небифуркационного и 96 случаях дистального бифуркационного поражения в течение двухлетнего периода наблюдения были выявлены достоверные различия в частоте возникновения больших ССО. В группе бифуркационного поражения частота их составила 25%, при устьевом поражении – только 10,4%. Такое расхождение в основном объяснялось увеличением количества рестенозов в ранее стентированных сегментах артерии (21,9% против 7,3%). Авторы также отметили, что ЧКВ бифуркационных поражений с имплантацией двух стентов было связано с худшим прогнозом [11].

В другом исследовании сравнивали результаты двух стратегий стентирования бифуркационных поражений СтЛКА: с использованием одного или двух стентов. По данным годичного наблюдения в

Возраст, годы	67±1,8
Мужчины	17 (60,7%)
Индекс массы тела более 25 кг/см ²	18 (64,3%)
Артериальная гипертония	27 (96,4%)
Сахарный диабет	5 (17,8%)
Гиперлипидемия	26 (92,9%)
Курение	7 (25%)
Стенокардия напряжения:	
II ФК	5 (17,8%)
III ФК	17 (60,7%)
IV ФК	6 (21,5%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2 (7,1%)
Хроническая почечная недостаточность	10 (35,7%)
ЧКВ в анамнезе	10 (35,7%)
Периферический атеросклероз	24 (85,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (57,1%)
Хроническая сердечная недостаточность	7 (25%)
Фракция выброса левого желудочка менее 40%	2 (7,1%)
EuroScore	3,27±0,5
SyntaxScore	32,3±1,0

Двухсосудистое поражение	7 (7,1%)
Трёхсосудистое поражение	21 (92,9%)
Поражение СтЛКА:	
50–79%	17 (60,7%)
80–90%	10 (35,7%)
91–99%	1 (3,6%)
Поражение ПКА	16 (57,1%)
Доступы:	
радиальный	6 (21,4%)
фemorальный	22 (78,6%)
Внутрисосудистое ультразвуковое исследование	2 (7,1%)
ВАБК	14 (50%)
Блокатор IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	15 (53,6%)
Стенты с лекарственным покрытием:	
Рапамидин (Cypher)	12 (42,8%)
Эверолимус (Promus)	6 (21,4%)
Зотаролимус (Endeavor)	8 (28,6%)
Эверолимус (Xience)	1 (3,6%)
Паклитаксел (Taxus)	1 (3,6%)
Средняя длина стента, мм	25,7±1,6
Средний диаметр стента, мм	3,5±0,1
Прямое стентирование	18 (64,3%)
Одновременное стентирование ПНА и ОА	18 (64,3%)
Одновременное стентирование ПНА и баллонирование ОА	10 (35,7%)
Одномоментное стентирование:	
Другая артерия бассейна ЛКА	11 (39,3%)
ПКА	2 (7,1%)
Среднее количество имплантированных стентов	2,8±0,3
Kissing-стентирование	22 (78,6%)
Ангиографический успех	100%

группе пациентов, которым было имплантировано 2 стента, была выявлена достоверно более высокая частота рестенозирования как в основной артерии (11,0 и 4,9% соответственно), так и во второй ветви (35,3 и 14,5% соответственно), а необходимость в повторной реваскуляризации в ра-

нее стентированном сегменте оказалась значительно выше (24,2 и 5,6% соответственно) [12].

В нашем исследовании мы получили несколько неожиданные результаты: частота ССО была достоверно выше в группе больных с одним имплантированным стентом, чем при имплантации двух стентов (60 и 16,7% соответственно). Более того, в группе больных с имплантацией двух стентов не было рестенозов стентов СтЛКА, тогда как при установке одного стента рестеноз СтЛКА возник дважды. Мы планируем уточнить полученный результат на большей выборке больных и соотнести данные с диаметром пораженных сосудов, типом имплантированного стента и другими факторами, потенциально влияющими на вероятность рестеноза.

В одноцентровом проспективном корейском исследовании сравнивали результаты стентирования бифуркационного поражения СтЛКА в зависимости от типа имплантированного стента. В исследование были включены 115 больных; при ЧКВ имплантировали стенты, покрытые сиролимусом или паклитаксолом. Период наблюдения в среднем составил 2 года. В группе больных, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов, покрытых сиролимусом, была достоверно более низкая частота развития ССО [13].

В ходе двухлетнего наблюдения в нашей работе не было зафиксировано развития инфаркта миокарда или смертельных исходов. Наши результаты совпадают и с теми данными литературы, в которых высокая частота ССО при ЧКВ незащищенного бифуркационного поражения СтЛКА, как правило, обусловлена необходимостью повторных реваскуляризации как в ранее стентированном сегменте, так и при вновь возникшем поражении.

За последнее десятилетие достижения в интервенционной кардиологии привели к существенному снижению пери- и послеоперационных осложнений при лечении незащищенного СтЛКА. ЧКВ незащищенного СтЛКА высокоэффективно и имеет низкую госпитальную летальность как в подгруппах больных с острым коронарным синдромом (ОКС), так и в смешанных популяциях больных (пациенты со стабильным течением ИБС и с ОКС, пациенты высокого и низкого риска) [14, 15]. ЧКВ со стентированием СтЛКА при стабильном течении ИБС может помочь пациентам высокого риска, которым в силу объективных причин не может быть выполнена операция КШ. Однако не следует забывать о том, что таким пациентам в дальнейшем может потребоваться повторная реваскуляризация [14].

Заключение

ЧКВ при бифуркационном поражении СтЛКА представляется возможной альтернативой операции КШ у пациентов со стабильным течением ИБС. Однако необходимо дальнейшее изучение показаний к вмешательству и разработка новых шкал стратификации риска для данной категории пациентов.

Литература

1. Бокерия ЛА, Алекян БГ, Бузиашвили Ю.И. и др. Возможности эндоваскулярных методов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 2: 44–8.

2. Честухин В.В., Миронков БЛ, Покатилов АА. и др. Значимость факторов, влияющих на оптимизацию стентирования ствола левой коронарной артерии. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2008; 16: 11–7.

3. Меркулов Е.В., Самко АН. Эндоваскулярное лечение больных с ОКС с вовлечением СтЛКА. *Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение: достигнутые рубежи и перспективы развития*. Под ред. В.В.Демина. 2010; с. 158–62.

4. Stone GW, Moses JW, Leon MB. Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far? *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 498–500.

5. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1–e121.

6. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271–306.

7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: 574–651.

8. Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A et al. Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2087–94.

9. Park SJ, Kim YH, Lee BK et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351–6.

10. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J* 2007; 153 (15): e1–e7.

11. Chen SL, Ye F, Zhang JJ et al. Distal left main coronary bifurcation lesions predict worse outcome in patients undergoing percutaneous implantation of drug-eluting stents: results from the Drug-Eluting Stent for the Treatment of Left Main Disease (DISTAL) Study. *Cardiology* 2009; 113 (4): 264–73.

12. Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T et al. Comparison of target-lesion revascularisation between left main coronary artery bifurcations and left anterior descending coronary artery bifurcations using the one and two stent approach with sirolimus-eluting stents. *EuroIntervention* 2011; 7 (7): 796–804.

13. Song PS, Ryu DR, Song YB et al. Long-Term outcomes of sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in unprotected left main coronary artery bifurcation lesions. *Clin Cardiol* 2011; 34 (6): 378–83.

14. Park DW, Seung KB, Kim YH et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularisation for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularisation) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 117–24.

15. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121: 2645–53.

А.Э.Имаева¹, З.А.Габбасов², С.Г.Козлов¹, О.С.Сабурова², В.В.Кухарчук¹,
К.А.Зыков¹, В.П.Масенко¹, Е.И.Казначеева¹

Динамика уровня эозинофильного катионного белка в сыворотке крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ;

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Определить динамику изменения уровня эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в сыворотке крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Материалы и методы. В исследование включили 40 пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте 40–72 лет, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда с помощью СЛП. Сывороточные уровни ЭКБ, иммуноглобулина E (IgE), высокочувствительного C-реактивного белка (вч-СРБ) определяли до стентирования и до 60-го дня после него. Уровни ЭКБ и IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, уровень вч-СРБ – высокочувствительным нефелометрическим методом.

Результаты. Сывороточный уровень ЭКБ составлял 10,6 (5,2–21,2) нг/мл до имплантации стентов и достоверно не отличался ($p=0,89$) от его уровней в 1-й [9,4 (5,1–15,5) нг/мл], 3-й [12,7 (28,4–6,5) нг/мл], 7-й [11 (19,3–4,6) нг/мл] и 60-й [13,2 (6,8–27,5) нг/мл] дни после стентирования. Сывороточные уровни IgE составили до стентирования 114,4 (356,5–20,77) кЕ/л и оставались неизменными в 1-й [154 (344,8–28,18) кЕ/л], 3-й [86,12 (269,2–21,98) кЕ/л], 7-й [106,4 (369,6–21,9) кЕ/л] и 60-й [106,6 (234,3–27,66) кЕ/л] дни после стентирования. Уровень вч-СРБ перед имплантацией стентов составил 2,225 (7,1–0,4) мг/л, повысился в 1-й день после стентирования [4,7 (7,7–2,2) мг/л], а затем постепенно снизился к концу периода наблюдения [4,6 (6,9–0,4) 2,2 (6,7–0,6) и 2,3 (5,8–0,6) мг/л соответственно].

Выводы. Имплантация СЛП не влияет на сывороточный уровень ЭКБ.

Ключевые слова: эозинофильный катионный белок, стенты, покрытые лекарственным веществом, иммуноглобулин E, C-реактивный белок.

Serum level of eosinophil cationic protein after implantation of drug-eluting stents

AE.Imaeva, ZA.Gabbasov, SG.Kozlov, OS.Saburova, VV.Kukharchuk,
KAZykov, VPMasenko, EI.Kaznacheeva

Summary

Aim. To determine changes in serum levels of ECP after stenting with drug-eluting stents.

Materials and methods. A total of 40 male and female patients with coronary artery disease (CAD) aged 40 to 72 underwent elective coronary stenting with DES. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), IgE and C-reactive protein were measured before and during 60 days after DES implantation in all patients. Serum levels of ECP and IgE were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the level of CRP by high-sensitivity nephelometry.

Results. Serum level of ECP was 10,6 (5,2–21,2) ng/ml before DES implantation and didn't differ from those levels in the first [9,4 (5,1–15,5) ng/ml], the third [12,7 (28,4–6,5) ng/ml], the seventh [11 (19,3–4,6) ng/ml], and the sixtieth day [13,2 (6,8–27,5) ng/ml] after stenting. Baseline level of serum IgE was 114,4 (356,5–20,77) KU/l and remained unchanged in the first [154 (344,8–28,18) KU/l], the third [86,12 (269,2–21,98) KU/l], the seventh [106,4 (369,6–21,9) KU/l] and the sixtieth day [106,6 (234,3–27,66) KU/l] after DES implantation. The level of CRP varied during investigation period [2,225 (7,1–0,4), 4,7 (7,7–2,2), 4,6 (6,9–0,4), 2,2 (6,7–0,6) and 2,3 (5,8–0,6) mg/l, respectively].

Conclusions. Implantation of drug-eluting stents doesn't affect the serum levels of ECP.

Key words: coronary artery disease, drug-eluting stent, eosinophil cationic protein, IgE, C-reactive protein.

Сведения об авторах

Имаева Асия Эмверовна – аспирант отд. проблем атеросклероза. E-mail: imaeva@yandex.ru

Габбасов Zufar Axnafovich – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. стволовых клеток человека

Козлов Сергей Геннадиевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза

Сабурова Ольга Стефановна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. стволовых клеток человека

Кухарчук Валерий Владимирович – чл.-кор. РАМН, проф., рук. отд. проблем атеросклероза

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. иммунопатологии отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований

Казначеева Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) широко применяют эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда с использованием стентов. В те годы, когда в основном использовали металлические стенты, одной из главных проблем было повторное сужение просвета сосуда в месте установки стента. Однако внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) позволило значительно снизить частоту возникновения рестеноза [1, 2]. Рестеноз в стенте после его установки в зоне атеросклеротического поражения развивается в среднем через 6–9 мес и является результатом избыточного клеточного ответа из-за повреждения стенки сосуда [3]. СЛП влияют на различные этапы восстановления стенки сосуда после ее повреждения и благодаря выраженному противовоспалительному и антипролиферативному действию снижают риск развития рестеноза [4, 5]. Вместе с тем в ряде случаев СЛП могут индуцировать в стенке сосудов локальные воспалительные процессы и даже приводить к поздним тромбозам [6].

В ранее проведенных нами исследованиях было обнаружено, что развитие рестеноза после имплантации СЛП сопровождается системным увеличением количества циркулирующих эозинофилов [7]. Одновременно итальянские исследователи сообщили о наличии связи между предпроцедурным уровнем эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в крови пациентов и частотой развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (повторной реваскуляризации, инфаркта миокарда или смерти от ИБС), возникающих после установки СЛП [8]. В последующем нами была обнаружена связь уровня ЭКБ в плазме крови с развитием внутривенного рестеноза. У пациентов, подвергшихся имплантации СЛП и имеющих повышенный уровень ЭКБ в крови, отмечалось более частое возникновение рестеноза, чем у пациентов с низким уровнем этого белка [9]. Подъем уровня ЭКБ при рестенозе не был связан с развитием зависимых от IgE аллергических реакций и не коррелировал с интенсивностью воспалительных процессов, которые определялись по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Полученные данные позволили предположить наличие непосредственной связи между возникновением рестеноза и повышенной активностью эозинофильных гранулоцитов у пациентов после реваскуляризации миокарда. Однако динамика изменений уровня ЭКБ после проведения реваскуляризации оставалась неизученной.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния имплантации СЛП на уровень ЭКБ после эндоваскулярного вмешательства.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 40 больных с ИБС (24 мужчины, 16 женщин) в возрасте 40–72 лет, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с помощью СЛП.

Критериями не включения в исследование были:

- возраст старше 75 лет;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда в предшествующие 2 мес;
- коронарная шунтирование;
- повторная ангиопластика по поводу рестеноза;

- фракция выброса левого желудочка менее 40%;
- застойная сердечная недостаточность;
- уровень креатинина в крови выше 150 мкмоль/л;
- количество эозинофилов в крови более 700 клеток/мкл, включая случаи вторичной эозинофилии при паразитарной инвазии, аллергической или воспалительной реакции;
- злокачественные формы эозинофилии.

Стентирование осуществляли по стандартной методике. Использовали стенты длиной 8–33 мм и диаметром 2,5–3,5 мм. Все пациенты перед стентированием и после него получали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут), как минимум за 5 дней до вмешательства. Всем пациентам во время стентирования болюсно вводили гепарин. При наличии соответствующих показаний назначали антиангинальные или гипотензивные препараты.

У всех пациентов перед стентированием, а также в 1, 3, 7 и на 60-й дни определяли в крови уровни ЭКБ, иммуноглобулина E (IgE) и вч-СРБ.

Кровь для исследования брали из локтевой вены пациентов утром натощак после 12-часового голодания. Образцы крови после инкубации (при температуре 19°C), длящейся 90 мин, центрифугировали. Супернатант отбирали в отдельные пробирки и хранили при -70°C. Уровни ЭКБ и IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Immulite-1000 (DPC-Siemens, США). Для ЭКБ диапазон регистрируемых значений составлял 0,5–200 нг/мл с коэффициентом вариации не более 4%. Уровень СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным нефелометрическим методом на автоматическом лазерном нефелометре BN-proSpec (Dade-Behring, Германия).

Данные приведены в виде медианы (верхний и нижний квартили). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали W-тест Шапиро–Уилка. Использовались непараметрические критерии, в том числе критерий ANOVA по Краскелу–Уоллису для сравнения множественных групп. Различия считались статистически значимыми, если нулевая гипотеза отвергалась с более чем 95% достоверностью. Для анализа использовали программу Statistica (StatSoft, США).

Результаты

40 больным были имплантированы 55 стентов, покрытых сиролимусом (в среднем 1,4 стента на 1 больного). Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

Всем больным осуществляли стентирование передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий (КА), протяженных (более 20 мм) стенозов, артерий малого (менее 2,75 мм) диаметра, бифуркационных стенозов, а также одновременное стентирование нескольких КА.

Исходный уровень ЭКБ в сыворотке крови пациентов перед стентированием составил 10,6 (5,2–21,2) нг/мл и достоверно не отличался от его значений в 1-й [9,4 (5,1–15,5) нг/мл], 3-й [12,7 (28,4–6,5) нг/мл], 7-й [11,0 (19,3–4,6) нг/мл] и 60-й [13,2 (6,8–27,5) нг/мл] дни после имплантации стентов ($p=0,89$).

Статистических различий также не было обнаружено при определении уровней IgE в сыворотке

Клиническая характеристика пациентов	
Показатель	Пациенты
Клинические характеристики	
Мужчины/женщины	24/16
Возраст, лет	57 (40–72)
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (28%)
Артериальная гипертония	28 (70%)
Гиперлипидемия	29 (73%)
Курение	13 (33%)
Сахарный диабет	7 (18%)
Ангиографические характеристики	
Поражение одной КА	22 (55%)
Поражение двух КА	8 (20%)
Поражение трех КА	3 (8%)
Примечание. Возраст указан как медиана (нижний и верхний квартили).	

ке крови до имплантации 114,4 (356,5–20,8) кЕ/л и в течение всего периода наблюдения после нее [154,0 (344,8–28,2); 86,1 (269,2–22,0), 106,4 (369,6–21,9), 106,6 (234,3–27,7) кЕ/л соответственно] ($p=0,27$). Уровень вч-СРБ в крови у пациентов перед имплантацией стентов составил 2,3 (7,1–0,4) мг/л и был достоверно выше в 1-й день 4,7 (7,7–2,2) мг/л после процедуры имплантации. В последующие дни наблюдения постепенно снижался до исходного значения [4,6 (6,9–0,4), 2,2 (6,7–0,6) и 2,3 (5,8–0,6) мг/л соответственно] ($p<0,001$).

Обсуждение

Эозинофильные гранулоциты являются популяцией эффекторных иммунокомпетентных клеток, которые циркулируют в крови несколько часов, а затем мигрируют в ткани. Это клетки, в которых сочетаются как важные для организма защитные функции (при аллергических реакциях или инфекциях), так и повреждающие эффекты по отношению к эндотелию сосудов и эндокарду [10]. По наличию уникальных катионных белков на поверхности эозинофилов или по их уровню в плазме крови можно количественно определять активацию эозинофилов. Поэтому ЭКБ является одним из основных катионных белков, определение которых наиболее широко используется в качестве маркера активации эозинофилов [11]. Он был выделен в 1971 г. из гранулоцитов миелоидных клеток больных хронической миелоидной лейкемией [12, 13]. Однако только в 1975 г. было установлено, что этот белок – составляющее гранул эозинофилов [14]. ЭКБ является мощной цитотоксической молекулой, механизм которой связан со способностью белка формировать поры в мембранах клеток [15, 16]. Такие поры диаметром около 50Å достаточны для проникновения воды и других молекул и разрушения клетки осмотическим лизисом. В зрелых эозинофилах, полученных из периферической крови здоровых людей, ЭКБ локализуется в матрице специфических гранулах [17, 18].

В других исследованиях было показано, что секрецию белка из гранул эозинофилов вызывает широкий спектр стимулов. К ним относятся и связанный с поверхностью комплемент, и иммуноглобулины, такие как IgG, IgE, IgA [16], липидные медиаторы, такие как PAF, а также f-MLP и ионофор кальция A23187. Механизмы секреции белка из гранул эозинофилов были исследованы мето-

дом патч-фиксации и внутриклеточным внедрением GTPγS. При низких концентрациях GTPγS происходит высвобождение из одиночных специфических гранул, в то время как при высоких концентрациях гранулы сливаются внутри клетки, вызывая образование вакуолей, которые впоследствии сливаются с клеточной мембраной [19]. Эти наблюдения имеют большое значение для понимания механизмов селективного высвобождения катионного белка из гранул.

Таким образом, комплексы IgG вызывают селективное выделение ЭКБ. Различия в ответе эозинофилов на стимулы могут быть связаны с разными внутриклеточными сигналами от рецепторов, принимающих в этом участие.

Было выдвинуто предположение, что наиболее вероятным этиологическим фактором активации эозинофилов является гиперчувствительность на полимер. Это может быть косвенно подтверждено данными фармакологических исследований, проведенных на собаках и кроликах [20]. Противовоспалительный препарат, покрывающий стент, выделяется в просвет сосуда не более 60 дней и, соответственно, не может вызвать реакцию гиперчувствительности [21]. При исследовании пяти биоразлагаемых и трех бионеразлагаемых полимеров во время имплантации стентов в КА свиньи было выявлено наличие значимой воспалительной реакции и последующее утолщение интимы в стентированном сегменте КА [22].

В нашем исследовании было установлено, что имплантация СЛП не влияет на динамику изменений уровня ЭКБ в сыворотке крови после реваскуляризации КА. Сывороточные уровни ЭКБ были практически неизменными по отношению к исходным в течение 60 дней после процедуры. Статистически незначимые изменения в уровнях IgE в течение всего периода наблюдения указывают на отсутствие развития аллергических реакций в ответ на имплантацию СЛП. Кроме того, неизменяющийся уровень секретируемого ЭКБ не коррелировал с интенсивностью локального воспалительного процесса, которая была определена по динамике изменения в сыворотке крови уровня вч-СРБ, а именно по подъему его на 1-й день и постепенному снижению ко 2-му месяцу после имплантации СЛП. Полученные данные позволяют предположить отсутствие влияния проведения этой инвазивной процедуры на активацию эозинофилов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №11-04-01339а).

Литература

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326–9.
- Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006; 59: 232–9.
- Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2257–73.
- Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monitor* 1995; 17: 564–9.
- Marx SO, Marx AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; 104: 852–25.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701–5.
- Gabbasov ZA, Kozlov SG, Ljakishev AA et al. Polymorphonuclear blood leukocytes and restenosis after intracoronary implantation of drug eluting stents. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 130–6.
- Niccoli G, Schiavino D, Belloni F et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents. *Eur Heart J* 2009; 30: 1340–7.
- Gabbasov ZA, Kozlov SG, Imaeva AE et al. In-stent restenosis after revascularization of myocardium with drug-eluting stents is accompanied by elevated level of blood plasma eosinophil cationic protein. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89 (6): 413–8.
- Френкель МА. Эозинофилия. В кн.: «Клиническая онкогематология». Под ред. МА Волковой. М.: Медицина, 2007.
- Venge P, Byström J, Carlson M et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1172–86.
- Olsson I, Venge P. Cationic proteins of human granulocytes. I. Isolation of the cationic proteins of the granules of leukaemia myeloid cells. *Scand J Haematol* 1972; 9: 204–14.
- Olsson I, Venge P. Cationic proteins of human granulocytes. Separation of the cationic proteins of the granules of leukaemia myeloid cells. *Blood* 1974; 44: 235–46.
- Olsson I, Venge P, Spitznagel JK, Lebrer RI. Arginine-rich cationic proteins of human eosinophil granules. Comparison of the constituents of eosinophilic and neutrophilic leukocytes. *Lab Invest* 1977; 36: 493–500.
- Young JD, Peterson CG, Venge P, Cobn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 1986; 321: 613–6.
- Venge P. Eosinophils. In: Barnes P, Rodger IA, Thomson NC, eds. *Asthma: basic Mechanisms and clinical management*, 3rd edn. London: Academic Press 1998: 141–57.
- Egesten A, Alumest J, von Meclenburg C et al. Localisation of human eosinophil granule major basic protein, eosinophil cationic protein and eosinophil peroxidase by immunoelectron microscopic technique. *J Histochem Cytochem* 1986; 11: 1399–403.
- Peters MS, Rodriguez M, Gleich GJ. Localisation of human eosinophil granule major basic protein, eosinophil cationic protein and eosinophil derived neurotoxin by immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 1986; 54: 656–62.
- Scepek S, Lindau M. Focal exocytosis by eosinophils: a compound exocytosis and cumulative fusion. *EMBO J* 1993; 12: 1811–7.
- Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (22): 1783–93.
- Khugherz BD, Llanos G, Lieuallen W et al. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent Coron Artery Dis 2002; 13: 183–8.
- Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690–7.

В.С.Жданов, И.П.Дробкова, В.Г.Цыпленкова, С.П.Веселова,
П.В.Чумаченко, И.Е.Галахов

Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Изучение роли патологии различных компонентов атеросклеротических бляшек (АБ) в развитии их нестабильности при ишемической болезни сердца (ИБС), проведенное при исследовании эндартеректомизированных (ЭАЭ) сегментов коронарных артерий (КА).

Материалы и методы. Изучали ЭАЭ-сегменты КА 119 больных в возрасте 52–76 лет, страдавших хронической формой ИБС. В 9 наблюдениях провели электронную микроскопию ЭАЭ-сегментов КА, в 23 выполняли иммуноморфологические исследования таких сегментов КА с выявлением макрофагов и Т-лимфоцитов CD-4 и CD-8. Морфометрические исследования различных компонентов АБ позволяли определить в них соотношение дестабилизирующих (липиды и макрофаги) и стабилизирующих структур (коллагеновые волокна – КВ – и гладкомышечные клетки). Отношение сумм площадей этих структур использовали для определения индекса нестабильности АБ. В покрышке нестабильных АБ наблюдалась более значительная прогрессия дестабилизирующих факторов (липиды, макрофаги), чем при исследовании всей бляшки. Иммуноморфологические исследования АБ выявили наиболее выраженные воспалительные явления в их покрышке. Липоидоз КВ в АБ при ИБС встречается постоянно, сопровождается деструкцией КВ и является одним из факторов, способствующих развитию нестабильности бляшек. Электронно-микроскопические исследования АБ выявили наличие липидных включений между фибриллами КВ и деструктивные изменения последних.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, коронарные артерии, нестабильные бляшки, липоидоз коллагеновых волокон, индекс нестабильности.

Specific features and some mechanisms underlying the development of unstable coronary atherosclerotic plaques in IHD

V.S.Zhdanov, I.P.Drobkova, V.G.Tsyplenkova, S.P.Veselova, P.V.Chumachenko, I.E.Galakhov

Summary

Goal. To study the pathology of some components of atherosclerotic plaques with developing instability in IHD using endarterectomized (EAE) segments of coronary arteries.

Materials and methods. EAE segments collected from 119 IHD patients aging 52–76 years were examined. Electron microscopy was used in 9 cases and immunomorphological methods (identification of CD-4 and CD-8 T cells) in 23 cases. Destabilizing (lipids and macrophages) and stabilizing (collagen fibers and smooth muscle cells) components of atherosclerotic plaques were identified morphometrically. Instability index was calculated as the ratio between the total areas occu-

pled by destabilizing and stabilizing components. Instability of atherosclerotic plaques is determined not only by high contents of lipids and macrophages, but also by decreased content of stabilizing structures, predominantly, collagen fibers. Greater progression of destabilizing factors was observed in the caps of unstable plaques in IHD in comparison with the entire plaque. Pronounced inflammatory response in the cap was revealed immunomorphologically. Lipoidosis of collagen fibers occurred in all EAE segments. It is associated with destruction of collagen fibers and promotes the development of plaque instability. Lipid deposits between collagen fiber fibrils and destruction of collagen fibers were visualized by electron microscopy.

Key words: IHD, atherosclerosis, coronary arteries, unstable plaques, lipoidosis of collagen fibers, instability index

Сведения об авторах

Жданов В.С. – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: vs.zhdanov@cardio.ru

Дробкова И.П. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Цыленкова В.Г. – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Веселова С.П. – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Чумаченко П.В. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Галахов И.Е. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Изменения коронарных артерий (КА) при ишемической болезни сердца (ИБС) характеризуются большим полиморфизмом, причем многие исследования в этом направлении имеют в основном описательный характер. Разные определения, используемые для характеристики нестабильных атеросклеротических бляшек (НАБ) при ИБС («нестабильные, уязвимые, осложненные, надрывы и разрывы покрышки бляшек, липидные и воспалительные эрозии бляшек, кровоизлияния в бляшки, прорыв кальциатов бляшек в просвет КА» и др.), подчеркивают лишь отдельные особенности НАБ [1–6]. При этом патоморфологические изменения отдельных компонентов атеросклеротических бляшек – АБ (особенно их соотношение в АБ) в развитии их нестабильности изучены недостаточно.

Целью исследования являлось изучение патологии различных компонентов АБ в развитии их нестабильности при ИБС.

Материалы и методы

В исследовании были изучены эндартерэктомированные (ЭАЭ) сегменты КА 119 больных в возрасте 52–76 лет, страдавших хронической формой ИБС. Длина ЭАЭ-сегментов КА составляла от 3,0 до 11,5 см. Микроскопическое исследование их проводили на поперечных срезах на всем протяжении. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, липиды (ЛП) – жировым красным О, коллагеновые волокна (КВ) – по Ван-Гизону и Массону, орсеином – на эластические волокна. Определяли наличие в бляшках макрофагов (МФ) и гладкомышечных клеток (ГМК); кальциевые компоненты бляшек выявляли по Коссу. При исследовании АБ учитывали выраженность и особенности их липидного и фиброзного компонентов, включая наличие атероматозных очагов, липоидоза волокнистых структур, липидных эрозий интимы, наличие воспалительных явлений и кальциноза артерий. Отмечали также наличие деструктивных изменений покрышки бляшек (истончение, надрывы/разрывы и кровоизлияния). В 9 наблюдениях провели электронную микроскопию ЭАЭ-сегментов КА. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, ультратонкие срезы толщиной 50–70 нм изучали с помощью электронного микроскопа при увеличении в пределах от 10 до 25

тыс. раз. В 23 наблюдениях провели иммуноморфологические исследования ЭАЭ-сегментов КА с выявлением МФ и Т-лимфоцитов CD-4 и CD-8. В 35 сегментах КА (больных, не получавших статины) проводили компьютерную морфометрию АБ по методике M.Shioimi и соавт. [7], а также определяли площадь (S), занимаемую внеклеточными ЛП, МФ, КВ и ГМК. По соотношению факторов прогрессирования и стабилизации атеросклероза определяли индекс нестабильности (ИН) по формуле: $ИН = S \times (ЛП + МФ) / S \times (КВ + ГМК)$.

При ИН, равном 1, дестабилизирующие и стабилизирующие АБ структуры находятся в равновесии пропорции, и такая бляшка квалифицируется как стабильная; при $ИН < 1$ стабильность АБ возрастает; при $ИН > 1$ увеличивается ее нестабильность.

В зависимости от структуры АБ и преобладания в них различных компонентов (ЛП, фиброза, кальцификатов, некрозов, а также воспалительных явлений и эрозий покрышки бляшек) выделяли 3 основных типа НАБ.

1. Липидный тип – бляшки с большим содержанием липидных (атероматозных) масс, занимающих 40% и более поверхности среза бляшки на гистологических препаратах [8–9]. Для определения соотношения липидного и фиброзного (коллагенового) компонентов проводили окрашивание биоптатов на ЛП (жировым красным О) и КВ (по Массону).

2. Липидно-воспалительные эрозии покрышки АБ – с инфильтрацией покрышки бляшек макрофагами и Т-лимфоцитами с тромботическими осложнениями или без них.

3. Дистрофически-некротический тип с преобладанием некрозов их фиброзных компонентов бляшек и формированием кальцификатов, обычно в сочетании с воспалительной реакцией.

Для разных типов НАБ в разной степени было характерным наличие изменений покрышек бляшек, выражающихся в их истончении, надрывах/разрывах, кровоизлияниях, в развитии эрозий покрышки, воспалительной клеточной реакции с или без тромботических наложений.

Результаты

При изучении в 2009–2011 гг. ЭАЭ-сегментов КА 119 больных с ИБС НАБ были выявлены в большинстве из них. При длине ЭАЭ-сегментов

Рис. 1, а, б. Атеросклеротическая бляшка коронарной артерии.

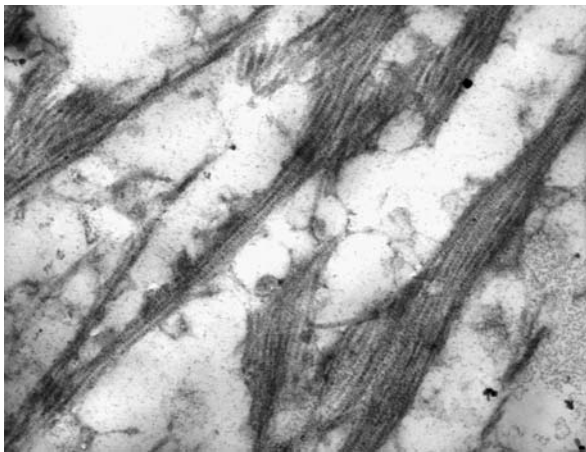
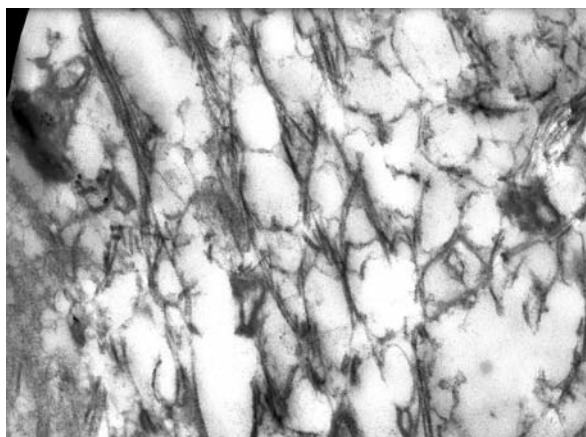
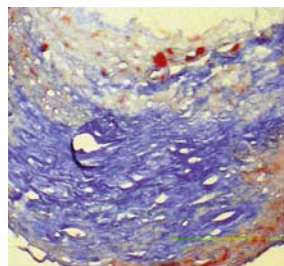
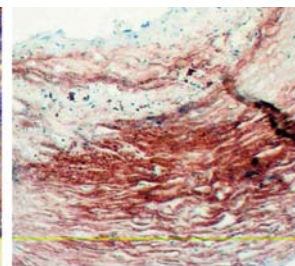
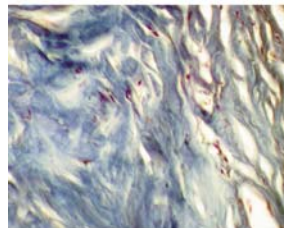
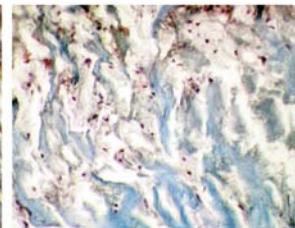
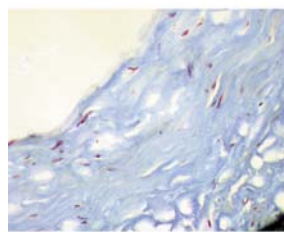
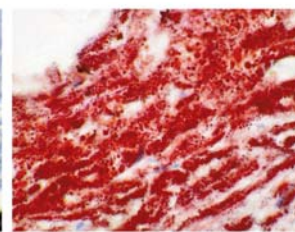
а. Накопление липидов между фибриллами КВ. Электронная микроскопия, $\times 40\ 000$.б. Деструкция коллагеновых фибрилл: фрагментация, разнонаправленность, накопление липидов между фибриллами. Электронная микроскопия, $\times 25\ 000$.

Рис. 2, а–е. Липоидоз коллагеновых волокон.

а. АБ с большим содержанием КВ. Окраска по Массону, $\times 100$.б. Серийный срез той же бляшки: КВ инфильтрированы липидами. Окраска жирным красным О, $\times 100$.в. Фрагмент АБ: КВ на большом протяжении утратили волокнистость и представлены аморфными, глыбчатыми массами. Окраска по Массону, $\times 200$.г. Фрагмент АБ: выраженная деструкция КВ с их фрагментацией и клеточной (воспалительной) реакцией. Окраска по Массону, $\times 200$.д. Фибринозного типа покрывка АБ с деструктивными изменениями КВ, плохо очерченными границами волокон и слабым окрашиванием. Окраска по Массону, $\times 400$.е. Тот же участок бляшки с выраженной инфильтрацией липидами КВ. Окраска жирным красным О, $\times 400$.

не более 4 см НАБ были отмечены в 51,6%, при большей их длине – в 80,2% случаев.

Наиболее частые и выраженные изменения в фиброзных частях бляшек характеризовались развитием инфильтрации КВ (основного элемента фиброзных АБ) ЛП. Это явление обозначалось как липоидоз КВ – ЛКВ (рис. 1, 2) и отмечалось во всех исследованных случаях. Для ЛКВ было характерно увеличение толщины КВ вследствие инфильтрации их ЛП. Причем в местах выраженного ЛКВ часто отмечалось ослабление их окрашиваемости.

Электронно-микроскопические исследования АБ выявили значительные изменения в структуре коллагена (КЛ) как в самой бляшке, так и в прилежащих участках интимы КА. Фибриллы КВ местами имели разную направленность в пределах одного пучка, часто были фрагментированы на отдельные короткие сегменты. Поперечная исчерченность КВ не всегда определялась. Между измененными фрагментированными фибриллами выявлялись липидные включения округлой или овальной формы, тесно прилегающие к фибриллам. Отмечались значительные поля КВ, инфильтрированных ЛП (см. рис. 1, а, б). В некоторых местах контакта коллагеновых фибрилл с ЛП отмечались участки слипания фибрилл между собой с потерей их первоначальной структуры.

По данным патоморфологических исследований наиболее легкая степень ЛКВ характеризовалась гомогенной или равномерной мелкозернистой инфильтрацией КВ ЛП. В АБ отмечался распространенный ЛКВ, занимающий значительную их часть или практически все КВ в бляшке (см. рис. 2, а, б). Контуры КВ при их липоидозе становились менее четкими, местами плохо различимыми, часто наблюдалась фрагментация КВ с образованием липидных масс в виде разнородных по размерам частиц. Эти липидные массы содержали большое количество кристаллических структур, которые обладали двоякопреломляющим эффектом при поляризационной микроскопии и были типичными для кристаллов эфиров холестерина.

На отдельных участках АБ, преимущественно в области их основания, а иногда на большем их протяжении, содержащие ЛП КВ были деструктивно изменены (см. рис. 2, в, г). При этом на месте КВ происходило образование глыбчатых и аморфных масс с утратой их волокнистости, которая сохранялась только на отдельных участках бляшек, преимущественно на их периферии. Частичное или полное разрушение КВ бляшек в ряде случаев сопровождалось появлением в этих зонах клеточной реакции (МФ, лимфоциты), что характерно для НАБ.

Деструктивные изменения содержащих ЛП КВ в АБ сопровождаются накоплением в бляшках мел-

козернистых аморфных липидных частиц, т.е. происходит образование очагов атероматоза в толще фиброзных бляшек. В далеко зашедших случаях ЛКВ наблюдается разрушение липидосодержащих КВ на большем их протяжении, что, по существу, приводит к формированию атероматозного типа бляшки. В пользу такой трактовки развития части атероматозных бляшек указывает наличие по всей их толщине большого количества деструктивно измененных липидосодержащих КВ с нечеткими прерывистыми контурами, с частичной или полной утратой волокнистости КВ. Такие измененные КВ можно было обнаружить на большем протяжении АБ, при этом часто сохраняется лишь небольшое количество КВ и их фрагментов с липидными включениями.

Обращает внимание, что наличие липидосодержащих КВ в бляшках обычно не коррелирует с накоплением ЛП вне фиброзных компонентов бляшек, где КВ имеются в незначительном количестве. Эти данные позволяют предположить, что ЛКВ в фиброзных АБ может быть одним из механизмов, способствующих усилению стенозирования КА при ИБС. Поскольку большая часть больных получали терапию статинами, то можно полагать также, что ЛП КВ более устойчивы к этой терапии, чем ЛП, не связанные с ними.

По периферии очагов с деструктивно-некротическими изменениями содержащих ЛП КВ в отдельных случаях отмечалось появление слоя мелкозернистых отложений известковых масс. Эти данные свидетельствуют о том, что ЛКВ, сочетающийся с их деструктивными изменениями, может быть одной из причин развития некрозов в фиброзных бляшках с их последующей кальцификацией.

Компьютерное морфометрическое исследование позволило выявить 3 вида АБ, отличающихся по степени стабильности: стабильные, условно стабильные (имеют отдельные признаки нестабильности) и нестабильные бляшки. От общего числа изученных таким образом случаев стабильные АБ были только у 27% больных, условно стабильные АБ – у 21%, НАБ – у 52%. Эти данные свидетельствуют о большой частоте наличия НАБ в КА у больных с хронической ИБС, которым было проведено аортокоронарное шунтирование. При сравнении площади различных компонентов стабильных АБ и НАБ в их покрышке и во всей бляшке отмечено, что признаки нестабильности были значительно более выраженными в покрышке (см. таблицу). Так, площадь, занятая ЛП в НАБ, по сравнению с таковой в стабильных АБ, увеличилась в 2 раза (с 14,1 до 31,1%), тогда как в покрышке – более чем в 4 раза (с 6,4 до 28,2%). Еще большие различия между стабильными АБ и НАБ были отмечены по площади, занятой МФ в бляшке – 3,4 и 7,2% и покрышке – 0,8 и 10,8% соответственно, что свидетельствует о большой значимости патологии покрышки в развитии нестабильности АБ.

НАБ, в отличие от стабильных, характеризовались существенным увеличением содержания в них липидного компонента на 55,7% и МФ на 53,8%, при этом одновременно наблюдалось уменьшение в них содержания КВ на 45,4% и ГМК на 21,1%. Еще большие различия по составу атеросклеротических компонентов были отмечены при изучении покрышек стабильных АБ и НАБ. Так, покрышки последних по сравнению с покрышками стабильных АБ содержали ЛП в 4,4 раза и МФ в 13,5 раза больше при небольшом уменьшении в них количества КВ и ГМК. Увеличение липидного компонента в покрышке НАБ в основном наблюдалось за счет инфильтрации ЛП КВ с развитием их деструктивных изменений (см. рис. 2, д, е). Эти изменения покрышек АБ – важные факторы, способствующие развитию эрозий, надрывов, разрывов, что определяет в значительной степени их нестабильность.

Площадь, занимаемая ЛП и МФ (дестабилизирующие АБ факторы) в НАБ и их покрышках, была значительно увеличена по сравнению с площадью стабильных АБ. Площадь, занимаемая КВ в НАБ, напротив, уменьшалась менее заметно в покрышке. Содержание ГМК в НАБ и их покрышках уменьшалось незначительно.

При сравнительном иммуноморфологическом исследовании разных отделов стабильных АБ и НАБ отмечалось также наиболее значительное увеличение количества МФ (CD-68) и Т-лимфоцитов (CD-4 и CD-8) в покрышке НАБ [10]. При этом были отмечены большие различия в количестве иммуноположительных клеток в разных отделах одной и той же АБ (центр, края бляшек, покрышка). В краях НАБ среднее количество CD-4 положительных клеток было 11,9, в стабильных АБ – 6,9 клетки, соответственно, для CD-8 – 18,3 и 8,7 клетки. При сравнении средних показателей CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитов в покрышке НАБ было почти в 2 раза больше, чем в покрышке стабильных АБ (7,1 и 2,7 клетки). Отмечено значительное увеличение количества CD-68 МФ в покрышке НАБ – их было в 7 раз больше, чем этих клеток в покрышках стабильных АБ: 35,4 и 5,8 клетки соответственно.

Обсуждение

Одним из основных критериев оценки нестабильности АБ в исследовании являлось установление соотношения стабилизирующих АБ структур, к которым отнесены ГМК и КВ, и дестабилизирующих ее элементов, представленных ЛП и МФ [11]. Это позволило, используя морфометрический метод оценки различных компонентов АБ, определить ИН каждой бляшки и выделить три типа АБ по степени их стабильности: стабильные АБ, бляшки с отдельными признаками нестабильности, НАБ.

При изучении соотношения дестабилизирующих и стабилизирующих бляшку структур в ЭАЭ-сегментах КА при ИБС более 50% изученных

Площадь, занимаемая дестабилизирующими (1) и стабилизирующими (2) структурами в покрышке АБ КА и ИН					
Виды бляшек	1		2		
	ЛП	МФ	КЛ	ГМК	ИН
Стабильные	6,4±2,5**	0,8±0,4**	14,6±1,1*	5,4±0,6	0,4±0,09**
Нестабильные	28,2±2,7	10,8±1,5	10,3±1,4	5,0±0,6	2,7±0,3

При сравнении стабильной и нестабильной атеросклеротической бляшки: * $p < 0,02$; ** $p < 0,001$.
Компоненты атеросклеротических бляшек: ЛП – липиды, МФ – макрофаги, КЛ – коллаген, ГМК – гладкомышечные клетки.

АБ имели $IN > 1$, т.е. были нестабильными. При этом значение IN определялось величинами, от незначительно превышающих 1 до в несколько раз ее превосходящих. Использование только морфологических критериев оценки атеросклеротических поражений КА без их морфометрии в части случаев может оказаться недостаточным для определения нестабильности АБ.

В процессе развития атеросклероза можно выделить две основные его фазы:

- 1) образование стабильных бляшек с развитием коронарного стеноза;
- 2) дестабилизация и нарушение целостности этих бляшек с последующим тромбообразованием или без него.

Кроме того, нами выделяются еще два возможных варианта этого процесса:

- а) образование АБ с признаками нестабильности только со стороны покрышки бляшки;
- б) наличие в КА НАБ без нарушения целостности, имеющих высокий риск разрыва. При исследовании ЭАЭ-сегментов КА (длиной 4 см и более) при ИБС НАБ с нарушением их целостности в виде разрывов, надрывов, кровоизлияний, эрозий интимы были отмечены в 1/2 изученных материалов. Однако эти и другие признаки нестабильности бляшек – большое содержание ЛП (более 40% поверхности среза бляшек), наличие выраженных воспалительных явлений, значительное истончение (до 15 мкм) покрышки АБ – отмечались почти в 80% наблюдений.

Анализ полученных нами данных показал, что по мере возрастания нестабильности АБ может наблюдаться практически одинаковое содержание в них дестабилизирующих структур (ЛП и МФ), тогда как содержание стабилизирующих структур значительно уменьшается, прежде всего КВ, за счет выраженных деструктивно-некротических изменений. Это обстоятельство следует учитывать при рассмотрении механизмов развития нестабильности АБ, до сих пор оно принимается во внимание недостаточно [3, 12–15]. Механизмы уменьшения количества КЛ в НАБ разнообразны. При исследовании ЭАЭ-сегментов КА во всех случаях нами отмечались признаки выраженного ЛКВ с развитием их деструктивных изменений. При этом отмечалось утолщение КВ, значительное ослабление их окрашиваемости по Массону, утрата четкости очертаний КВ, фрагментация их и образование бесформенных масс. Воспалительная клеточная реакция при ЛКВ отмечалась нами только при наличии выраженных деструктивно-некротических изменений КВ; в случаях ЛКВ без выраженных деструктивных изменений она была незначительной.

В развитии процессов дезорганизации соединительной ткани АБ, характеризующейся деструктивными изменениями, фрагментацией и мукоидным набуханием КВ, принимают участие металлопротеиназы МФ [16, 17]. Однако какой-либо четкой зависимости между степенью выраженности ЛКВ (при отсутствии выраженных деструктивных их изменений) и выраженностью макрофагальной реакции нами не отмечалось. Воспалительные реакции являются фактором, влияющим на стабильность бляшки в результате экспрессии клетками воспаления металлопротеиназ, которые разрушают КЛ и тем самым благо-

приятствуют возникновению разрыва АБ. Уменьшение количества КЛ в НАБ связывается также со снижением его синтеза ГМК и повышенным апоптозом ГМК [18, 19].

Итак, механизмы развития НАБ довольно сложны и связываются в основном с увеличением в бляшках дестабилизирующих компонентов АБ, а именно ЛП и МФ. Участие других компонентов АБ в развитии их нестабильности учитывается недостаточно. Однако проведенные нами исследования и литературные данные свидетельствуют о том, что в формировании НАБ, несомненно, принимают участие все компоненты АБ. Отмеченные ранее изменения КВ с их липоидозом и деструктивными изменениями ослабляют стабилизирующие свойства коллагенового компонента АБ. Кроме того, при развитии НАБ наблюдается не только увеличение содержания ЛП в АБ, но и увеличение количества МФ, секретирующих металлопротеиназы, разрушающие КВ.

Итак, в развитии и прогрессировании нестабильности АБ принимают участие все ее компоненты, и это необходимо иметь в виду при изучении механизмов развития нестабильности АБ.

Литература

1. Львова Н.Л., Трусов О.А., Шеголев А.И., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия нестабильной атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. *Арх. пат.* 2007; 4: 22–5.
2. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука, 2011.
3. Севергина Л.О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома. *Арх. пат.* 2005; 3: 51–4.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
5. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 6–11.
6. Virmani R, Burke A, Farb A et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Amer Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl. 8): 13–8.
7. Shiomi M, Yamada S, Ito T. Atheroma stabilizing effects of simvastatin due to depression of macrophages or lipid accumulation in the atherosclerotic plaques of coronary plaque-prone WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 178: 287–94.
8. Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А. и др. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. *Арх. пат.* 2005; 3: 24–8.
9. Жданов В.С., Черпаченко Н.М., Дробкова И.П. и др. Некрозы и кальцификация коронарных артерий при хронической форме ишемической болезни сердца. *Тер. арх.* 2010; 12: 16–8.
10. Чумаченко П.В., Белоконов Е.В., Акчурин Р.С., Жданов В.С. Субпопуляции Т-лимфоцитов и макрофагов в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Арх. пат.* 2012; 1: 3–6.
11. Черпаченко Н.М., Дробкова И.П., Жданов В.С. Морфометрическая характеристика атеросклеротических бляшек в коронарных артериях человека при ИБС по данным определения их индекса нестабильности. *Арх. пат.* 2011; 6: 6–10.
12. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М: Реафарм, 2005.
13. Nadkarni SK, Bouma BE, de Boer J et al. Evaluation of collagen in atherosclerotic plaques: the use of two coherent laser-based imaging methods. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 439–45.
14. Shah PK, Falk E, Badimon JJ et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. *Circulation* 1995; 92: 1565–9.
15. Shah RK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15S–122S.
16. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2006; 97: 175–80.
17. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 265–82.
18. Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF et al. Diagnosis and treatment of coronary vulnerable plaques. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 209–22.
19. Kocks MM, Knaapen MW. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 267–80.

Ю.А.Пелогейкина, Л.И.Серебрякова, И.М.Студнева, Д.Н.Кхатри, О.В.Цкитишвили,
А.А.Азьмуко, М.В.Сидорова, М.Е.Палькеева, Ж.Д.Беспалова, О.И.Писаренко

Влияние С-концевого фрагмента адипокина апелина на экспериментальное ишемическое и реперфузионное повреждение сердца

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Изучение кардиозащитных свойств С-концевого фрагмента адипокина апелина на модели региональной ишемии и реперфузии сердца крысы *in vivo*.

Материалы и методы. Апелин-12 (А-12) получен методом автоматического твердофазного синтеза пептидов. Острый инфаркт миокарда (ИМ) у наркотизированных крыс Вистар моделировали 40-минутной окклюзией передней нисходящей артерии с последующей 60-минутной реперфузией. А-12 вводили внутривенно болюсно до ишемии (7, 35, 70 или 350 нмоль/кг) или одновременно с началом реперфузии (35, 70, 350 или 700 нмоль/кг). Регистрировали изменения параметров гемодинамики и электрокардиографии. Повреждение миокарда оценивали по размеру ИМ, активности маркеров некроза в крови и метаболическому состоянию зоны риска.

Результаты. Введение А-12 как до ишемии, так и после сопровождалось снижением систолического артериального давления (САД) и достоверным ограничением размера ИМ по сравнению с контролем. Введение после ишемии наиболее эффективной дозы А-12 (350 нмоль/кг веса) снижало активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме в 2 раза по сравнению с контролем. Эта группа характеризовалась лучшим сохранением макроэргических фосфатов, достоверно большим энергетическим потенциалом кардиомиоцитов и двукратным снижением накопления лактата в ткани зоны риска. Введение L-NAME (10 мг/кг за 10 мин до окончания региональной ишемии) вызывало устойчивое повышение САД, но не влияло на размер ИМ по сравнению с контролем. При использовании А-12 на фоне L-NAME САД снижалось в достоверно меньшей степени, ИМ был на 26% больше, а активности ЛДГ и МВ-КК в конце реперфузии были в 1,5 и 1,8 раза выше соответственно, чем при использовании одного А-12.

Заключение. А-12 способен уменьшать ИМ и регулировать энергетический обмен у крыс *in vivo*, запуская зависящие от оксида азота механизмы защиты миокарда.

Ключевые слова: апелин-12, инфаркт миокарда, метаболизм зоны риска, маркеры некроза, L-NAME.

Effect of C-terminal fragment of adipokine apelin on experimental cardiac ischemic and reperfusion damage

Yu.A.Pelogeikina, L.I.Serebryakova, I.M.Studneva, D.N.Kkhatri, O.V.Tskitishvili, A.A.Azmuko, M.V.Sidorova, M.E.Palkeyeva, Zh.D.Bespalova, O.I.Pisarenko

Abstract

Objective: to examine cardioprotective effects of C-terminal fragment of adipokine apelin, employing *in vivo* model of ischemia/reperfusion (I/R) injury.

Materials and Methods. Apelin-12 (A-12) was synthesized by the automatic solid phase method. Acute myocardial infarction was induced by 40-min LAD coronary artery occlusion followed by 60-min coronary reperfusion in anaesthetized male Wistar rats. A-12 was administrated before ischemia (7, 35, 70 or 350 nmol/kg) or at the onset of the reperfusion (35, 70, 350 or 700 nmol/kg). Hemodynamic variables and ECG were monitored throughout the experiment. Myocardial injury was assessed by infarct size, activity of necrosis markers in plasma and metabolic state of the area at risk.

Results. Administration of mentioned doses of A-12, before or after ischemia, was accompanied by a decrease in systolic blood pressure (SBP) and a significant limitation of infarct size compared with the control. Postischemic intravenous injection of the most effective A-12 dose (350 nmol/kg) reduced LDH and MB-CK activities in plasma in 2 times compared with control. This group was characterized by improved preservation of high-energy phosphates, reliably increased energy charge of cardiomyocytes and twice reduced lactate accumulation in the area at risk. Administration of L-NAME (10 mg/kg, 10 min prior to reperfusion) caused stable increase in SBP, but didn't affect the infarct size in comparison with control. Coadministration of A-12 and L-NAME significantly decreased a rise of SBP, increased the infarct size by 26%, LDH and MB-CK activities in plasma at the end of reperfusion by 1,5 and 1,8 times, respectively, compared with these indices after treatment with A-12 alone.

Conclusions. The results indicate the ability of A-12 to reduce infarct size and regulate energy metabolism of the area at risk of left ventricular in rats *in vivo*, triggering NO-dependent mechanisms of myocardium protection.

Key words: apelin-12, myocardial infarction, metabolism of area at risk, markers of necrosis, L-NAME.

Сведения об авторах

Пелогейкина Юлия Александровна – мл. науч. сотр. Лаб. метаболизма сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

E-mail: NewEra@yandex.ru

Серебрякова Лариса Ивановна – вед. науч. сотр. Лаб. метаболизма сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

Тел.: +7 (495) 414-67-57

Студнева Ирина Михайловна – вед. науч. сотр. Лаб. метаболизма сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

Тел.: +7 (495) 414-67-37

Кхатри Денис Нарендрович – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова. Тел.: +7 (495) 414-61-46

Цкитишвили Ольга Владимировна – ст. науч. сотр. Лаб. метаболизма сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

Тел.: +7 (495) 414-67-57

Азьмуко Андрей Андреевич – вед. науч. сотр. Лаб. синтеза пептидов ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7 (495) 414-67-16

Сидорова Мария Владимировна – вед. науч. сотр. Лаб. синтеза пептидов ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

Тел.: +7 (495) 414-67-16

Палькеева Марина Евгеньевна – ст. науч. сотр. Лаб. синтеза пептидов ИЭК. Тел.: +7 (495) 414-67-16

Беспалова Жанна Дмитриевна – рук. лаб. Лаб. синтеза пептидов ИЭК. Тел.: +7 (495) 414-67-86

Писаренко Олег Иванович – рук. лаб. Лаб. метаболизма сердца ИЭК. Тел.: +7 (495) 414-67-64

Ишемия и последующая реперфузия миокарда характеризуются повышенным образованием ряда вазоактивных пептидов, включенных в адаптационные механизмы клеток в условиях изменившегося кислородного и энергетического обеспечения [1–3]. К их числу относится адипокин апелин – эндогенный пептид, состоящий из 77 аминокислот и являющийся лигандом APJ-рецептора, сопряженного с G-белком [4–6]. Гены апелина и APJ-рецептора активно экспрессируются в разных органах и тканях, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки коронарных сосудов и кардиомиоциты [5, 7]. Активация системы апелин/APJ-рецептор вызывает гипотензивный и положительный инотропный эффекты [7–9], что указывает на ее важную роль в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза. В последние годы было обнаружено, что две изоформы апелина – апелин-36 и апелин-13 – обладают кардиопротективной активностью и способны защищать сердце от ишемического и реперфузионного стресса. Под действием этих пептидов происходило уменьшение размеров инфаркта миокарда (ИМ) и улучшение восстановления сократительной функции изолированного перфузируемого сердца мышей и крыс после тотальной или региональной ишемии [10–12]. Это сочеталось с увеличением активности в миокарде супероксиддисмутазы, уменьшением образования продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и меньшими повреждениями сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов (КМЦ) [12]. В культуре неонатальных и зрелых КМЦ, подвергнутых ишемии и реоксигенации, апелин-13 усиливал образование оксида азота (NO), экспрессию NO-синтазы и одновременно подавлял продукцию супероксиданиона [12]. Предполагается, что одним из механизмов действия апелина может быть активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [12, 13], хотя есть расхождение во мнении, так как в некоторых работах не было обнаружено изменений в фосфорилировании или активности eNOS под действием апелина-13 [10]. Получены экспериментальные подтверждения, что апелин-13 и в меньшей степени апелин-36 ингибируют открытие митохондриальной поры и апоптоз в КМЦ крыс при моделировании оксигенационного стресса [10, 12]. Рядом авторов высказана гипотеза о том, что физиологически более активный апелин-13 иницирует механизмы запрограммированного клеточного выживания, которые запускаются каскадами реперфузионных киназ [14–16]. Она была подтверждена отменой влияния апелина-13 на открытие митохондриальной поры и гибелью КМЦ в присутствии ингибиторов фосфатидил-инозитол-3-киназы, Akt-киназы (PI3K-Akt) и митогенактивируемой p44/42 киназы [10]. Эти данные свидетельствуют о возможности существенного улучшения метаболического состояния постишемического сердца под влиянием экзогенного апелина.

Целью настоящей работы было изучение на модели региональной ишемии и реперфузии сердец крыс *in vivo* кардиопротективных свойств минимального биологически активного фрагмента пептида апелина – апелина-12 (A-12), идентичного у животных различных видов и человека. Предполагалось сопоставить влияние A-12 при его введении

до периода ишемии и в начале периода реперфузии на показатели гемодинамики, размеры ИМ, а также оценить его действие на метаболизм миокарда и повреждения клеточных мембран. Для того чтобы оценить роль образования NO в кардиопротективном действии апелина, были проведены опыты с введением неспецифического ингибитора NO-синтазы метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина (L-NAME).

Материалы и методы

Получение A-12. A-12 (H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH, M=1442,7) был получен путем автоматического твердофазного синтеза на пептидном синтезаторе фирмы Applied Biosystems 431A (Германия) с использованием F_{moc}-методологии. Конечный продукт был очищен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии до 98% чистоты и охарактеризован с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии и MALDI-масс-спектрометрии (m/z 1423,5; расчетная молекулярная масса – 1422,7).

Препарирование животных. Эксперименты проводили на крысах-самцах Вистар массой 300–400 г, содержащихся на стандартной диете. У наркотизированных 20% уретаном животных (120 мг/кг внутривенно) в условиях трахеотомии осуществляли искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом с помощью аппарата KTR-5 (Hugo Sacks Electronik). Яремную вену катетеризировали для введения A-12 и 2% раствора Evans Blue в конце опыта. Сонную артерию катетеризировали для регистрации артериального давления (АД). Грудную клетку вскрывали продольным рассечением грудины и освобождали сердце от перикарда. Для создания региональной ишемии миокарда левый желудочек (ЛЖ) прошивали атравматической иглой 5–0 под левым ушком в направлении, перпендикулярном большой оси сердца. Затягивание лигатуры на передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), находящейся в толще прошитого миокарда, прекращало кровоснабжение участка миокарда; ослабление лигатуры приводило к восстановлению коронарного кровотока [17].

Гемодинамические показатели регистрировали в ходе всего опыта в режиме реального времени. АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли тензотометрическим датчиком, присоединенным к катетеру, с помощью полиграфа Biograph-4 (Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения). Для подтверждения моделирования региональной ишемии, вызванной окклюзией ПНА, использовали показатели электрокардиограммы в отведении II. Запись показателей на компьютер выполняли с помощью аналого-цифрового преобразователя USB 6210 и специальной программы в системе LabView 7 (National Instruments, США).

Протокол эксперимента. После окончания препарирования животного следовал период стабилизации (30 мин) гемодинамических показателей (исходное состояние). Животных произвольным образом распределили на экспериментальные группы. В группах с введением A-12 до окклюзии его вводили внутривенно в дозе 7, 35, 70 или 350 нмоль/кг после периода стабилизации, затем окклюзировали ПНА в течение 40 мин, продолжи-

тельность последующей реперфузии составляла 60 мин. В группах с использованием пептида в начале реперфузии его вводили внутривенно в дозе 35, 70, 350 или 700 нмоль/кг после 40-минутной окклюзии ПНА, затем следовал 60-минутный период реперфузии. Ингибитор NOS L-NAME растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг за 10 мин до окончания региональной ишемии отдельно (группа N) или совместно с апелином (группа N+A). В серии N+A использовали оптимальную дозу A-12 350 нмоль/кг веса. Животным контрольной группы (КГ) вместо препаратов внутривенно вводили физиологический раствор. A-12, L-NAME или физиологический раствор вводили болюсом в объеме 0,5 мл. Режим введения и доза L-NAME обеспечивали ингибирование NOS во время реперфузии, что было подтверждено результатами ранее проведенной работы [18]. В конце опыта для идентификации зоны риска (ЗР) и интактной области миокарда реокклюзировали ПНА и в яремную вену вводили болюсом 2,0 мл 2% раствора Evans Blue. Затем вырезали сердце и выделяли ЛЖ для последующего определения размеров ИМ. В сердцах некоторых групп вырезали ЗР и замораживали в жидком азоте для последующего анализа метаболитов.

Измерение размеров инфаркта. Использовали метод гистохимической локализации ЗР и ИМ при окрашивании ткани 2, 3, 5-трифенилтетразолий хлоридом (ТФТ) [17]. Из ЛЖ готовили поперечные срезы толщиной около 1,5–2 мм, которые затем инкубировали 10 мин в 1% растворе ТФТ в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4 при 37°C). В результате интактная область ЛЖ была окрашена в синий цвет, неповрежденная область ЗР – в кирпично-красный, а зона ИМ оставалась неокрашенной (телесного цвета). Полученные образцы сканировали, площади ИМ и ЗР определяли методом компьютерной планиметрии, используя программу Imagesal. После этого срезы взвешивали для определения массы ЛЖ. В каждой группе рассчитывали отношения ЗР/вес ЛЖ и ИМ/ЗР в процентах [19].

Повреждение миокардиальной ткани. Его оценивали по увеличению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме крови. Около 0,5 мл крови собирали в гепаринизированные пробирки из венозного катетера в исходном состоянии (перед окклюзией ПНА) и после 1 ч реперфузии. Плазму от-

деляли центрифугированием (1600×g в течение 10 мин при 5°C). Активность ферментов определяли на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 при $\lambda=340$ нм и выражали в МЕ/л плазмы.

Анализ метаболитов ЗР. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) в гомогенизаторе Ultra-Turrax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием при 2800×g в течение 10 мин при 4°C. Супернатанты нейтрализовали 5 М K₂CO₃ до рН 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при -20°C до определения метаболитов. Сухой вес гомогенизированной ткани определяли после высушивания образцов в течение суток при 110°C. Аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ), фосфокреатин (ФКр), креатин (Кр) и лактат в тканевых экстрактах определяли спектрофотометрически, используя энзиматические методы [20]. Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сухого веса.

Реагенты. Для синтеза пептида A-12 использовали производные аминокислот, реагенты и растворители фирм Bachem и Fluka (Швейцария). При проведении опытов использовали ингибитор NOS L-NAME фирмы Sigma-Aldrich. Реагенты и ферменты для анализа метаболитов ЗР, Evans Blue, ТФТ применяли фирмы Sigma Chemical Co. (США). Активности ЛДГ и МВ-КК в плазме определяли, используя наборы фирмы BioSystems (Испания).

Статистическая обработка данных. Значения выражены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Влияние введения A-12 перед региональной ишемией на гемодинамические показатели и размеры ИМ. В исходном состоянии систолическое АД (САД) было практически одинаковым во всех группах и составляло 95 ± 4 мм рт. ст., ЧСС – 352 ± 9 мин⁻¹. В контроле введение физиологического раствора не оказывало влияния на САД и ЧСС при последующей региональной ишемии и реперфузии (табл. 1). Введение A-12 до окклюзии ПНА в дозе 7, 35, 70 или 350 нмоль/кг [группы А(7), А(35), А(70) и А(350)] снижало САД зависимым от

Таблица 1. Влияние введения A-12 до ишемии на изменения САД и ЧСС при региональной ишемии и реперфузии сердца у наркотизированных крыс

	Исходные значения	Ишемия 2–4 мин	Реперфузия 60 мин
САД, мм рт. ст.			
К	95±2	94±1	96±3
A(7)	97±6	86±6 ^a	95±4
A(35)	84±4	69±4 ^a	85±5
A(70)	89±4	65±5 ^a	92±4
A(350)	90±3	57±2 ^{a6b}	83±3
ЧСС, уд/мин			
К	365±6	361±4	362±4
A(7)	347±13	330±12 ^a	326±14
A(35)	366±10	315±15 ^a	344±11
A(70)	336±9	269±20 ^{a6}	309±10
A(350)	358±8	265±21 ^{a6}	333±11

Примечание. Данные представлены как M±m для серий из 10–15 опытов. Достоверно отличается ($p<0,05$) от: а – контроля, б – А(7), в – А(35).

Таблица 2. Влияние введения А-12 после ишемии на изменения САД и ЧСС при региональной ишемии и реперфузии сердца у наркотизированных крыс

	Исходные значения	Реперфузия	
		2–5 мин	60 мин
САД, мм рт. ст.			
К	95±2	94±1	96±3
A(35)	103±6	89±2 ^a	102±5
A(70)	100±4	76±3 ^{ab}	99±6
A(350)	95±3	61±2 ^{ab6}	86±3
A(700)	102±8	65±2 ^{ab6}	85±8
ЧСС, уд/мин			
К	365±6	361±4	362±4
A(35)	353±7	335±4 ^a	318±11
A(70)	364±9	302±22 ^{ab}	328±15
A(350)	353±8	233±18 ^{ab}	332±7
A(700)	335±14	114±17 ^{ab6r}	322±23

Примечание. Данные представлены как М±m для серий из 10–15 опытов. Достоверно отличается (p<0,05) от: а – контроля, б – А(35), в – А(70), г – А(350).

Таблица 3. Влияние внутривенного введения А-12 на содержание АН, ФКр и лактата в ишемической зоне сердец наркотизированных крыс

Метаболит	Исходные значения	Конец реперфузии	
		Контроль	A(350)
АТФ	20,21±1,13	5,63±0,48 ^a	6,95±0,61 ^a
АДФ	5,63±0,53	4,12±0,42 ^a	4,18±0,36 ^a
АМФ	1,34±0,30	1,78±0,29	1,76±0,17
ΣАН	27,18±1,19	11,53±1,12 ^a	12,89±0,91 ^a
ЭП	0,85±0,02	0,67±0,01 ^a	0,70±0,01 ^{a6}
ФКр	20,50±1,77	6,12±1,15 ^a	15,34±2,75 ⁶
Кр	46,12±3,62	35,64±3,64	31,46±1,18 ^a
ΣКр	66,62±3,29	41,75±3,51 ^a	46,80±3,92 ^a
Лактат	0,56±0,10	9,52±0,83 ^a	5,35±0,47 ^a

Примечание. Данные представлены как М±m (в мкмоль/г сухого веса) для серий из 6 опытов. Достоверно отличается (p<0,05) от: а – исходного состояния, б – контроля. ΣАН=АТФ+АДФ+АМФ. ЭП=(АТФ+0,5АДФ)/ΣАН. Общий креатин (ΣКр)=ФКр+Кр.

дозы образом до 85, 82, 73 и 63% соответственно от исходного уровня в течение первых 2, 3, 3 и 4 мин ишемии соответственно. К окончанию реперфузии САД практически полностью восстанавливалось до исходного значения. Сразу после введения А-12 в группах А(7), А(35), А(70) и А(350) одновременно с падением САД происходило кратковременное снижение ЧСС на 5, 14, 20 и 26% от исходного значения соответственно и восстановление этого параметра в течение 5 мин до исходного значения (см. табл. 1).

Гистохимический анализ срезов ЛЖ после реперфузии не выявил достоверных различий в ЗР между группами: эта величина составляла в среднем 39,8±1,1% от веса ЛЖ. Влияние исследованных доз А-12 при введении до окклюзии ПНА на размеры ИМ отражено на рис. 1. В группах А(7), А(35), А(70) и А(350) размер ИМ был достоверно меньше на 19, 24, 22 и 26% соответственно, чем в контроле. Наиболее эффективной для ограничения размеров ИМ в данном блоке экспериментов оказалась доза 350 нмоль/кг.

Влияние введения А-12 в начале реперфузии на гемодинамические показатели, размеры ИМ, активность маркеров некроза в плазме и метаболизм ЗР. В исходном состоянии САД было практически одинаковым во всех группах и составляло 100±5 мм рт. ст., ЧСС – 351±8 мин⁻¹. В контроле введение физиологического раствора не приводило к изменению

САД и ЧСС при последующей реперфузии (табл. 2). Введение А-12 в дозах 35 и 70 нмоль/кг после региональной ишемии снижало САД до 86 и 76% от исходного уровня соответственно ко 2-й минуте реперфузии. К окончанию реперфузии САД практически полностью восстанавливалось до исходного значения. В группах А(350) и А(700) после введения пептида САД снижалось до 64% от исходного значения к 5 и 7-й минутам реперфузии соответственно; к концу реперфузии этот показатель восстанавливался до 91 и 83% соответственно. Сразу после введения А-12 в экспериментальных группах [А(35), А(70), А(350) и А(700)] одновременно с падением САД происходило кратковременное снижение ЧСС на 5, 17, 34 и 66% от исходного значения соответственно и практически полное восстановление этого параметра в течение 5 мин до исходного значения (см. табл. 2).

Гистохимический анализ срезов ЛЖ после реперфузии не выявил достоверных различий в ЗР между группами: эта величина составляла в среднем 38,4±1,8% веса ЛЖ. Введение А-12 в дозах 35, 70, 350 и 700 нмоль/кг снижало размеры ИМ на 24, 26, 40 и 33% соответственно по сравнению с контролем (см. рис. 1). Так же, как и для введения пептида перед ишемией, наиболее эффективной при введении во время реперфузии оказалась доза 350 нмоль/кг.

Таблица 4. Влияние внутривенного введения A-12 и L-NAME на активность маркеров некроза в плазме крови у наркотизированных крыс

	Исходные значения	Конец реперфузии		
		Контроль	A(350)	N+A
ЛДГ	91,7±20,5 ^a	1336,8±207,5	704,3±133,5 ^a	1053,9±311,1
МВ-КК	274,3±27,2 ^a	2100,1±154,9	915,1±131,2 ^a	1633,3±205,5 ^b

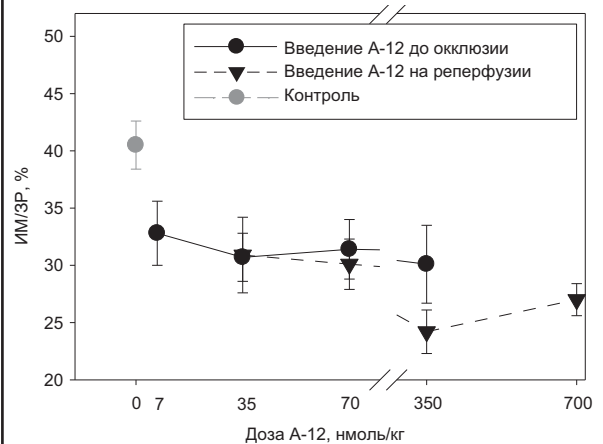
Примечание. Данные представлены как M±m (в МЕ/л плазмы) для серий из 6 опытов. Достоверно отличается ($p < 0,05$) от: а – контроля, б – A(350).

Влияние A-12 на энергетическое состояние миокарда оценивали по изменениям в метаболизме ЗР ЛЖ крысы. Изменения в содержании адениннуклеотидов и конечного продукта гликолиза – лактата в конце реперфузии, вызванные введением A-12 после периода региональной ишемии в наиболее эффективной дозе 350 нмоль/кг, сопоставлены с исходными уровнями этих метаболитов в ЛЖ сердца в табл. 3. В контроле под действием ишемии и последующей реперфузии происходило снижение содержания АТФ в 3,6 раза по сравнению с исходным значением, а также уменьшение содержания АДФ и увеличение содержания АМФ. В результате общий фонд адениннуклеотидов (Σ АН) был снижен более чем в 2 раза, энергетический потенциал (ЭП) – на 21% по сравнению с предыдущими значениями. Уровень ФКр в контроле был снижен более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем, в результате чего общий фонд креатина (Σ Кр) оказался ниже исходного на 37%. Об ингибировании окисления глюкозы при реперфузии свидетельствовало семнадцатикратное увеличение содержания лактата в миокарде по сравнению с исходными значениями. Введение A-12 практически не влияло на сохранение пула АН к концу реперфузии по сравнению с контролем (см. табл. 3), однако незначительное перераспределение в содержании АН достоверно увеличивало ЭП кардиомиоцитов в сердцах крыс группы A(350). Введение A(350) приводило к достоверному увеличению восстановления ФКр до 75% от исходного значения. Содержание Σ Кр в группе A(350) в конце реперфузии достоверно не отличалось от этого показателя в контроле. Обнаруженное улучшение энергетического состояния ЗР сочеталось с практически двукратным уменьшением содержания лактата в ткани.

Изменения активности маркеров некроза – ЛДГ и МВ-КК – в плазме были изучены при введении наиболее эффективной дозы A-12 (350 нмоль/кг). Из данных, приведенных в табл. 4, очевидно, что развитие ИМ в контроле сопровождалось значительным увеличением активности обоих ферментов в конце реперфузии по сравнению с исходным состоянием (до окклюзии ПНА). Под влиянием A-12 активности ЛДГ и МВ-КК достоверно снижались на 47% ($p < 0,05$) и 56% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с контролем.

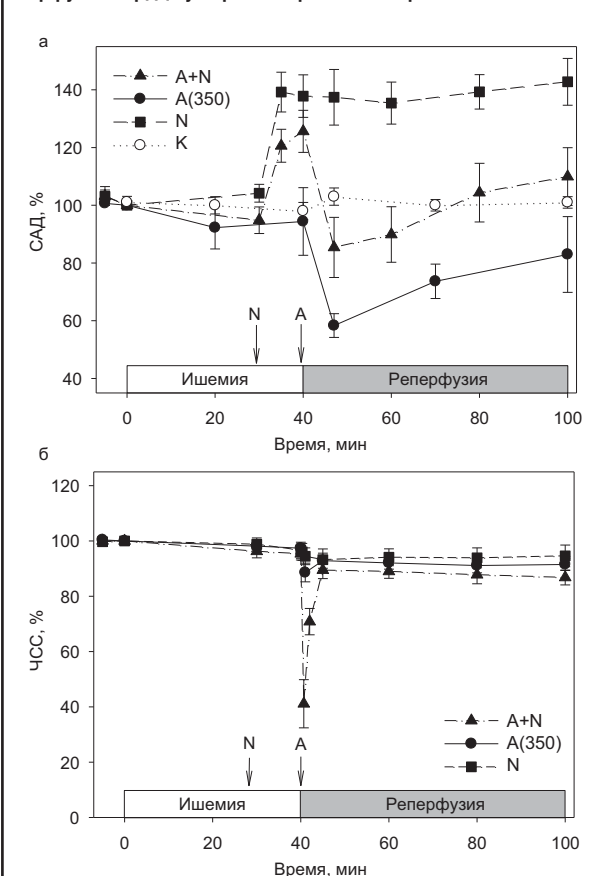
Влияние ингибирования NO-синтазы на кардиопротективные свойства A-12. Введение ингибитора NOS L-NAME вызывало увеличение САД в среднем на 40% от исходного, которое сохранялось до конца реперфузии (рис. 2, а). Введение A-12 в дозе 350 нмоль/кг на фоне действия L-NAME снижало САД на стадии ранней реперфузии в достоверно меньшей степени, чем при использовании одного пептида. В течение последующей реперфузии САД восстанавливалось быстрее, достигая исходного значения к 30-й мину-

Рис. 1. Влияние внутривенного введения A-12 на размеры ИМ у наркотизированных крыс.

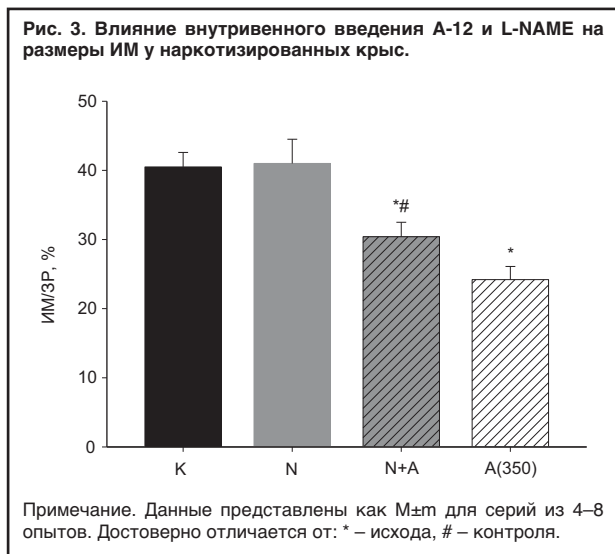


Примечание. Данные представлены как M±m для серий из 7–12 опытов.

Рис. 2. Влияние внутривенного введения A-12 и L-NAME на динамику САД (а) и ЧСС (б) при региональной ишемии и реперфузии сердца у наркотизированных крыс.



Примечание. Данные представлены как M±m для серий из 4–10 опытов. Стрелками N и A показано введение L-NAME (10 мг/кг) и A-12 (350 нмоль/кг) соответственно.



те. При введении L-NAME в группе N происходило недостоверное снижение ЧСС (рис. 2, б). Введение A-12 на фоне ингибирования NOS в группе N+A вызывало резкое снижение ЧСС (до 40% от исходного значения), которое сопровождалось его практически полным восстановлением в течение 5 мин.

Гистохимический анализ срезов ЛЖ после реперфузии не выявил достоверных различий в ЗР между группами K, N, N+A и A(350): эта величина составляла $38,6 \pm 1,6$; $35,5 \pm 0,8$; $41,7 \pm 3,0$ и $41,5 \pm 2,7$ веса ЛЖ соответственно. Введение L-NAME не влияло на величину ИМ по сравнению с контролем (рис. 3). Совместное использование L-NAME и A-12 достоверно уменьшало способность пептида ограничивать размеры ИМ. В этом случае размеры ИМ были на 26% больше, чем при введении одного апелина, хотя и оставались на 25% меньше контрольных значений.

Ухудшение кардиопротективных свойств A-12 в присутствии L-NAME сопровождалось увеличением активности маркеров некроза в плазме по сравнению с этими показателями в группе A(350) (см. табл. 4). При этом активности ЛДГ и МВ-КК были в 1,5 и 1,8 раза соответственно выше данных показателей при введении апелина. Несмотря на то, что оба показателя были ниже контрольных значений, достоверно от них они не отличались.

Обсуждение

В настоящей работе исследовано кардиопротективное действие A-12 на модели острого ИМ у наркотизированных крыс. В выполненных опытах защита миокарда апелином осуществлялась при его введении до окклюзии ПНА или сразу после периода ишемии. Показано, что введение A-12 достоверно ограничивает размеры ИМ (см. рис. 1), снижает активность маркеров некроза в плазме (см. табл. 4) и улучшает энергетическое состояние ЗР (см. табл. 3). Эти данные принципиально согласуются с ранее полученными результатами по уменьшению размеров ИМ апелином-13 на модели региональной ишемии у мышей *in vivo* [10]. Есть мнение, что защитное действие экзогенного С-терминального фрагмента апелина опосредовано активацией компонентов сигнального каскада реперфузионных киназ, включающих фосфорилирование фосфатидилинозитол-3-ОН-ки-

назы (PI3K) и Akt (протеинкиназы B), а также активируемой митогеном протеинкиназы p44/42 и регулируемой внеклеточными сигналами киназы ERK1/2 [21, 22]. Это подтверждается уменьшением ограничения зоны ИМ под действием апелина-13 в присутствии ингибиторов киназ PI3K-Akt (LY294002) и p44/42 (UO126) [10]. Аналогично, использование ингибиторов киназ PI3K/Akt и ERK1/2 вортманнина и PD098059 в культуре неонатальных КМЦ, подвергнутых гипоксии и реоксигенации, снижало выживаемость клеток, вызванную апелином-13 [12].

Одним из этапов запрограммированного клеточного выживания являются фосфорилирование и активация eNOS. Наша работа вносит ясность в неоднозначный вопрос о включении NO в механизмы клеточной защиты, иницируемые апелином [10, 13, 22]. Существенное увеличение размеров ИМ и повреждения мембран постишемических КМЦ, которое наблюдалось при совместном использовании A-12 с ингибитором NOS L-NAME, указывает на включение каскада PI3K/Akt/eNOS и образования NO под действием пептида A-12 (см. рис. 3 и табл. 4). Отмеченное зависимое от дозы снижение САД при введении A-12 (см. табл. 1, 2), скорее всего, могло быть обусловлено вазодилаторным действием образующегося NO. Взятые вместе, эти факты свидетельствуют о том, что NO является одним из ключевых медиаторов защитного действия апелина.

Отметим, что ограничение зоны ИМ было эффективным при внутривенном введении A-12 болюсом на стадии ранней реперфузии (см. рис. 1). Это позволяет считать синтезируемый нами пептид посткондиционирующим агентом, действие которого обусловлено использованием адаптационных сдвигов в обмене миокарда, иницирующихся каскадами реперфузионных киназ при его связывании с APJ-рецептором. Этот экспериментальный факт хорошо согласуется с данными более ранних работ по уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения сердца под действием введения апелина-36, апелина-13 и [Pyr]апелина-13 на реперфузии [10, 11, 22]. Существенно, что способность A-12 и более длинных С-концевых фрагментов пептида ограничивать размеры ИМ сопоставима. Полученные результаты обосновывают возможность создания на основе A-12 фармакологических агонистов APJ-рецептора, перспективных для лечения пациентов с острым коронарным синдромом.

Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ № 11-04-00078-а.

Литература

1. Verma S, Fedak PW, Weisel RD et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 2332–6.
2. Infanger M, Faramarzi S, Grosst J et al. Expression of vascular endothelial growth factor and receptor tyrosine kinases in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16: 291–9.
3. Smith CC, Mocanu MM, Davidson SM et al. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 5–13.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471–6.

5. Boucher J, Masri B, Daviaud D et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764–71.
6. Lee DK, Cheng R, Nguyen T et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.
7. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: II187–II193.
8. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87–92.
9. Chen MM, Ashley EA, Deng DX et al. Novel role for the potent endogenous inotropic apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432–9.
10. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007; 102: 518–28.
11. Kleinz MJ, Baxter GF. Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K/Akt and P70S6 kinase. *Regul Pept* 2008; 146: 271–7.
12. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30: 1144–52.
13. Jia YX, Lu ZF, Zhang J et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas. *Peptides* 2007; 28: 2023–9.
14. Masri B, Lablou H, Mazarguil H et al. Apelin (65–77) activates extracellular signal-regulated kinases via a PTX-sensitive G protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 290: 539–45.
15. Masri B, Knibiebler B, Audigier Y. Apelin signaling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Sig* 2005; 17: 415–26.
16. Smith CC, Mocanu MM, Bowen J et al. Temporal changes in myocardial salvage kinases during reperfusion following ischemia: Studies involving the cardioprotective adipocytokine apelin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 409–14.
17. Kitakaze M, Takashima S, Funaya H et al. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size. *Am J Physiol* 1997; 272: H2071–H2078.
18. Liu P, Xu B, Forman IJ et al. L-NAME enhances microcirculatory congestion and cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion in rats. *Shock* 2002; 17(3): 185–92.
19. Писаренко ОИ, Студнева ИМ, Серебрякова ЛИ и др. Защита миокарда крыс селективным ингибитором Na⁺/H⁺ обмена и ишемическим preconditionированием. *Кардиология*. 2005; 45 (2): 37–44.
20. Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press 1974; (3, 4): 1464–7; 1772–6; 1777–81; 2127–31.
21. Smith CB, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmac Ther* 2011; 129: 206–19.
22. Rastaldo R, Cappello S, Folino A et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300 (6): H2308–15.

В.Л.Лакомкин, В.И.Капелько

Влияние длительного назначения митохондриального антиоксиданта SkQ1 на сократительную функцию изолированного сердца

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель работы. Изучить изменения сократительной функции миокарда под влиянием длительного применения SkQ1. **Материал и методы.** Работа проведена на изолированных сердцах крыс, получавших SkQ1 в течение 3 нед в разных дозировках (0,02–250 нмоль/кг/сут) в условиях ретроградной перфузии сердца с контролируемой скоростью при 37°C модифицированным раствором Кребса–Хензелейта, насыщенным карбогеном. Регистрировали давление в изоволюмическом баллончике, помещенном в полость левого желудочка, при обычной и повышенной вдвое скорости перфузии.

Результаты. Сердца крыс, получавших низкие дозировки SkQ1 (0,2–2,0 нмоль/кг), отличались умеренным снижением тонуса коронарных сосудов и развиваемого давления, сочетавшимся с ускоренным расслаблением миокарда, в то время как действие более высоких дозировок SkQ1 (50–250 нмоль/кг) характеризовалось повышением развиваемого давления, но снижением частоты сокращений. Это свидетельствует, что длительное применение SkQ1 сопровождается зависимыми от дозы изменениями сократительной функции миокарда, которые, скорее всего, обусловлены изменением кальциевого транспорта в кардиомиоцитах.

Заключение. Длительное применение митохондриально ориентированного антиоксиданта SkQ1 вызывает дозозависимые изменения системы ионного транспорта кардиомиоцитов.

Ключевые слова: антиоксиданты, тонус коронарных сосудов, расслабление миокарда, кальциевый транспорт.

Effect of prolonged administration of mitochondrial antioxidant SkQ1 on the contractile function of the isolated heart

V.L.Lakomkin, V.I.Kapelko

Summary

The aim. The study of myocardial contractile function alterations induced by prolonged SkQ1 administration.

Materials and methods. The study has been performed in isolated hearts of rats received SkQ1 daily for 3 weeks in varied dosages, 0,02–250 nanomols/kg/day. The hearts were perfused retrogradely with controlled rate at 37°C by modified Krebs-Henseleit solution aerated with carbogen. The pressure in isovolumic balloon inserted into the left ventricle was monitored at usual and elevated perfusion rates.

Results. The hearts of rats received low SkQ1 dosages, 0,2–2,0 nanomols/kg, showed a moderately decreased tonus of coronary arteries and developed pressure combined with accelerated myocardial relaxation. The action of higher SkQ1 dosages, 50–250 nanomols/kg, resulted in increased pressure development associated with lower heart rate. The results suggest that prolonged SkQ1 administration has been associated with dose-dependent alterations of the myocardial contractile function which most probably were due to changes in calcium transport in cardiomyocytes.

Conclusion. A prolonged administration of SkQ1, mitochondrially oriented antioxidant, resulted in dose-dependent alterations in cardiomyocyte ionic transport system.

Key words: antioxidants, tonus of coronary vessels, myocardial relaxation, calcium transport.

Сведения об авторах

Лакомкин Владимир Леонидович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7 (495) 414-67-55

Капелько Валерий Игнатьевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7 (495) 414-67-54

Митохондрии (МХ) в клетках миокарда являются не только «энергетическими станциями», продуцирующими аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) и тепло, они также служат главным источником образования активных форм кислорода (АФК), которые участвуют в регуляции метаболических процессов, в том числе транспорта Ca^{2+} . Активность многих митохондриальных ферментов зависит от Ca^{2+} [1], и повышение уровня Ca^{2+} ускоряет образование АТФ [2, 3], что является формой взаимосвязи между функцией и ее энергообеспечением [4]. Поэтому метаболические изменения в МХ могут повлиять на сократительную функцию миокарда. В последние годы в связи со стремлением уменьшить продуцирующую АФК функцию МХ активно развивается направленный транспорт в МХ разных антиоксидантов [5–7]. Он осуществляется при помощи так называемых ионов Скулачева (одним из которых является катион трифенилфосфония), проникающих в клетки с отрицательным потенциалом. Присоединение к нему некой полезной молекулы позволяет транспортировать ее непосредственно в МХ, обладающие в клетках наибольшим отрицательным потенциалом. Существенный таким образом в сериях работ группы М. Murphy [5, 6, 8] транспорт коэнзима Q_{10} (MitoQ) действительно повысил их антиоксидантную способность [6]. Коэнзим Q_{10} – компонент митохондриальных мембран, единственный синтезируемый в организме мембранный антиоксидант, уже давно привлекает внимание своей способностью ограничивать повреждения миокарда при окислительном стрессе [9–11].

Недавно группой химиков под руководством В.П. Скулачева была синтезирована потенциально более перспективная молекула, получившая обозначение SkQ1 [12], в которой, в отличие от MitoQ, убихинон был заменен пластохиноном, выполняющим в растительных клетках аналогичную функцию. Поскольку в растительных клетках напряжение кислорода значительно выше, чем в животных клетках, пластохинон должен обладать гораздо более высоким антиоксидантным потенциалом. Молекула SkQ1, имея в своей структуре того же «лоцмана», что и MitoQ, может проникать в МХ клеток разных органов и повышать их антиоксидантные свойства [13, 14], в том числе и в миокарде [15–18]. Однако изучение действия SkQ1 на метаболизм и функцию миокарда пока не служило предметом исследования. В данной работе была изучена сократительная функция изолированно-

го сердца крыс, длительное время получавших SkQ1 в разных дозировках.

Материалы и методы

Крысы популяции Wistar весом 300–350 г получали препарат SkQ1 ежедневно в течение 3 нед в избранных дозировках внутрь посредством добавления к навеске творога. Контрольной группе (КГ) животных к корму добавляли бромат натрия в аналогичной дозировке. Опыты на изолированных сердцах выполняли через 1–2 дня после окончания введения препаратов по стандартной методике [11] в условиях ретроградной перфузии сердца при 37°C с контролируемой при помощи перистальтического насоса скоростью перфузии модифицированным раствором Кребса–Хензелейта, насыщенным карбогеном. Начальную скорость потока устанавливали на уровне примерно 10 мл/мин/г. В полость левого желудочка (ЛЖ) вводили катетер с латексным баллончиком постоянного объема, достаточного для создания конечного диастолического давления в желудочке на уровне 10–15 мм рт. ст. Изменение давления в баллончике регистрировали электроманометром Gould Statham P23Db и самописцем Gould 2400S (США). Основным показателем интенсивности сократительной функции (ИСФ) было произведение развиваемого давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки процесса расслабления рассчитывали индекс расслабления, представляющий частное деления максимальной скорости снижения давления на развиваемое давление [19]. Протокол опыта включал оценку инотропной реакции сердца в ответ на двукратное увеличение скорости перфузии.

Результаты и обсуждение

Всего было выполнено 112 опытов на сердцах крыс, получавших SkQ1, и 70 опытов на животных КГ. Большое количество контрольных опытов обусловлено тем, что работу выполняли в течение длительного времени, в связи с чем к 1 и 2-й сериям SkQ1 была своя КГ. Поскольку результаты контрольных опытов существенно не отличались, они были сведены в одну группу. Введение SkQ1 крысам в течение 3 нед в любой дозировке не оказало значимого влияния на прирост массы тела по сравнению с массой тела животных КГ. Исходные показатели функции сердца в КГ соответствовали регистрируемому в течение ряда лет на данной установке. Сводные результаты применения SkQ1, представленные в таблице, свидетельствуют о наличии зависимых от дозы

Сократительная функция сердец крыс, получавших SkQ1 в разных дозировках								
	Контроль	Дозировки SkQ1, нмоль/кг						
		0,02	0,2	0,5	2	5	50	250
Число опытов	70	24	35	9	11	10	11	22
ПД в аорте, мм рт. ст.	54±1	53±2	42±2*	45±1*	43±2*	55±2	57±2	56±2
Частота сокращений, Гц	4,22±0,06	4,35±0,11	4,42±0,06	4,22±0,04	4,8±0,14*	4,22±0,19	3,9±0,14	3,81±0,11*
Развиваемое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	121±2	115±4	105±2*	110±5*	113±6	123±5	139±5*	133±4*
Показатель ИСФ, мм рт. ст. × с ⁻¹)	510±8	488±15	460±11*	468±16*	532±21	557±34	542±17	496±16
Скорость развития давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	3810±92	3670±151	3730±106	3650±115	4200±158*	4280±129*	4520±198*	3720±250
Скорость падения давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	2430±62	2400±111	2350±75	2660±105	2680±39*	2920±136*	2640±71	2440±120
Индекс расслабления с ⁻¹	20,4±0,5	21,8±0,5	22,3±0,4*	24,2±0,4*	24,3±1,0*	23,4±0,7*	19,0±0,6	18,5±1,1
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	13±1	13±1	14±0	12±1	11±1	14±1	13±1	16±1

Примечание. Скорость коронарной перфузии ~10 мл/мин/г; *статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

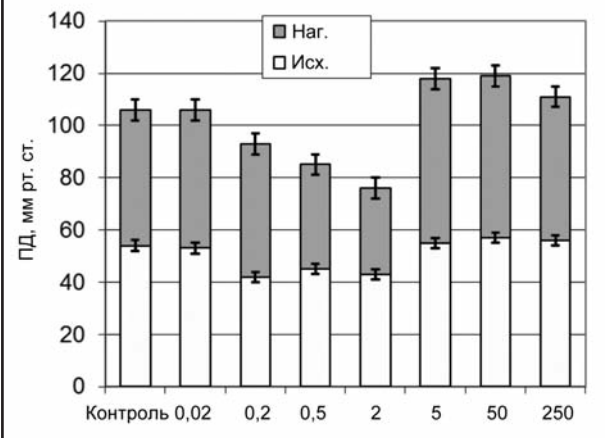
изменений сократительной функции ЛЖ и тонуса коронарных сосудов, оцениваемого по изменениям перфузионного давления (ПД).

ПД оказалось достоверно сниженным на 13–20% ($p < 0,01$) в 3 сериях из 7, причем эти изменения наблюдали в диапазоне доз SkQ1 от 0,2 до 2,0 нмоль/кг (см. таблицу). В двух группах с низкими дозировками SkQ1 (0,2 и 0,5 нмоль/кг) наблюдали сниженные величины развиваемого давления и показателя ИСФ, а в двух группах с высокими дозировками SkQ1 (50–250 нмоль/кг) сниженная ЧСС сочеталась с повышенными величинами развиваемого давления. Данное соотношение является типичным для сердец крыс, что обеспечивает относительную устойчивость показателя ИСФ, рассчитываемого как произведение этих величин. Следует отметить, что в группах крыс с низкими дозировками SkQ1 (0,2–5 нмоль/кг) индекс расслабления был достоверно выше по сравнению с контрольной величиной.

Увеличение скорости перфузии сердца вдвое сопровождалось значительным приростом ПД – оно возрастало примерно в 2 раза почти во всех группах (рис. 1). Но в группах крыс, получавших SkQ1 в низких дозировках (0,5–2 нмоль/кг), прирост ПД был достоверно меньше, в результате разница абсолютных величин по сравнению с КГ стала еще более заметной. Так, в группе получавших 2 нмоль/кг разница по сравнению с контролем возросла при увеличении скорости перфузии с -20 до -28%. Рост ПД во всех группах сочетался с увеличением развиваемого давления и ЧСС. В результате показатель ИСФ возрастал в 1,4–1,5 раза. В КГ наблюдали высокую корреляцию ($r=0,82$) между величинами ПД и показателя ИСФ (рис. 2).

В группах, получавших SkQ1, прирост показателя ИСФ, развиваемого давления и максимальной скорости развития давления был сходным с таковыми в КГ (рис. 3). Максимальная скорость снижения давления, как правило, возрастала значительно меньше, чем развиваемое давление или максимальная скорость развития давления. Однако в группе SkQ1 (2 нмоль/кг) прирост этих показателей был одинаковым (см. рис. 3). В результате индекс расслабления при высокой скорости перфузии в данной группе – $24,0 \pm 1,0 \text{ с}^{-1}$ был достоверно выше, чем в КГ – $19,0 \pm 0,5 \text{ с}^{-1}$ ($p < 0,01$). В отличие от этого индекс расслабления в группе, получавшей SkQ1 в дозе 250 нмоль/кг, $16 \pm 0,6 \text{ с}^{-1}$, был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в КГ.

Рис. 1. ПД при обычной (нижние столбики) и увеличенной (верхние столбики) скорости перфузии изолированного сердца в сериях опытов с разной дозировкой SkQ1 (нмоль/кг, 3 нед, М±m).



Таким образом, как при средней, так и при высокой скорости перфузии для групп с низкой дозировкой SkQ1 было характерно сочетание сниженного сосудистого тонуса и развиваемого давления, в то время как для групп с высокой дозировкой SkQ1 соотношение было скорее обратным. Противоположные изменения претерпевал индекс расслабления – он был значительно повышен в сериях с низкой дозировкой SkQ1 и уменьшился при высокой дозировке SkQ1 (см. рис. 3).

Результаты исследования показали, что применение SkQ1 в очень широком диапазоне концентраций, охватывающих 4 порядка, не нарушает существенно ни сократительную функцию миокарда, ни тонус коронарных сосудов, ни их способность адекватно реагировать на естественную инотропную нагрузку. Вместе с тем выполнение достаточно большого количества опытов позволило выявить относительно небольшие, но вполне достоверные изменения.

1. Изменения сократительной функции. При низких дозировках SkQ1 наблюдалось ускоренное расслабление миокарда, сочетавшееся с небольшим снижением развиваемого давления, а при высоких – повышение развиваемого давления, но снижение ЧСС и тенденция к замедлению расслабления. Эти изменения наблюдались при отсутствии внешних влияний и, значит, характеризуют состояние сократительной функции кар-

Рис. 2. Соотношение между ПД и показателем ИСФ, произведение развиваемого давления (мм рт. ст.) и частоты сокращений (s^{-1}) в опытах контрольной серии.

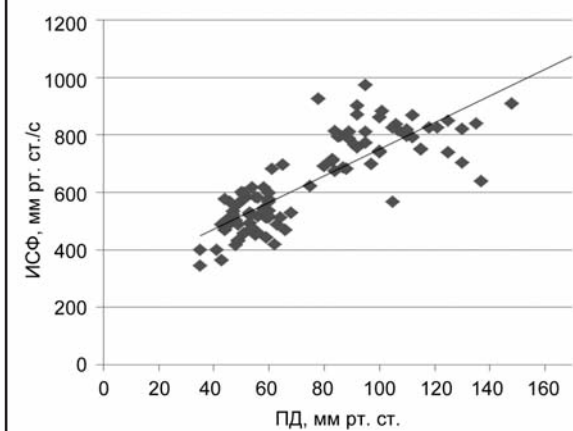
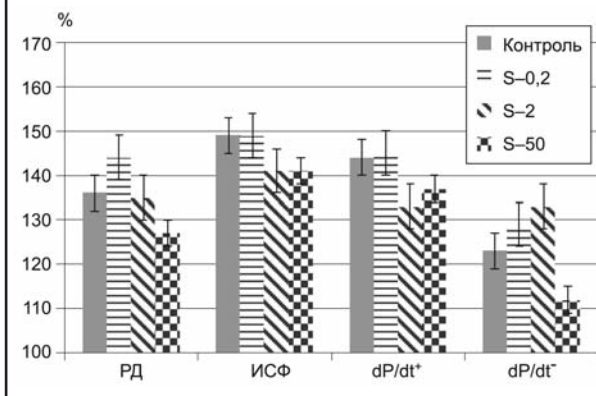


Рис. 3. Прирост величин развиваемого давления (РД), показателя ИСФ, максимальных скоростей развития (dP/dt^+) и снижения (dP/dt^-) давления в ЛЖ при повышении скорости коронарной перфузии в КГ и группах опытов с разной дозировкой SkQ1 (0,2–2,0–50 нмоль/кг, 3 нед). Соответствующие величины при исходной скорости коронарной перфузии приняты за 100%.



диомиоцитов (КМЦ) *per se*. Очевидно, что переменными величинами являются транспорт Ca^{2+} в КМЦ и кальциевая активация миофибрилл. В изолюмическом режиме работы сердца ускоренное расслабление миокарда отражает, скорее всего, повышенную скорость поглощения Ca^{2+} из миофибрилл Ca^{2+} -АТФазой саркоплазматического ретикулума (СПР). При оценке этого факта следует иметь в виду, что КМЦ кролика с повышенной индукцией Ca^{2+} -АТФазы, характеризовавшиеся ускоренным поглощением Ca^{2+} в СПР и повышением его содержания в нем, отличались вместе с тем сниженной амплитудой сокращения [20]. Это означает, что устойчивое изменение баланса Ca^{2+} между СПР и миофибриллами в пользу первого ускоряет удаление Ca^{2+} из миоплазмы и снижает степень активации миофибрилл.

Транспорт Ca^{2+} в КМЦ находится под постоянным влиянием активных форм кислорода – супероксида, пероксида водорода и нитроксида [21]. Известно, что супероксид и пероксид водорода, окисляя тиоловые группы Ca^{2+} -АТФазы, замедляют процесс расслабления [22] и тем самым сдвигают баланс в сторону миофибрилл. Подобная окислительная модификация молекул Ca^{2+} -АТФазы является необходимым компонен-

том реализации положительного инотропного эффекта оубаина [23]. Вместе с тем АФК, окисляя тиоловые группы воротного белка СПР – риадинового рецептора RyR2, повышают чувствительность белка к концентрации Ca^{2+} [24–26] и тем самым способствуют открытию канала и выходу Ca^{2+} . Такая ситуация в большей степени характерна для тех групп, которые получали SkQ1 в относительно высоких дозировках (5–50 нмоль/кг).

Напротив, группы, получавшие низкие дозировки (0,2–2 нмоль/кг), характеризовались противоположными изменениями. Эти результаты могут быть обусловлены, например, сопутствующей активацией синтазы оксида азота (NOS1) [27], ускоряющей транспорт Ca^{2+} в СПР, или уменьшением выработки МХ супероксида, оказывающего противоположное действие [22]. Такое представление согласуется с данными, показавшими, что мобилизующие Ca^{2+} сигналы увеличивают поступление Ca^{2+} в МХ и способствуют образованию АФК в них [28], а антиоксиданты могут снижать Ca^{2+} -сигнал [29]. Показано, что митохондриально ориентированный антиоксидант MitoQ ограничивает кальциевые осцилляции в клетках поджелудочной железы [30]. Подобного эффекта можно ожидать от применения SkQ1 в низких дозировках – уменьшение выработки АФК МХ будет снижать окислительную модификацию молекул Ca^{2+} -АТФазы и тем самым ускорять расслабление миокарда. Предположение о влиянии разных доз SkQ1 на кальциевый транспорт, согласно которому умеренное накопление SkQ1 в МХ сдвигает баланс Ca^{2+} в пользу СПР, а повышенное накопление сдвигает баланс Ca^{2+} в сторону миофибрилл, нуждается в экспериментальной проверке. Следует заметить, что уменьшение тяжести аритмий, вызванных кальциевой перегрузкой КМЦ при окислительном стрессе [15–18], проявлялось именно при действии низких доз SkQ1, что совпадает с указанным предположением.

2. Изменения тонуса коронарных сосудов.

Снижение артериального тонуса наблюдали только при относительно низких дозировках SkQ1 (0,2–2,0 нмоль/кг). Как известно, тонус гладкомышечных клеток, находящихся в стенках артерий, определяется зависимым от кальция фосфорилированием регуляторных легких цепей миозина (ЛЦМ) и может сильно изменяться независимо от концентрации Ca^{2+} в миоплазме [31]. Степень фосфорилирования ЛЦМ зависит от соотношения активностей киназы и фосфоорилазы ЛЦМ, соответственно повышающих или снижающих кальциевую чувствительность миозина. Естественными регуляторами активности этих ферментов являются эндотелин-1 и NO, образующиеся в эндотелиоцитах. Известно, что активность NO-синтазы эндотелиоцитов (NOS3) возрастает при увеличении напряжения сдвига на эндотелии или при гипоксии [32] с последующей активацией NOS3 и зависимого от NO расслабления гладких мышц сосудистой стенки. Одновременно это сочетается с повышенным образованием супероксида и пероксида водорода в эндотелиальных клетках [33, 34].

В наших опытах при низких дозировках SkQ1 артериальный тонус был снижен уже в исходном состоянии по сравнению с величиной, устанавливаемой в начале перфузии: 60–65 мм рт. ст. При

оценке этого факта следует принимать во внимание, что перфузия изолированного сердца происходила не кровью, а кристаллоидным раствором с гораздо меньшим содержанием кислорода, но значительно увеличенной скоростью потока, компенсирующей недостаток кислорода в растворе. Клеточная гипоксия, ощущаемая в МХ, сочетается с выработкой повышенного количества супероксида и H_2O_2 , уровень которых прямо коррелирует с поглощением кислорода и коронарного потока [35–38]. Эти АФК, особенно пероксид водорода, способный проникать через клеточные мембраны, являются трансляторами метаболического статуса МХ. Высказывают предположение, что H_2O_2 является тем гиперполяризующим эндотелиальные клетки фактором, который наряду с зависимым от эндотелия фактором расслабления, вырабатываемым эндотелиальной NO-синтазой, определяет тонус гладкомышечных клеток [34].

Таким образом, как повышенный кислородный запрос от МХ КМЦ, так и повышенная активность NOS3 снижают исходный тонус коронарных сосудов в первые минуты после начала перфузии изолированного сердца. Затем, по мере устранения гипоксии КМЦ, влияние первого фактора снижается, и тонус определяется главным образом состоянием эндотелия, подвергаемого напряжению сдвига. В этом аспекте интересно отметить, что при дальнейшем увеличении напряжения сдвига разница величин ПД между контролем и группами с низкими дозировками SkQ1 становится более значительной. Это позволяет думать, что эти сердца отличаются более высокой реактивностью на напряжение сдвига. При анализе данного факта следует иметь в виду, что МХ эндотелиоцитов вырабатывают широкий спектр АФК, причем первичные радикалы – супероксид, нитроксид и H_2O_2 – могут затем превращаться во вторичные – пероксинитрит и гидроксил-радикал, обладающие ингибирующим действием на эндотелиальную NO-синтазу [34]. Можно предполагать, что уменьшение выработки АФК, МХ эндотелиоцитов крыс, получавших SkQ1, позволяет этому ферменту реагировать на увеличение скорости перфузии в более широком диапазоне.

3. Взаимосвязь изменений сократительной функции и тонуса коронарных сосудов.

Тонус коронарных сосудов в высокой степени определяется потребностью миокарда в кислороде, зависящей от интенсивности сократительной функции. Вместе с тем автономное изменение тонуса и обусловленное им изменение скорости коронарной перфузии, сопровождающееся значительной активацией NOS3, снижают ПД во всех опытах. Известно, что нитроксид, образуемый NOS3, нитрозилируя тиоловые группы кальциевых каналов сарколеммы, уменьшает вход Ca^{2+} при активации [39]. Такое представление хорошо согласуется с результатами опытов, показавших, что сердца мышей с повышенной экспрессией NO-синтазы отличались сниженным уровнем систолического Ca^{2+} и сократимости [40]. Также внутрикоронарное введение доноров NO в опытах на сердцах млекопитающих сопровождалось небольшим снижением развиваемого давления и некоторым ускорением расслабления с последующим увеличением наполнения ЛЖ [41]. Следовательно, снижение развиваемого давления в группах с низкими дозировками SkQ1 при исход-

ной скорости перфузии может быть просто следствием меньшего поступления Ca^{2+} в КМЦ.

Наряду с этим скорость коронарной перфузии, как известно, является важным детерминантом развития давления сердечной мышцы в связи с наличием известного активирующего влияния на чувствительные к растяжению мембранные каналы [42, 43]. Это позволяет объяснить выравнивающие величины развиваемого давления и ИСФ в указанных группах с контролем при высокой скорости перфузии (см. рис. 3), когда, несмотря на большее снижение тонуса (см. рис. 1), действие чисто механического фактора на мембраны усиливалось.

4. Сравнение действия SkQ1 и коэнзима Q_{10} .

В связи с тем, что SkQ1 выполняет в мембранах МХ функцию, аналогичную коэнзиму Q_{10} , т.е. является важным звеном системы переноса электронов в МХ и антиоксидантом, любопытно сопоставить их действие на сократительную функцию. Это сопоставление тем более правомерно, что опыты с коэнзимом Q_{10} были выполнены на изолированных сердцах крыс в аналогичных условиях. Водную субстанцию коэнзима Q_{10} в виде препарата «Кудесан» («Аквион», Россия) крысы получали с водой в течение 3–6 нед. Это сопровождалось многократным увеличением содержания коэнзима Q_{10} в плазме, а также увеличением его содержания в миокарде на 63% [44]. Результаты показали отсутствие значимого влияния препарата на уровень сократительной функции и расслабление миокарда как при исходном, так и при повышенном уровне скорости коронарной перфузии. Единственным достоверным изменением было снижение конечного диастолического давления в ЛЖ, что в условиях изоволюмического режима указывает на улучшение растяжимости миокарда, значимое для насосной функции сердца. Вместе с тем антиоксидантная защита миокарда была повышена, что нашло свое отражение и в повышении резистентности миокарда к токсическому действию H_2O_2 [44, 45]. Таким образом, и коэнзим Q_{10} , и SkQ1 являются эффективными антиоксидантами, но последний обладает, по-видимому, более широким спектром воздействия на метаболизм и функцию КМЦ.

Литература

1. Denton RM, McCormack JG, Edgell NJ. Role of calcium ions in the regulation of intramitochondrial metabolism. Effects of Na^+ , Mg^{2+} and ruthenium red on the Ca^{2+} -stimulated oxidation of oxoglutarate and on pyruvate dehydrogenase activity in intact rat heart mitochondria. *Biochem J* 1980; 190: 107–17.
2. Jouaville LS, Pinton P, Bastianutto C et al. Regulation of mitochondrial ATP synthesis by calcium: evidence for a long-term metabolic priming. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13807–12.
3. Rimessi A, Giorgi C, Pinton P, Rizzuto R. The versatility of mitochondrial calcium signals: from stimulation of cell metabolism to induction of cell death. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777: 808–16.
4. Капелько В.И. Влияние гипоксии и ишемии на ионный транспорт и сократительную функцию сердечной мышцы. *Бюллетень ВКНЦ*. 1981; 1: 103–10.
5. Smith RA, Porteous CM, Gane AM, Murphy MP. Delivery of bioactive molecules to mitochondria in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5407–12.
6. James AM, Cochemé HM, Smith RAJ, Murphy MP. Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species: impli-

- cations for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools. *J Biol Chem* 2005; 280: 21295–312.
7. Skulachev VP. How to clean the dirtiest place in the cell: cationic antioxidants as intramitochondrial ROS scavengers. *IUBMB Life* 2005; 57: 305–10.
8. Ross MF, Kelso GF, Blaikie FH et al. Lipophilic triphenylphosphonium cations as tools in mitochondrial bioenergetics and free radical biology. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70: 222–30.
9. Niihori K, Yokoyama H, Crestanello JA, Whitman GJ. Acute administration of liposomal coenzyme Q10 increases myocardial tissue levels and improves tolerance to ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 1998; 79: 141–5.
10. Crestanello JA, Doliba NM, Doliba NM et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion. *J Surg Res* 2002; 102: 221–8.
11. Лакомкин ВЛ, Коркина ОВ, Цыленкова ВГ и др. Защитное действие убихинона (коэнзима Q₁₀) при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2002; 12 (42): 51–5.
12. Скулачев ВП. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. *Биохимия*. 2007; 72 (12): 1700–14.
13. Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YuN et al. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach. *Biochimica Biophysica Acta* 2009; 1787: 437–61.
14. Антоненко ЮН, Аветисян АВ, Бакеева ЛЕ и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro*. *Биохимия*. 2008; 73 (12): 1576–606.
15. Бакеева ЛЕ, Барсков ИВ, Егоров МВ и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 2. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия*. 2008; 73 (12): 1607–21.
16. Лакомкин ВЛ, Капелько ВИ. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2009; 49 (10): 55–60.
17. Лакомкин ВЛ, Капелько ВИ. Профилактический эффект нового антиоксиданта SkQ1 при окислительном стрессе. *CardioSomatika*. 2011; 2 (2): 105–10.
18. Лакомкин ВЛ, Абрамов АА, Капелько ВИ. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 уменьшает интенсивность желудочковых аритмий, вызванных адреналином. *Кардиология*. 2011; 51 (11): 69–73.
19. Меерсон ФЗ, Капелько ВИ. Роль взаимосвязи между интенсивностью сократительной функции и скоростью расслабления в приспособлении сердца к возрастающей нагрузке. *Кардиология*. 1974; 14 (7): 43–53.
20. Teucher N, Prestle J, Seidler T et al. Excessive sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase expression causes increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake but decreases myocyte shortening. *Circulation* 2004; 110 (23): 3553–9.
21. Капелько ВИ. Редокс-регуляция ритма сердца. *Биохимия*. 2012; 77 (8): (в печати).
22. Luo J, Xuan YT, Gu Y, Prabhu SD. Prolonged oxidative stress inverts the cardiac force-frequency relation: role of altered calcium handling and myofilament calcium responsiveness. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 64–75.
23. Kennedy DJ, Vetteth S, Xie M et al. Ouabain decreases sarco(end)plasmic reticulum calcium ATPase activity in rat hearts by a process involving protein oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (6): H3003–11.
24. Marengo JJ, Hidalgo C, Bull R. Sulfhydryl oxidation modifies the calcium dependence of ryanodine-sensitive calcium channels of excitable cells. *Biophys J* 1998; 74: 1263–77.
25. Xie H, Zhu P-H. Biphasic modulation of ryanodine receptors by sulfhydryl oxidation in rat ventricular myocytes. *Biophys J* 2006; 91: 2882–91.
26. Zima AV, Blatter LA. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 310–21.
27. Wang H, Viatchenko-Karpinski S, Sun J et al. Regulation of myocyte contraction via neuronal nitric oxide synthase: role of ryanodine receptor S-nitrosylation. *J Physiol* 2010; 588: 2905–17.
28. Kametani R, Miura T, Harada N et al. Carvedilol inhibits mitochondrial oxygen consumption and superoxide production during calcium overload in isolated heart mitochondria. *Circ J* 2006; 70: 321–6.
29. Camello-Almaraz C, Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ. Mitochondrial reactive oxygen species and Ca²⁺ signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1082–8.
30. Camello-Almaraz MC, Pozo MJ, Murphy MP, Camello PJ. Mitochondrial production of oxidants is necessary for physiological calcium oscillations. *J Cell Physiol* 2006; 206: 487–94.
31. Воронников АВ, Крымский МА, Ширинский ВП. Внутриклеточная сигнализация и фосфорилирование белков при сокращении гладких мышц. *Биохимия*. 2002; 67 (12): 1587–610.
32. Мелькумянц АМ, Балаиов АА. Механочувствительность артериального эндотелия. М.: Триада, 2005.
33. Miura H, Bosnjak JJ, Ning G et al. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circ Res* 2003; 92 (2): e31–40.
34. Li JM, Shab AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1014–30.
35. Kokusbo Y, Komaru T, Takeda S et al. Hydrogen peroxide derived from beating heart mediates coronary microvascular dilation during tachycardia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (5): 1057–63.
36. Valdez LB, Boveris A. Mitochondrial nitric oxide synthase, a voltage-dependent enzyme, is responsible for nitric oxide diffusion to cytosol. *Front Biosci* 2007; 12: 1210–9.
37. Saitoh S, Zhang C, Tune JD et al. Hydrogen peroxide: a feed-forward dilator that couples myocardial metabolism to coronary blood flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2614–21.
38. Liu Y, Zhao H, Li H et al. Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circ Res* 2003; 93: 573–80.
39. Poteser M, Romanin C, Schreiber W et al. S-nitrosation controls gating and conductance of the alpha 1 subunit of class C L-type Ca²⁺ channels. *J Biol Chem* 2001; 276: 14797–803.
40. Brunner F, Andrew P, Wolkart G et al. Myocardial contractile function and heart rate in mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2001; 104: 3097–102.
41. Paulus WJ, Bronzwaer JG. Myocardial contractile effects of nitric oxide. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (4): 371–83.
42. Lamberts RR, van Rijen MH, Sipkema P et al. Increased coronary perfusion augments cardiac contractility in the rat through stretch-activated ion channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282 (4): H1334–40.
43. Капелько ВИ. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках. *Рос. физиол. журн*. 2004; 6: 681–91.
44. Лакомкин ВЛ, Коновалова ГГ, Каленикова ЕВ и др. Коэнзим Q защищает миокард крысы при окислительном стрессе, индуцируемом пероксидом водорода. *Биохимия*. 2004; 69 (5): 639–46.
45. Лакомкин ВЛ, Коновалова ГГ, Каленикова ЕВ и др. Изменение антиоксидантного статуса миокарда под влиянием коэнзима Q₁₀ при окислительном стрессе. *Биохимия*. 2005; 70 (1): 97–104.

*

Е.М.Кумскова¹, О.А.Антонова², С.А.Балашов², А.К.Тихазе¹,
А.М.Мелькумяни², В.З.Ланкин¹

Влияние природных дикарбониллов на структурно-функциональные свойства липопротеидов низкой плотности и эндотелиоцитов

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ;

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Сравнить действие малонового диальдегида (МДА) и глиоксала на физико-химические свойства липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и механические свойства эндотелиоцитов.

Материалы и методы. ЛПНП плазмы крови человека модифицировали природными дикарбонилами – МДА и глиоксалем, после чего исследовали спектральные характеристики образующихся флуорофоров, электрофоретическое поведение, окисляемость и агрегацию частиц ЛПНП. Культивируемые эндотелиоциты из пупочной вены человека обрабатывали МДА и глиоксалем, а деформируемость клеток оценивали, измеряя параметр жесткости методом микропипеточной аспирации.

Результаты. МДА вызывал большее накопление флуорофоров в ЛПНП и большее изменение физико-химических свойств частиц ЛПНП, чем модифицированные глиоксалем ЛПНП. Однако модифицированные глиоксалем ЛПНП обладали большей окисляемостью и большей способностью к агрегации, чем ЛПНП, модифицированные МДА. Инкубация с МДА увеличивала жесткость эндотелиоцитов, инкубация с глиоксалем, напротив, ее уменьшала.

Ключевые слова: окислительный стресс, карбонильный стресс, модифицированные липопротеиды низкой плотности, липогидропероксиды, малоновый диальдегид, глиоксаль, литоксигеназа, эндотелиальные клетки, деформируемость, напряжение сдвига.

Influence of natural dicarbonyls on the structural-functional properties of low density lipoproteins and endotheliocytes

EM.Kumskova, OA.Antonova, SABalashov, AK.Tikhaze, AM.Melkumyants, VZ.Lankin

Summary

Aim. Comparative investigation of malondialdehyde (MDA) and glyoxal action on the physico-chemical properties of low density lipoproteins (LDL) and mechanical properties of endotheliocytes.

Materials and methods. LDL of human blood plasma were modified by natural dicarbonyls – MDA and glyoxal. After this we studied the electroforetic mobility, susceptibility to oxidation and aggregation of LDL particles. Deformability of cultured endothelial cells from human umbilical vein was measured before and after incubation with MDA or glyoxal using micropipette aspiration technique.

Results. It was shown that MDA induced greater changes of physico-chemical properties of LDL particles in comparison with glyoxal-modified LDL. On the other hand glyoxal-modified LDL have greater susceptibility to oxidation as well as to aggregation in comparison with MDA-modified LDL. Incubation of endotheliocytes with MDA increased the cell stiffness, whereas incubation with glyoxal led to a decrease in endothelial cells stiffness.

Key words: oxidative stress, carbonyl stress, modified low-density lipoprotein, lipohydroperoxides, malonyldialdehyde, glyoxal, lipoxigenase, endotheliocytes, deformability, shear stress.

Сведения об авторах

Кумскова Елена Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Антонова Ольга Александровна – науч. сотр. лаб. клеточной адгезии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Балашов Сергей Александрович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Тихазе Алла Карловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: tikhaze@cardio.ru

Мелькумяни Артур Маркович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: artmelk@cardio.ru

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: lankin@cardio.ru

Окислительный стресс (ОС) в настоящее время рассматривается как важное патогенетическое звено в развитии атеросклероза (АС), сахарного диабета (СД), нейродегенеративных заболеваний и преждевременного старения [1–5]. Активные формы кислорода, интенсивно накапливающиеся при ОС, индуцируют окисление различных органических субстратов, включая липиды и углеводы [5–7]. При свободнорадикальном окислении (СРО) биомолекул образуются вторичные продукты карбонильной природы, причем в процессе окисления ненасыщенных липидов накапливается преимущественно малоновый диальдегид (МДА), тогда как в процессе окисления глюкозы и других углеводов может образовываться гомолог МДА – глиоксаль [5–7]. Основанием накопления этих дикарбонильных (ДК) состоит в том, что их альдегидные группы способны активно реагировать со свободными аминокеттогруппами биополимеров (белками, нуклеиновыми кислотами) с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок типа шиффовых оснований [4–7], что может нарушать нормальное функционирование биологических надмолекулярных комплексов. Следует отметить, что флуоресцирующие продукты типа шиффовых оснований могут образовываться также при взаимодействии природных альдегидов с содержащими амины фосфолипидами, в частности фосфатидилэтаноламином [8], входящим в состав биомембран и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [8, 9]. Исходя из этого есть основания полагать, что низкомолекулярные природные ДК могут участвовать в образовании «химерных» соединений липидно-белковой природы, причем этот процесс, очевидно, играет важную роль в образовании липофусцина и «возрастных пигментов» [6, 8]. Учитывая тот факт, что структура молекулы МДА отличается от структуры молекулы глиоксаля дополнительной метиленовой группой, можно полагать, что эти различия должны сказаться на эффективности «сшивания» (cross-linking) содержащих амины природных соединений и изменении их физиологических свойств. Так, ЛПНП, модифицированные природными ДК, приобретают способность накапливаться в интиме сосудов при АС и СД, провоцируя сосудистую дисфункцию [4, 5]. Принимая во внимание то, что МДА интенсивно накапливается при сопутствующей АС гиперлипидемии, а глиоксаль – при диабетической гипергликемии [4, 5], увеличение содержания этих токсичных ДК может оказывать существенное, хотя, вероятно, и не идентичное влияние на прогрессирование этих заболеваний. При этом можно полагать, что увеличение содержания природных ДК в крови при патологии сосудов влияет не только на структурно-динамические свойства ЛПНП, но и реологические свойства эндотелиальных клеток (ЭК).

Важная роль эндотелия в организации нормального функционирования сосудистой системы не вызывает сомнений. В частности, эндотелий способен вызывать расслабление гладких мышц в ответ на увеличение действующей на стенку сосуда текущей крови силы вязкого трения – напряжения сдвига [10, 11]. Механочувствительность эндотелия обеспечивает достижение максимального кровотока в интенсивно работающих органах, ослабляет констрикторные

реакции, противодействуя тем самым развитию сосудистого спазма, и обеспечивает расширение коллатеральных сосудов при окклюзии магистральных стволов [12–14]. Нарушение способности эндотелия реагировать на изменение напряжения сдвига должно приводить к развитию ряда патологических состояний, таких как спазм артерий, артериальная гипертензия, недостаточное кровоснабжение органов и тканей и т.п.

Ранее мы показали, что величина дилататорного ответа артерий на повышение кровотока зависит от жесткости коркового слоя ЭК: чем выше деформируемость клеток эндотелия, тем сильнее расширяются сосуды в ответ на увеличение кровотока [15–16]. Соединения ДК, способствуя образованию поперечных сшивок в биомолекулах [6, 8], могут повышать жесткость ЭК и таким образом ослаблять ответ сосудов на увеличение кровотока. Действительно, в опытах на перфузируемых *in situ* магистральных артериях кошек реакция на повышение кровотока значительно уменьшалась или полностью исчезала после кратковременного воздействия раствором димера глутарового альдегида [15]. Димер глутарового альдегида также вызывает значительное увеличение жесткости ЭК в культуре [16]. Из результатов этих опытов следует, что любое воздействие, повышающее жесткость ЭК, должно вызывать ослабление зависимости от эндотелия дилатации, определяемой чувствительностью сосудистой стенки к напряжению сдвига. Несмотря на то, что димер глутарового альдегида не является природным соединением и в организме не встречается, МДА, глиоксаль и другие природные ДК, вероятно, также могут обладать способностью влиять на деформируемость ЭК.

Исходя из изложенного целью настоящей работы было сравнительное исследование действия МДА и глиоксаля на физико-химические свойства липидно-белковых надмолекулярных комплексов плазмы крови – ЛПНП и механические свойства плазматических мембран ЭК.

Материалы и методы

Выделение и карбонильная модификация ЛПНП. Из объединенных образцов плазмы крови трех здоровых доноров выделяли ЛПНП двухстадийным ультрацентрифугированием в градиенте плотности NaBr на ультрацентрифуге Beckman L-8 (США), используя ротор 50Ti [17], после чего ЛПНП диализовали против 2000 объемов изотонического фосфатного буфера pH 7,4 (0,154M NaCl в 50 mM K₂Na-фосфатном буфере) при температуре 4°C в течение 18 ч. Концентрацию белка в образцах ЛПНП определяли по методу Лоури. Модификацию ЛПНП проводили в течение 3 ч при температуре 37°C в изотоническом фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 1 мкмоль МДА или глиоксаля на 100 мкг апопротеина В-100 (apoB-100), а затем избыток альдегидов удаляли путем диализа, как описано выше. МДА получали путем кислотного гидролиза 1,1,4,4-тетраэтоксипропана [18].

Исследование физико-химических свойств СРО и агрегации ЛПНП. Суммарный поверхностный заряд нативных и модифицированных ЛПНП оценивали с помощью электрофореза в 1% агарозном геле [19]. Для оценки степени модификации apoB-100 проводили электрофорез натив-

ных и модифицированных ЛПНП в полиакриламидном геле (ПААГ) с 0,1% додецилсульфатом натрия (4% концентрирующий, 6% разделяющий гели). Кинетику СРО нативных и модифицированных ЛПНП (50 мкг белка/мл) исследовали в изотоническом фосфатном буфере pH 7,4 при температуре 37°C в присутствии 30 мкМ CuSO₄ по накоплению первичных продуктов окисления – липогидропероксидов (конъюгированных диенов) по увеличению оптической плотности при 233 нм на спектрофотометре Hitachi 220A (Япония) [5]. Степень агрегации ЛПНП оценивали на двухканальном агрегометре LA220 (НПФ БИОЛА, Россия), регистрируя флуктуацию светопропускания луча лазерного света с длиной волны 860 нм [20]. Метод основан на том, что относительная дисперсия колебаний оптической плотности, вызванных случайными изменениями в количестве частиц, попадающих в оптический путь лазерного луча, отражает отклонения от их среднего размера, т.е. степень их агрегации. Для исследования агрегационной способности образцы ЛПНП (50 мкг белка/мл) инкубировали при температуре 37°C в изотоническом фосфатном буфере pH 7,2 либо в той же среде, но в присутствии 30 мкмоль МДА или глиоксала. Предварительно образцы ЛПНП освобождали от имеющихся ассоциатов, пропуская через фильтр с порами диаметром 0,45 мкм. В ряде опытов в среду инкубации дополнительно вносили супероксиддисмутазу из расчета 50 ед/мл.

Культура клеток эндотелия. Культивирование ЭК из пупочной вены человека проводили в соответствии с методом [21] в среде DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 200 мкг/мл фактора роста эндотелия, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 5 ед/мл гепарина. Клетки культивировали в пластиковой чашке Петри (диаметр 35 мм) до образования конфлуэнтного монослоя, а затем ЭК обрабатывали 0,05% раствором трипсина в течение 30 с, после чего клетки отделялись от дна чашки и приобретали сферическую форму. Трипсин ингибировали сывороткой бычьей плазмы и проводили измерение деформируемости клеток. Для экспериментов использовали культуры ЭК 2–6 пассажей.

Измерение деформаций ЭК проводили методом микропипеточной аспирации [22]. Суть метода состоит в том, что фрагмент ЭК засасывается небольшим (до -40 мм вод. ст.) субатмосферным давлением в кончик микропипетки – МП (внутренний диаметр кончика 2,5–3 мкм), оттянутый с помощью пуллера из капилляра фирмы WPI (США), выполненного из боросиликатного стекла (наружный диаметр капилляра 1,2 мм). МП, заполненную раствором Кребса–Хенселейта, соединяли с содержащим этот раствор резервуаром, меняя высоту которого, можно устанавливать давление в кончике МП. С помощью микроманипулятора фирмы Narishige (Япония) кончик МП опускали в содержащую клетки эндотелия чашку Петри, расположенную на препаратном столике инвертированного фазовоконтрастного микроскопа Nikon Diaphot (Япония). В установке вместе с микроскопом была смонтирована видеокамера, соединенная с компьютером, что позволяло в режиме реального времени на экране монитора регистрировать (при увеличении $\times 320$) длину фрагмента клетки, вошедшего в кончик МП, при каж-

Рис. 1. Электрофореграмма нативных и модифицированных ЛПНП в 1% агарозном геле: 1 – нативные ЛПНП; 2 – модифицированные глиоксалем ЛПНП; 3 – модифицированные ЛПНП МДА.

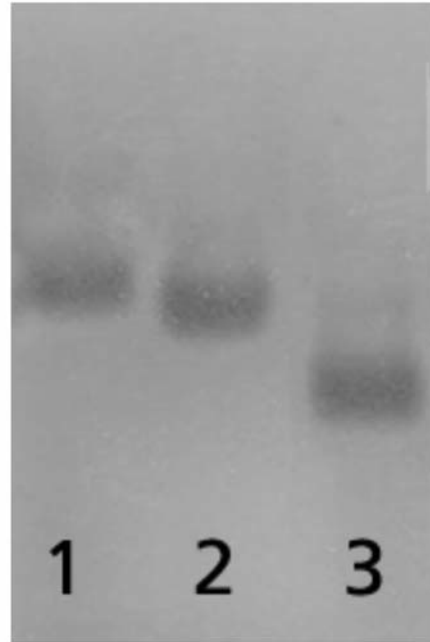
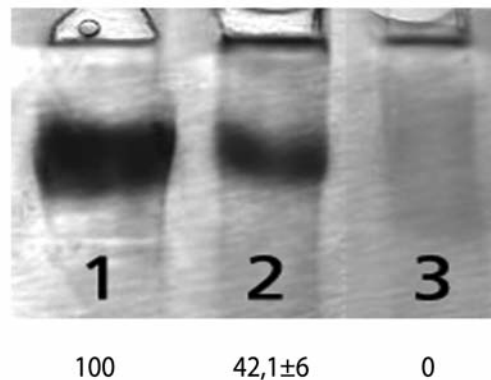


Рис. 2. Электрофореграмма нативных и модифицированных ЛПНП в ПААГ с 0,1% додецилсульфатом натрия: 1 – нативные ЛПНП; 2 – модифицированные глиоксалем ЛПНП; 3 – модифицированные ЛПНП МДА.



Примечание. В нижней части рисунка приведены данные по вхождению в разделяющий гель модифицированных ЛПНП относительно нативных ЛПНП (n=3).

дом данным давлению аспирации. Создавая в кончике МП небольшое отрицательное давление (порядка 1–2 мм вод. ст.), к нему подтягивали ближайшую плавающую в культуральной среде ЭК, которая, практически не деформируясь, прикреплялась к кончику МП, полностью закрывая его просвет. Затем отрицательное давление ступенчато (с шагом 5–10 мм вод. ст.) увеличивали до -30–40 мм вод. ст. и регистрировали длину фрагмента клетки, засасываемого в кончик МП. Длительность поддержания каждой ступеньки давления составляла 7–10 мин. Деформируемость клеток оценивали по длине фрагмента ЭК, вошедшего при данном давлении аспирации в кончик МП. В каждом опыте использовали две чашки Петри,

одна из которых содержала не подвергшиеся обработке ЭК (контроль), а вторая – ЭК, которые инкубировались с МДА или глиоксалем. ЭК обрабатывали МДА либо в течение 30 мин при концентрации альдегида 12,5 мМ, либо в течение 24 или 48 ч при концентрации альдегида 0,2–0,4 мМ. Глиоксаль использовали в концентрации 0,5 и 2 мМ при времени воздействия 30 мин. Предварительно концентрации ДК подбирали таким образом, чтобы можно было наблюдать отчетливый эффект изменения жесткости ЭК.

Первоначально регистрировали зависимость длины фрагмента контрольной эндотелиальной клетки (КЭК), вошедшего в кончик МП (L), от приложенного засасывающего давления (ΔP). Далее меняли чашку Петри на препаратном столике микроскопа и таким же образом (и той же МП) регистрировали зависимость L от ΔP для ЭК, обработанной МДА или глиоксалем. Для КЭК и обработанных ЭК, находившихся в каждой паре чашек Петри, такие измерения производили от 1 до 3 раз.

Анализ результатов измерений. По данным измерений, произведенных на ЭК, которые получены из каждой чашки Петри, методом наименьших квадратов строили прямую зависимость $\Delta P \times R$ от L/R , где R – радиус кончика МП. Коэффициент K в полученной таким образом линии регрессии является параметром жесткости ЭК и имеет размерность силы, деленной на длину:

$$\Delta P \times R = K L / R + \Delta P_0$$

Именно параметр жесткости характеризует реологические свойства коркового слоя клетки: чем он выше, тем клетка жестче. Результаты каждой пары таких измерений (КЭК и ЭК, обработанная МДА или глиоксалем) сравнивали, пользуясь парным критерием Стьюдента, считая различия значимыми при $p < 0,01$. Достоверность различий между группами КЭК и ЭК, обработанных МДА или глиоксалем, оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Реагенты. Для культивирования ЭК были использованы реагенты фирмы Gibco (США), все остальные реагенты – фирмы Sigma (США).

Результаты

Исследование влияния ДК на структурно-динамические параметры ЛПНП. Взаимодействие с альдегидами уменьшало суммарный поверхностный заряд частиц, о чем свидетельствует увеличение электрофоретической подвижности ЛПНП в агарозном геле (рис. 1). Взаимодействие с МДА приводит к наибольшему изменению заряда частиц, тогда как инкубация ЛПНП с глиоксалем оказывает менее выраженное влияние на поверхностный заряд частиц ЛПНП. Кроме того, модификация ЛПНП дикарбонильными соединениями ведет к тому, что не все молекулы апоВ-100 входят в относительно плотный разделяющий гель, очевидно, вследствие образования внутри- и межмолекулярных сшивок, по результатам электрофореза ЛПНП в ПААГ (рис. 2). Вследствие взаимодействия с исследованными альдегидами лишь менее 1/2 ($42,1 \pm 6,1\%$) частиц ЛПНП, модифицированных глиоксалем, входят в разделяющий гель, тогда как после модификации МДА практически все частицы ЛПНП остаются на границе концентрирующего и разделяющего гелей (см. рис. 2).

Рис. 3. Накопление диеновых конъюгатов в процессе инициированного медью окисления нативных и модифицированных ЛПНП: 1 – нативные ЛПНП; 2 – модифицированные глиоксалем ЛПНП; 3 – модифицированные ЛПНП МДА.

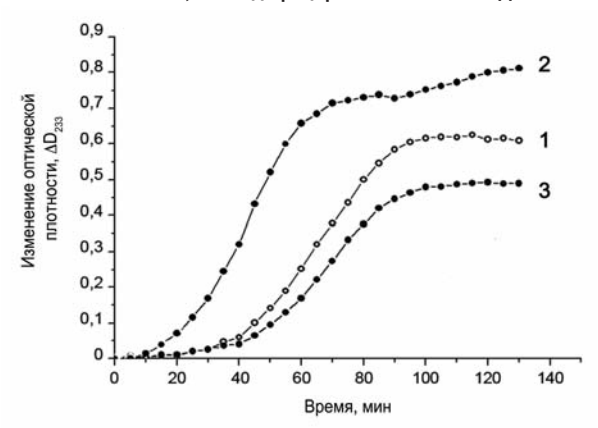
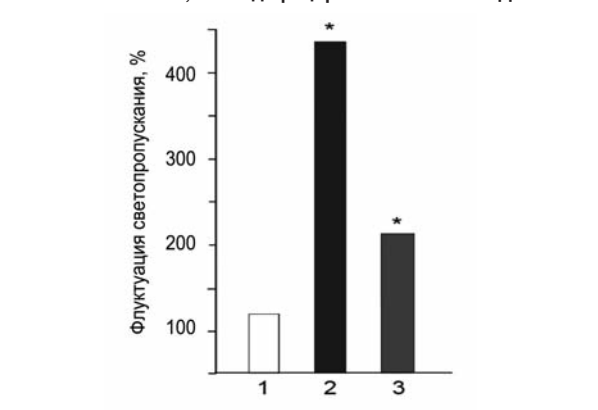


Рис. 4. Влияние природных дикарбонильных соединений на степень агрегации ЛПНП после 6 ч инкубации (флуктуация светопропускания нативных ЛПНП до начала инкубации принята за 100%): 1 – нативные ЛПНП; 2 – модифицированные глиоксалем ЛПНП; 3 – модифицированные ЛПНП МДА.



Как видно на рис. 3, после модификации апоВ-100 глиоксалем окисление липидной компоненты ЛПНП (накопление липогидропероксидов) идет более интенсивно: уменьшается продолжительность лаг-фазы, возрастают максимальная скорость окисления и суммарная степень окисленности частиц. В то же время модификация апоВ-100 в присутствии МДА, напротив, существенно снижает окисляемость ЛПНП.

Взаимодействие ЛПНП с исследованными ДК приводило к усилению агрегации частиц ЛПНП, однако размеры агрегатов частиц, образующихся в процессе инкубации, различались в зависимости от использованных альдегидов, причем агрегация ЛПНП в присутствии глиоксаля ускорялась в большей степени, чем в присутствии МДА (рис. 4).

Исследование влияния ДК на реологические характеристики эндотелиоцитов. На рис. 5 представлены микрофотографии, демонстрирующие результаты аспирации субатмосферным давлением, равным 20 мм вод. ст., КЭК и ЭК, обработанные 12,5 мМ МДА в течение 30 мин. Видно, что при одном и том же давлении аспирации длина вошедшего в МП фрагмента ЭК, обработанной МДА, заметно (примерно вдвое) меньше длины соответствующего фрагмента КЭК, что свидетельствует об увеличенной жесткости клетки, обработанной альдегидом.

Об изменении жесткости ЭК после воздействия на них МДА и глиоксалем свидетельствует и характерный для таких экспериментов график зависимости $\Delta P \times R$ от L/R , изображенный на рис. 6. Поскольку угол наклона прямой характеризует коэффициент жесткости (чем больше угол наклона, тем жестче клетка), видно, что ЭК, обработанные МДА, значительно менее деформируемы, а обработанные глиоксалем – более деформируемы, чем КЭК.

Средние значения параметра жесткости КЭК и ЭК, обработанных МДА, представлены на рис. 7. Поскольку величина параметра жесткости КЭК во всех экспериментах была практически одинакова ($0,06 \pm 0,005$ дин/см), данные всех измерений нормировали на эту величину, принимая ее равной 1. Видно, что инкубация ЭК с МДА как в высокой концентрации (12,5 мМ), но в течение короткого промежутка времени (30 мин), так и в сравнительно низкой концентрации (0,2 мМ), но в течение относительно длительного времени (24 или 48 ч) приводит к выраженному (примерно двукратному) увеличению параметра жесткости ЭК. МДА в концентрации 12,5 мМ увеличивал параметр жесткости ЭК на $89 \pm 18\%$, а в концентрации 0,2 мМ – на $118 \pm 36\%$ при времени воздействия 24 ч и на $104 \pm 28\%$ – при времени воздействия 48 ч. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что статистически достоверных различий в степени повышения жесткости между тремя этими группами нет. В то же время обработка ЭК глиоксалем, напротив, примерно вдвое снижает жесткость эндотелиоцитов: при концентрации 0,5 мМ параметр жесткости составлял $61 \pm 14\%$, а при концентрации 2,5 мМ – $48 \pm 18\%$ от величины, характерной для КЭК (рис. 8). Как и в случае с МДА, различия эффектов, вызываемых относительно высокой и низкой концентрациями глиоксала, статистически незначимы.

Обсуждение

Согласно общепринятой теории активные формы кислорода, генерируемые при ОС, инициируют окисление ненасыщенных липидов в наружном слое частиц ЛПНП и липидном бислое биомембран, причем образующиеся при этом липогидропероксиды подвергаются дальнейшей окислительной деструкции, что сопровождается накоплением вторичных продуктов СРО, преимущественно МДА [4, 7, 23]. В то же время окисление глюкозы может способствовать накоплению гомолога МДА глиоксала, который, также как МДА, является диальдегидом [2, 4, 5, 24]. Установлено, что модификация апоВ-100 вторичными продуктами СРО липидов и глюкозы приводит к увеличению атерогенности частиц и их усиленному захвату клетками сосудистой стенки [2, 4, 25, 26].

Из полученных нами данных следует, что модификация ЛПНП дикарбонильными соединениями сопровождается увеличением подвижности частиц в агарозном геле, т.е. приводит к уменьшению суммарного поверхностного заряда частиц, вероятно, вследствие модификации положительно заряженных аминогрупп под действием ДК (см. рис. 1). Результаты электрофореза в ПААГ свидетельствуют в пользу того, что взаимодействие ЛПНП с ДК вызывает значительные изменения белковой компоненты частиц, по-видимому, вследствие образования внутри- и межмолекулярных сшивок, способных значительно изменять конформацию апоВ-100 (см. рис. 2). Кроме того,

Рис. 5. Аспирация контрольной ЭК (слева) и ЭК, обработанной 12,5 мМ МДА в течение 30 мин субатмосферным давлением, равным 20 мм вод. ст. (справа).

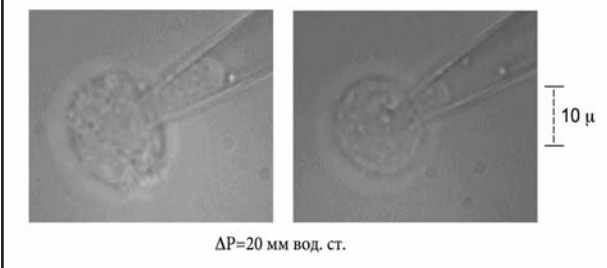
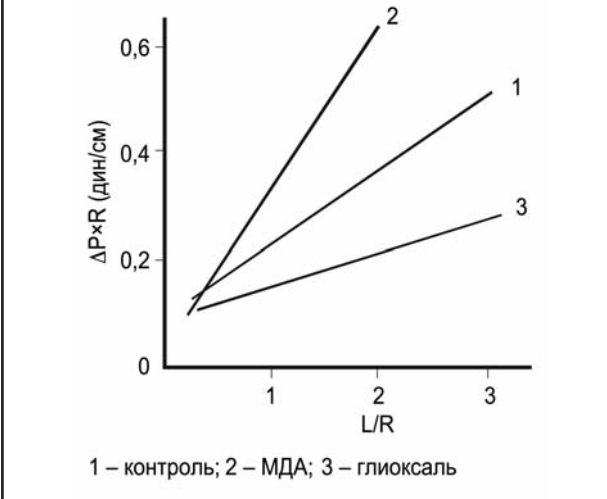
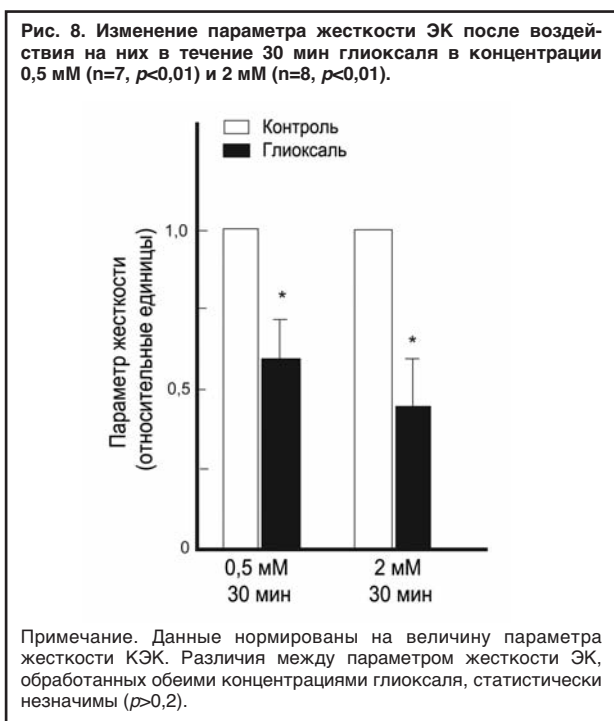
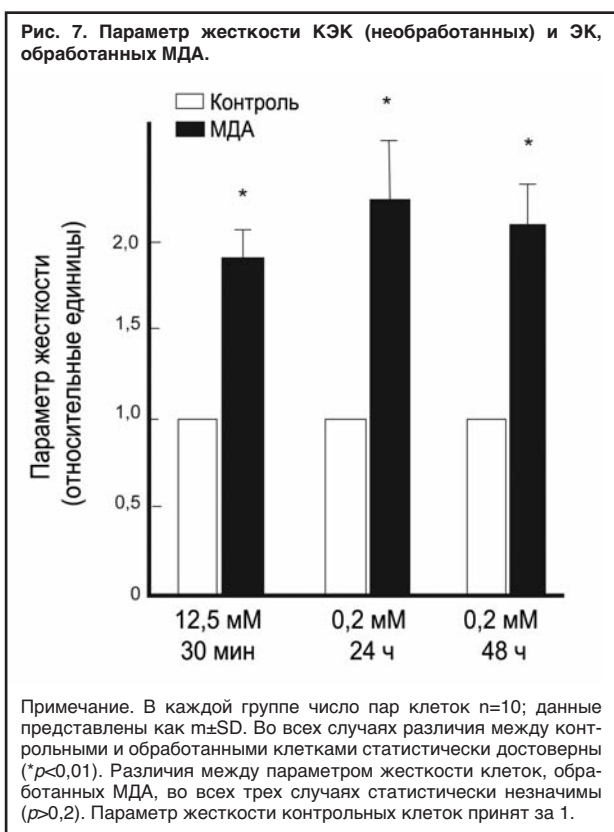


Рис. 6. Характерные графики зависимости $\Delta P \times R$ от L/R , полученные для КЭК (1) и ЭК, обработанных МДА (2) и глиоксалем (3).



полученные нами результаты указывают на то, что модификация ЛПНП ДК оказывает существенное влияние на их подверженность дальнейшему СРО (см. рис. 3). При этом МДА, в большей, чем глиоксаль, степени изменяющий структурно-динамические параметры частиц ЛПНП (заряд, поперечные шивки в молекуле апоВ-100) (см. рис. 3, 4), замедляет процессы СРО липидов наружного слоя ЛПНП (см. рис. 3). В то же время глиоксаль, модифицирующий апоВ-100, в меньшей степени, чем МДА (см. рис. 1, 2), вызывает значительную интенсификацию свободнорадикальных процессов в ненасыщенных липидах частиц ЛПНП (см. рис. 3). Полученные нами результаты дают основание полагать, что увеличение жесткости белковой составляющей ЛПНП под действием МДА создает большие структурные препятствия дальнейшему окислению частиц, тогда как частичное «сшивание» молекул белка под действием глиоксала облегчает СРО ненасыщенных липидов наружного слоя ЛПНП.

Внесение глиоксала в среду инкубации ускоряет образование агрегатов ЛПНП в большей степени, чем добавление МДА (см. рис. 4), что хорошо согласуется с данными по влиянию этих ДК на окисляемость частиц ЛПНП (см. рис. 3). Действительно, при образовании агрегатов ЛПНП важную роль играет структурное изменение наружного липидного слоя частицы, в то время как модификация белковой части имеет меньшее значение [27]. Модификация ЛПНП глиоксалем способствует окислению липидов наружного слоя частицы, тогда



как модификация МДА, напротив, препятствует развитию окислительных процессов в липидной компоненте ЛПНП (см. рис. 3). Следовательно, интенсификация окисления ненасыщенных липидов наружного слоя, модифицированных глиоксалем ЛПНП, должна приводить к утрате целостности этих частиц [28–30], что может сопровождаться усилением их агрегации в процессе продолжительной аэробной инкубации (см. рис. 3).

Тем не менее окислительные изменения в наружном липидном слое ЛПНП и зависящая от аль-

дегида модификация белковой компоненты частиц достаточно тесно взаимосвязаны. Более того, дальнейшие окислительные превращения частиц, модифицированных глиоксалем ЛПНП, должны сопровождаться активным образованием липогидропероксидов, липогидропероксидных и липогидроксидных радикалов, что может привести к еще большему видоизменению белковой компоненты ЛПНП. В этом процессе, вероятно, может участвовать не только основной фосфолипид ЛПНП фосфатидилхолин, но и входящий в состав наружного липидного слоя частиц ЛПНП аминокислотсодержащий фосфолипид фосфатидилэтанолламин [9], способный образовывать с карбонильными связями типа шиффовых оснований [6, 8]. При этом возможно образование липидно-белковых «химерных» молекул, что может не только изменять физико-химические взаимодействия между частицами, приводя к агрегации модифицированных ЛПНП, но и ковалентно связывать отдельные частицы ЛПНП между собой, также способствуя образованию более крупных конгломератов. Процессы, приводящие к множественной окислительной модификации ЛПНП, по-видимому, особенно значимы при СД, так как именно глиоксаль, образующийся при окислении глюкозы, вызывает видоизменение частиц ЛПНП, провоцирующее интенсификацию их дальнейшего окисления и в конечном счете их усиленную агрегацию. Этот процесс может лежать в основе повышения атерогенности частиц ЛПНП, т.е. увеличения их неконтролируемого захвата клетками стенки сосудов [2, 4, 30, 31].

Результаты, полученные при исследовании механических свойств ЭК после их обработки альдегидами, хорошо согласуются с данными, полученными при изучении свойств модифицированных альдегидами ЛПНП. Действительно, МДА, как и предполагалось, вызывал уменьшение деформируемости (увеличение жесткости) ЭК (см. рис. 7), в то время как глиоксаль, напротив, приводил к снижению их жесткости (см. рис. 8). Тот факт, что МДА ухудшает деформируемость ЭК, представляется естественным в силу, по крайней мере, двух обстоятельств. Во-первых, можно полагать, что действие МДА на мембраны ЭК не должно качественно отличаться от действия на них димера глутарового альдегида, значительно повышающего параметр жесткости ЭК [16]. Во-вторых, в ряде работ показано, что МДА существенно снижает деформируемость (т.е. увеличивает жесткость) эритроцитов [32, 33] и этот эффект отчетливо проявляется при ряде патологических состояний, характеризующихся свободнорадикальным повреждением сосудов [34, 35].

Из общих соображений естественно предполагать, что действие глиоксала на мембрану клеток не должно качественно отличаться от действия МДА. Однако полученные нами результаты (см. рис. 6, 8) свидетельствуют о том, что этот альдегид действует на ЭК иначе, чем МДА и глутаровый альдегид. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что глиоксаль менее эффективен, чем МДА в качестве модифицирующего апоВ-100 ЛПНП агента (см. рис. 2), причем спектральные характеристики сшивок, образуемых с участием глиоксала, качественно отличаются от таковых, образуемых при обработке МДА [2, 4]. Кроме того, модификация ЛПНП глиоксалем способна провоцировать СРО и

агрегацию частиц ЛПНП (см. рис. 3). Исходя из этих данных разнонаправленные изменения жесткости ЭК при их обработке МДА и глиоксалем (см. рис. 6–8) не представляются столь уж неожиданными. Тем не менее остается открытым вопрос о том, почему более длинная молекула МДА более жестко «сшивает» апобелок ЛПНП, чем более короткая молекула глиоксаля (см. рис. 2) – что следует из полученных нами данных по электрофоретическому поведению модифицированных МДА и глиоксалем ЛПНП, – и почему обработка МДА способствует увеличению ригидности мембран ЭК, тогда как обработка этих клеток глиоксалем, напротив, снижает жесткость их наружных мембран.

Литература

- Lankin VZ, Tikbaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: A.Tomasi, T.Ezben, V.P.Skulachev (eds). *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*, vol. 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam etc, 2003; p. 218–31.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизм окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007; 72: 1081–90.
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2311–6.
- Lankin VZ, Tikbaze AK, Konovalova GG et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: Rathboun J.E.(ed) *Handbook of lipoprotein research*. NOVA SciPublish, Inc, NY, 2010; p. 85–107.
- Lankin VZ, Konovalova GG, Tikbaze AK, Nedosugova LV. The influence of glucose on free radical peroxidation of low density lipoproteins in vitro and in vivo. *Biochemistry (Mosc). Suppl. Series B: Biomedical Chemistry* 2011; 5: 284–92.
- Donato H. Lipid peroxidation, cross-linking reactions, and aging. In: R.S.Sobal (eds). *Age pigments*, Elsevier, Amsterdam etc, 1981; p. 63–81.
- Lankin VZ. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: A.Tomasi, T.Özben, V.P.Skulachev (eds). *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*, vol.344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam etc, 2003; p. 8–23.
- Tappel AL. Measurement of and protection from in vivo lipid peroxidation. In: W.A.Pryor (eds). *Free Radicals in Biology*, Acad. Press, London etc, 1980; 4: 1–47.
- Refsgaard HH, Tsai L, Stadtman ER. Modifications of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 611–6.
- Melkumyants AM, Balashev SA, Khayutin VM. Endothelium-dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 741–7.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. М.: Триада, 2005.
- Melkumyants AM, Balashev SA, Kartamyshev SP. Anticonstrictor effect of endothelium sensitivity to shear stress. *Pflugers Arch* 1994; 427: 264–9.
- Картамышев С.П., Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Роль механочувствительности эндотелия в развитии острой стадии коллатерального кровоснабжения у кошек. *Рос. физиол. журн. им И.М.Сеченова*. 1997; 83: 39–46.
- Kartamyshev SP, Balashev SA, Melkumyants AM. Role of endothelium sensitivity to shear stress in noradrenaline-induced constriction of feline femoral arterial bed under constant flow and constant pressure perfusions. *J Vascular Research* 2007; 44: 1–10.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Смиешко В., Хаяутин В.М. Избирательное подавление чувствительности артерий к скорости кровотока глутаровым альдегидом. *Бюл. эксп-рим. биологии и медицины*. 1986; 102: 568–70.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Роль деформируемости эндотелиальных клеток в реакциях артерий на изменения напряжения сдвига. *Рос. физиол. журн. им И.М.Сеченова*. 1999; 85: 910–7.
- Tertov VV, Sobenin IA, Cabbazov ZA et al. Multiple-modified desialated low-density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization. *Lab Invest* 1992; 67: 665–75.
- Requena JR, Fu MX, Ahmed MU et al. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. *Biochem J* 1997; 322: 317–25.
- Schalkwijk CG, Vermeer MA, Stehouwer CD et al. Effect of methylglyoxal on the physico-chemical and biological properties of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1394: 187–98.
- Aksenov DV, Medvedeva LA, Skalbe TA et al. Deglycosylation of apo B-containing lipoproteins increase their ability to aggregate and to promote intracellular cholesterol accumulation in vitro. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 349–56.
- Antonov AS, Nikolaeva MA, Klueva TS et al. Primary culture of endothelial cells from atherosclerotic human aorta. Part 1. Identification, morphological and ultrastructural characteristics of two endothelial cell subpopulations. *Atherosclerosis* 1986; 59: 1–19.
- Levesque MJ, Nerem RM. The study of rheological effects on vascular endothelial cells in culture. *Biorheology* 1989; 26: 345–57.
- Requena JR, Fu MX, Ahmed MU et al. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. *Biochem J* 1997; 322: 317–25.
- Thornalley PJ. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems – role in ageing and disease. *Drug Metabol Drug Interact* 2008; 23: 112–50.
- Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor mediated recognition of malondialdehyde-modified low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 1712–16.
- Jakuš V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; 53: 131–42.
- Öörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res* 2000; 41: 1703–14.
- Hoff HF, Whitaker TE, O'Neil J. Oxidation of low density lipoprotein leads to particle aggregation and altered macrophage recognition. *J Biol Chem* 1992; 267: 602–9.
- Hoff HF, Zyromsky N, Armstrong D, O'Neil J. Aggregation as well as chemical modification of LDL during oxidation is responsible for poor precessing in macrophages. *J Lipid Res* 1993; 34: 1919–29.
- Kawabe Y, Cynsbi O, Takashima Y et al. Oxidation-induced aggregation of rabbit low-density lipoprotein by azo initiator. *Arch Biochem Biophys* 1994; 310: 489–96.
- Steinbrecher UP, Loughbeed M, Kwan WC, Dirks M. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apoprotein B by products of fatty acids peroxidation. *J Biol Chem* 1989; 264: 15216–23.
- Pfafferoth C, Meiselman HJ, Hochstein P. The effect of malonyldialdehyde on erythrocyte deformability. *Blood* 1982; 59: 12–5.
- Jain SK, Mobandas N, Clark MR, Shobet SB. The effect of malonyldialdehyde, a product of lipid peroxidation, on the deformability, dehydration and ⁵¹Cr-survival of erythrocytes. *Brit J Haematol* 1983; 53: 247–55.
- Crepaldi G, Calabro A, Belloni M et al. Blood hyperviscosity syndromes. *Ric Clin Lab* 1983; 13: 89–104.
- Obazu K, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Resp Crit Med* 1998; 157: 421–7.

С.Н.Павличенко¹, Е.В.Арзамасцев¹, Н.Е.Арзамасцева², Э.В.Кудрявцева¹

Особенности фармакологического и токсического действия β -адреноблокаторов при экспериментальном стрептозотоциновом сахарном диабете

¹Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ;

²Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Цель исследования. Сравнить в эксперименте на лабораторных животных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) особенности фармакологического действия и проявления токсичности представителей различных подгрупп β -адреноблокаторов (БАБ).

Материалы и методы. Изучали токсичность и некоторые особенности фармакологического действия соталола, пропранолола, метопролола и атенолола на интактных и со стрептозотоциновым диабетом мышцах линии BALB/c и крысах линий Wistar и SHR. Модель ИЗСД воспроизводили однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина крысам Wistar по 60 мг/кг, крысам линии SHR по 45 мг/кг и мышам линии BALB/c по 250 мг/кг. После окончания фармакологических исследований проводили патогистологическое изучение образцов тканей.

Результаты. На модели ИЗСД у мышей установлено увеличение токсичности соталола, а также замедление в 1,6–3,3 раза скорости элиминации из организма всех изучаемых БАБ. Атенолол и соталол вызывали нарушение толерантности к глюкозе. Пропранолол при длительном внутрижелудочном введении животным с СД увеличивал уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, негативно влиял на микроциркуляцию и угнетал выделительную функцию почек. Установлено усиление и пролонгирование гипотензивного действия всех изучаемых БАБ у крыс SHR. При развитии ИЗСД повышалась чувствительность миокарда к аритмогенному действию аконитина, эффективность антиаритмического действия соталола и метопролола несколько возрастала.

Выводы. Особенности фармакологического и токсического действия БАБ следует учитывать при выборе индивидуальной схемы фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим СД.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, стрептозотоцин, сахарный диабет.

Particular pharmacological action and toxicity of β -blockers in experimental streptozotocin induced diabetes

S.N.Pavlichenko, E.V.Arzamastsev, N.E.Arzamastseva, E.V.Kudryavtseva

Summary

Object. The pharmacological and toxic effects of β -adrenoceptor blockers from structurally different classes were examined in streptozotocin-induced diabetic mice and rats.

Methods. The comparative study of the pharmacological action and toxicity of typical β -blockers (sotalol, propranolol, metoprolol, atenolol) performed in experimental streptozotocin induced diabetes Wistar and SHR rats and BALB/c mice as well as in healthy animals of the same lines. Insulin dependent diabetes mellitus was induced in animals by intra peritoneum injection of streptozotocin at 60 mg/kg (Wistar rats), 45 mg/kg (SHR rats), 250 mg/kg (BALB/c mice). The histological examination of tissue samples was carried out after the end of the study. The reliability of the results was provided by a sufficient number of animals and confirmed by the t-Student criterion ($p < 0,05$).

Results. Diabetic mice have demonstrated an increase in toxicity of β -blockers and a slowdown in the rate of elimination (1,6–3,3 times) of all the studied β -blockers. Atenolol and propranolol cause impaired glucose tolerance. During long-term intra gastric administration propranolol increases blood glucose levels, HbA1c, impairs microcirculation and renal excretory function. Hypotensive effect of β -blockers prolongs and increases in diabetic SHR rats. The sensitivity of the myocardium to the arrhythmogenic effect of aconitine increases in diabetic model, antiarrhythmic effects of sotalol and metoprolol increase slightly.

Conclusion. Pharmacological and toxicological characteristics of the β -blockers should be considered when choosing therapy for cardiovascular diseases and concomitant diabetes.

Key words: β -blockers, streptozotocin-induced diabetes.

Сведения об авторах

Павличенко Светлана Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. лекарственной токсикологии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-69-36

Арзамасцев Евгений Вениаминович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. лекарственной токсикологии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-69-31

Арзамасцева Наталья Евгеньевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. диспансерно-диагностического отделения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Кудрявцева Эльвира Валерьевна – науч. сотр. лаб. лекарственной токсикологии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-69-36

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) признан экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) неинфекционной эпидемией и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Это объясняется его широкой распространенностью, тяжелым течением, большим количеством осложнений [1, 2]. По данным экспертов ВОЗ, в 2009 г. в мире насчитывалось более 220 млн больных СД [3], 10–20% из которых составляют больные СД типа 1 [4]. СД стал причиной смерти 1,1 млн человек по всему миру в 2005 г. [3], и в период с 2005 по 2030 г. эксперты ВОЗ ожидают удвоение смертности от СД [5, 6]. Причинами смерти больных СД являются различные осложнения, обусловленные прежде всего поражением сердечно-сосудистой системы [7, 8]. Главные из них: ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения, нарушения сердечного ритма (НСР) и проводимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гангрена нижних конечностей, диабетическая нефропатия и др. [9, 10].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) вошли в клиническую практику около 50 лет назад в качестве средств для лечения стенокардии, АГ и НСР. В настоящее время они являются эффективными препаратами для лечения острого ИМ, вторичной профилактики ИМ, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, используются при лечении ХСН [11, 12].

Принадлежность к данному классу фармакологических веществ обуславливает возникновение побочных эффектов БАБ при использовании этих препаратов на фоне сопутствующего СД: БАБ могут маскировать симптомы гипогликемии, снижать чувствительность к инсулину, усугублять дислипидемию [13].

У животных диабетоподобный синдром может быть индуцирован различными воздействиями – панкреатэктомией, химической деструкцией β -клеток, вирусной инфекцией (эндемический паротит, краснуха, корь, гепатит), антагонистами инсулина, а также с помощью иммунологических механизмов, инактивирующих инсулин или повреждающих панкреатические островки [14, 15]. К химическим агентам, оказывающим прямое токсическое действие на β -клетки островков Лангерганса, относятся пентамидин, аллоксан, стрептозотозин (СТЗ), диазоксид, N-нитрозосоединения [16]. Парентеральное введение лабораторным животным СТЗ вызывает необратимое повреждение β -клеток поджелудочной железы (ПЖ), которое сопровождается снижением уровней плазменного и панкреатического инсулина, повышением уровня глюкозы в крови и приводит к развитию СД [17]. Диабетогенное действие СТЗ существенно зависит от дозы этого вещества, вида и пола животных, причем самцы более чувствительны к избирательному повреждающему действию СТЗ [18].

Цель исследования

Изучить в эксперименте на лабораторных животных с инсулинзависимым СД (ИЗСД) некоторые особенности фармакологического действия и проявления токсичности представителей различных подгрупп БАБ.

Материалы и методы

Исследования выполняли на самцах мышей линии BALB/c, крысах Wistar и самцах крыс со спонтанной гипертензией – SHR. Все манипуляции, кроме исследования острой токсичности и параметров токсикокинетики, причиняющие боль, проводили при внутрибрюшинном наркозе уретаном в дозе 800 мг/кг (ICN Biomedicals Inc., США, Cat. No.158243). Применяли следующие лекарственные средства, зарегистрированные в России: 1) селективный, гидрофильный β_1 -АБ-атенолол (производство Nycomed); 2) неселективный, липофильный БАБ – пропранолол (анаприлин; производство «Акрихин»); 3) селективный, липофильный β_1 -АБ – метопролола тартрат (вазокардин; производство «Словакофарма»); 4) неселективный, гидрофильный БАБ – соталол (соталекс; производство Bristol-Myers Squibb). Таблетки измельчали в фарфоровой ступке, из порошков готовили водные суспензии, которые вводили в желудок лабораторным животным с помощью металлического зонда.

Модель ИЗСД воспроизводили однократным внутрибрюшинным введением СТЗ (ICN Biomedicals Inc., США, Cat. No.100557) крысам Wistar 60 мг/кг, крысам линии SHR 45 мг/кг и мышам линии BALB/c 250 мг/кг (Current test. Protocols Streptozotocin Diabetes. Test №30252AGSP-91). При этом регистрировали общее состояние, динамику массы тела животных, уровень глюкозы в цельной крови. Для характеристики СД у крыс однократно до начала эксперимента, а также в различные сроки развития СД исследовали морфологический состав периферической крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), уровень гемоглобина, биохимические показатели (уровни общего белка, холестерина, триглицеридов, билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина), активность ряда ферментов сыворотки крови (щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспартат- и аланинаминотрансферазы). Здесь результаты полностью не приводятся.

Определение параметров токсичности изучаемых веществ при однократном введении животным проводили с использованием «двухэтапного метода»: на первом этапе устанавливали показатели ориентировочных средних смертельных доз на малом количестве животных методом Deichman и Le Blanc, на втором – точные показатели ЛД₁₀, ЛД₁₆, ЛД₅₀, ЛД₈₄ и ЛД₉₅ методом пробит-анализа по J.Litchfield и F.Wilcoxon. При исследовании некоторых параметров токсикокинетики применяли метод «элиминации токсического эффекта», основанный на ослаблении токсического действия препаратов со временем при их повторном введении. Для определения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA) при развитии ИЗСД применяли «гликогем-тест», разработанный в НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ, основанный на аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракций гемоглобина в гемолизате крови.

Влияние БАБ на микроциркуляцию в органах и тканях оценивали по изменению накопления красителя нейтрального красного – НК (ICN Biomedicals Inc., США, Cat. No.102438), который в виде 0,25% раствора вводили внутривенно крысам в дозе 37,5 мг/кг.

Таблица 1. Показатели ЛД ₅₀ БАБ при однократном внутривенном введении интактным и с ИЗСД мышам линии BALB/c		
Изучаемые препараты	Показатели ЛД ₅₀ ±m, мг/кг	
	Интактные мыши	Мыши с СД
Атенолол	3500±130	3300±94
Пропранолол	335±30	325±25
Метопролол	1340±104	1610±201
Соталол	12300±707	8600±375*

Здесь и далее в табл. 2: *статистически достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; **при $p < 0,001$.

Исследование влияния БАБ на уровень систолического артериального давления (САД) у бодрствующих интактных и со стрептозотоциновым СД (СТЗ СД) крыс спонтанно гипертензивной линии проводили плетизмографическим методом на хвостовой артерии на установке Beckman R 711 (США) и тонометром «Infraton» Tensiomat FIB 4 фирмы Boucke с помощью программы «Origin 5.0 Professional».

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс оценивали во II стандартном отведении электрокардиограммы при скорости записи 25 мм/с с помощью электрокардиографа ЭК1Т-03М2 (Россия) до начала опыта, в различные периоды развития СД и введения препаратов. Оценку чувствительности миокарда к аритмиям на фоне применения изучаемых БАБ у интактных крыс и с ИЗСД проводили с использованием аконитина, который вводили внутривенно в дозе 25 мкг/кг в виде 0,005% раствора.

Функциональное состояние почек при действии изучаемых БАБ у интактных и с ИЗСД крыс оценивали в условиях водной нагрузки при внутривенном введении водопроводной воды с температурой 25°C в объеме 5% от массы тела животного. При биохимическом исследовании мочи (рН, удельный вес, белок, глюкоза, уробилиноген, билирубин, кетоны и скрытая кровь) у интактных и с ИЗСД крыс использовали диагностические полоски СУВОВ ТМ 8SG фирмы «Диакон» (Корея). Здесь результат приводится не полностью.

Для патоморфологических исследований внутренних органов и тканей после окончания эксперимента проводили эвтаназию крыс передозировкой диэтилового эфира. Для патогистологических исследований образцы свежей ткани подвергали криостатированию на замораживающем микроме Cryo-Cut (США) или фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина для получения окрашенных гематоксилин-эозином срезов. Здесь результат приводится не полностью.

Достоверность результатов при проведении всех экспериментальных исследований обеспечивалась достаточным количеством животных в контрольных и подопытных группах и подтверждалась статистически при помощи t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты

Оценку тяжести развития СД у мышей в зависимости от дозы СТЗ провели на 70 мышах линии BALB/c (самцы, масса тела 18–20 г), которых разделили на 7 групп, по 10 животных в каждой. Первая группа – контроль, животным 2–7-й групп внутривенно вводили СТЗ в дозах 60, 80, 100, 120, 150 и 250 мг/кг соответственно. На протяжении 4 нед наблюдения еженедельно натощак определяли уровень глюкозы в цельной крови с

помощью тест-полосок на глюкометре «Accu-Chek Active» фирмы Roche (Германия). Под влиянием однократного внутривенного введения СТЗ мышам линии BALB/c в дозе 250 мг/кг у самцов мышей развивался тяжелый СД, сопровождавшийся нарушением общего состояния животных (вялость, заторможенность, адинамия), полидипсией, полиурией, а также стойкой гипергликемией, достигавшей 23,8±0,9 ммоль/л на 4-й неделе эксперимента (при уровне глюкозы в крови у контрольных животных 4,7±0,8 ммоль/л). При этом летальность мышей к концу 2 и 4-й недели эксперимента составила соответственно 20 и 40%.

Изучение особенностей моделирования СТЗ СД у крыс Wistar провели на 50 животных (самцы, масса тела 200–220 г): 1-я группа, 25 животных – контроль, 2-я группа – СД. Развитие ИЗСД у крыс, вызванного введением СТЗ в дозе 60 мг/кг, характеризовалось нарушением общего состояния и поведения животных, снижением массы тела, полидипсией, полиурией, полифагией, выраженной гипергликемией, достигавшей 20,2±1,0 ммоль/л на 4-й неделе эксперимента, при уровне глюкозы в крови контрольных животных 4,5±0,8 ммоль/л. Развитие ИЗСД у крыс сопровождалось также развитием лейкопении, тромбоцитопении и гипохромной анемии. Биохимическое исследование сыворотки крови крыс, проведенное в различные сроки развития СД, показало увеличение активности ряда ферментов (щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аланин- и аспаратаминотрансферазы), повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, общего билирубина, мочевины и креатинина, а также повышение уровня НВА1с в 3,2 раза. При биохимическом исследовании мочи у крыс с ИЗСД были высокий уровень глюкозы, снижение удельного веса, следы крови, белка и кетонов.

При патогистологическом исследовании ПЖ подопытных крыс, проведенном в различные сроки развития СД, обнаружили дегенеративные и деструктивные изменения ткани органа, особенно эндокринной его части – островков Лангерганса. Уже в 1-ю неделю заболевания в ПЖ крыс Wistar отмечались некротические изменения β -клеток, которые усилились ко 2-й неделе. На 3-й неделе заболевания β -клетки полностью дегенерировали и не выявлялись при микроскопическом исследовании. При патогистологическом исследовании сердечной мышцы, печени и почек в различные сроки развития СТЗ СД выявлены компенсаторно-приспособительные, а в более поздние сроки – дегенеративно-деструктивные изменения.

Токсичность и некоторые параметры токсикокинетики БАБ у интактных и с ИЗСД мышей линии BALB/c. Атенолол, пропранолол, метопролол и соталол при однократном

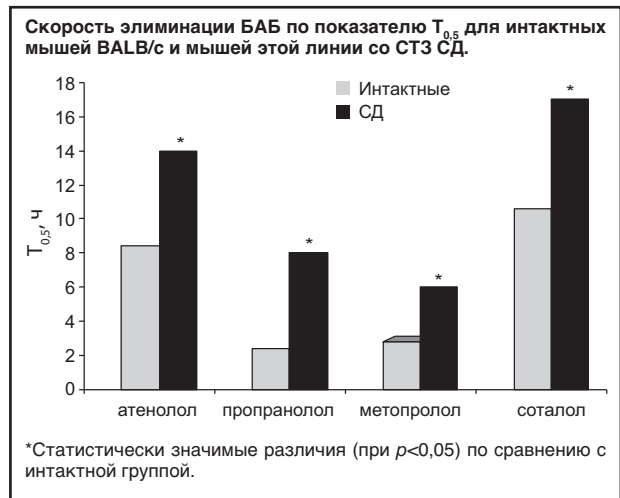
внутрижелудочном введении интактным мышам и мышам этой линии на 2-й неделе СТЗ СД увеличивали токсичность (по показателям LD_{50}) соталола на 30% у животных с СД по сравнению с контрольными мышами. Чувствительность мышей на фоне СД к токсическому действию атенолола, пропранолола и метопролола не изменялась (табл. 1).

Изучение некоторых параметров токсикокинетики БАБ при внутрижелудочном введении интактным и со СТЗ СД мышам линии BALB/c на 2-й неделе заболевания показало существенное замедление скорости их выведения из организма мышей с ИЗСД. При этом периоды их полувыведения ($T_{0,5}$ по снижению токсического эффекта) из организма мышей линии BALB/c со СТЗ СД по сравнению с показателями интактных животных этой линии увеличились для атенолола, пропранолола, метопролола и соталола соответственно в 1,7, 3,3, 2,1, 1,6 раза (см. рисунок). Выявленное замедление скорости элиминации БАБ из организма мышей с СД, по-видимому, связано с нарушением процессов их метаболизма и обезвреживания в печени и почках, обусловленных развитием ИЗСД.

Влияние БАБ на уровень глюкозы в крови интактных и с ИЗСД крыс Wistar. Однократное внутрижелудочное введение десятикратных максимальных разовых доз для человека (МРДЧ) интактным крысам Wistar не влияло на спонтанный уровень глюкозы в крови животных на протяжении 4 ч наблюдения. При проведении на интактных крысах Wistar перорального теста на толерантность к глюкозе гидрофильные БАБ – атенолол и соталол в испытанных дозах 30 мг/кг снижали толерантность к глюкозе. Начиная с 45-й и по 120-ю минуту после внутрижелудочного введения отмечалось достоверное повышение уровня глюкозы в крови по сравнению с ее уровнем в контрольной группе (КГ). Липофильные БАБ метопролол и пропранолол в испытанных дозах 20 и 46 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении не влияли на толерантность к глюкозе интактных животных.

При изучении влияния БАБ на резорбцию глюкозы при пероральной нагрузке глюкозой все изучаемые препараты в указанных дозах при однократном внутрижелудочном введении интактным крысам замедляли всасывание глюкозы из кишечника. При этом β_1 -селективные препараты – атенолол и метопролол оказывали более выраженное и длительное тормозящее влияние на резорбцию глюкозы из кишечника, сдерживая повышение уровня глюкозы в крови по сравнению с КГ даже через 4 ч после нагрузки глюкозой (контроль – $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л; атенолол – $5,1 \pm 0,1^*$ ммоль/л; метопролол – $4,8 \pm 0,3^*$ ммоль/л).

Исследование влияния БАБ на уровень глюкозы в крови крыс с ИЗСД показало, что ежедневное в течение 3 нед внутрижелудочное введение атенолола, пропранолола, метопролола и соталола в дозах соответственно 30, 46, 20 и 30 мг/кг на фоне развивающегося СТЗ СД не предотвращает развитие гипергликемии, вызванной введением СТЗ. Под влиянием атенолола, метопролола и соталола не наблюдалось достоверного повышения уровня глюкозы в крови подопытных животных по сравнению с уровнем КГ животных с ИЗСД. В то же время длительное введение пропранолола в испытанной дозе 46 мг/кг вызывало достоверное по-



вышение уровня глюкозы в крови подопытных крыс на 4-й неделе заболевания на 17% ($p < 0,05$) по сравнению с ее уровнем в КГ животных с ИЗСД.

Предпринятое в конце 4-й недели экспериментального СД определение уровня HbA1c в крови животных показало увеличение его с $2,12 \pm 0,08$ до $6,72 \pm 0,24\%$ (в 3,2 раза). Ежедневно в течение 3 нед внутрижелудочное введение атенолола, метопролола и соталола в указанных дозах крысам на фоне ИЗСД не оказывало достоверного влияния на уровень HbA1c по сравнению с уровнем его в КГ с СД. В то время как под влиянием длительного внутрижелудочного введения пропранолола наблюдалось повышение уровня HbA1c на 15% (до $7,70 \pm 0,28\%$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Влияние БАБ на микроциркуляцию в органах и тканях крыс при СД. Исследования выполняли на 100 крысах Wistar (самцы, масса тела 200–220 г) в двух сериях экспериментов. С использованием метода суправитальной окраски НК было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении интактным крысам Wistar в пятикратных МРДЧ все изучаемые БАБ усиливали микроциркуляцию в органах и тканях животных. При этом наиболее выраженным стимулирующим действием на микроциркуляцию обладал β_1 -селективный гидрофильный АБ атенолол. Под влиянием атенолола в испытанной дозе 15 мг/кг содержание НК возрастало в миокарде левого желудочка (ЛЖ), надпочечниках, ПЖ и селезенке на 86, 75, 66 и 48% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями КГ. В печени, легких и почках содержание красителя увеличилось на 25, 21 и 12% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

На 4-й неделе ИЗСД, когда у крыс более чем в 3 раза увеличивается содержание HbA1c отмечалось существенное ухудшение микроциркуляции. Достоверно снижалось накопление НК в ПЖ, почках и надпочечниках, миокарде ЛЖ и правого желудочка соответственно на 34, 25, 33, 31 и 41% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями интактной КГ животных.

Ежедневное в течение 3 нед внутрижелудочное введение изучаемых препаратов в пятикратных МРДЧ на фоне развития ИЗСД не предотвращало нарушений процессов микроциркуляции в органах и тканях крыс, вызванных СД. Более того, изучаемые БАБ сменили свое стимулирующее влияние на накопление НК у интактных животных на

Таблица 2. Содержание НК (мкг) в навесках органов (массой по 200 мг) крыс Wistar при внутрижелудочном введении БАБ на 4-й неделе СТЗ СД

Орган	Диабет-контроль	Атенолол 15 мг/кг	Пропранолол 23 мг/кг	Метопролол 10 мг/кг	Соталол 15 мг/кг
Печень	4,76±0,14	5,03±0,15	4,8±0,15	5,18±0,24	5,16±0,13
Селезенка	4,12±0,30	4,0±0,08	4,0±0,16	4,7±0,19	4,74±0,14
Почки	6,44±0,3	6,44±0,21	5,48±0,26*	6,82±0,23	7,0±0,45
Надпочечники	3,46±0,05	3,06±0,08*	3,19±0,1*	3,14±0,05*	2,34±0,07**
Легкие	3,96±0,13	3,59±0,17	2,1±0,1**	2,48±0,11**	3,32±0,19*
Панкреас	1,16±0,09	1,05±0,09	0,88±0,09	1,22±0,15	1,28±0,2
Миокард	0,9±0,14	1,1±0,14	1,2±0,07*	1,32±0,18	1,46±0,06
Мышца бедра	0,79±0,09	0,79±0,12	0,75±0,11	0,79±0,07	0,8±0,13

негативное. По негативному влиянию на накопление НК в органах и тканях животных с ИЗСД изучаемые БАБ можно разместить в следующей последовательности: пропранолол>соталол>метопролол>атенолол (табл. 2).

Влияние БАБ на АД интактных и с ИЗСД крыс линии SHR. Исследования выполняли на 80 крысах линии SHR (самцы, масса тела 340–360 г, возраст 8 мес). СД у крыс вызывали однократным внутрибрюшинным введением СТЗ в дозе 45 мг/кг. На 2-й неделе эксперимента САД у крыс с СД достоверно повышалось (по сравнению с САД интактных SHR) до 168–170 мм рт. ст. Наиболее длительным и выраженным гипотензивным действием среди изучаемых БАБ при однократном внутрижелудочном введении интактным крысам SHR в десятикратных МРДЧ обладал метопролол (снижал САД на 16,0% в 1-й час наблюдений и на 40,2% – во 2-й час наблюдений по отношению к фоновому уровню). Далее по выраженности гипотензивного эффекта располагались атенолол, пропранолол и соталол. При однократном внутрижелудочном введении БАБ в тех же испытанных дозах крысам линии SHR на 2-й неделе СТЗ СД отмечено усиление и пролонгирование гипотензивного действия препаратов по сравнению с их гипотензивным действием у интактных крыс линии SHR. Наиболее длительным и выраженным гипотензивным эффектом также обладал метопролол (снижал САД на 40,1% в 1-й час наблюдений и 43,5% – во 2-й час по отношению к фоновому уровню), наименее активным был соталол. Усиление и пролонгирование гипотензивного эффекта БАБ у крыс линии SHR с СД по сравнению с интактными крысами, по-видимому, объясняется нарушением метаболизма препаратов и замедлением их выведения из организма животных при ИЗСД.

Чувствительность миокарда крыс со СТЗ СД к аритмиям на фоне действия БАБ. Исследования выполняли на 130 крысах Wistar. Отмечено повышение чувствительности миокарда к аритмогенному действию алкалоида аконитина. Это проявлялось у крыс с ИЗСД на 4-й неделе развития заболевания увеличением частоты возникновения аритмий, сокращением их латентного периода после внутривенного введения аконитина гидрохлорида в дозе 25 мкг/кг, развитием более длительных и тяжелых НСР по сравнению с показателями КГ интактных животных. Все изучаемые БАБ при однократном внутрижелудочном введении интактным крысам в десятикратных МРДЧ обладали антиаритмическими свойствами при НСР, вызванных внутривенным введением аконитина в дозе 25 мкг/кг,

при этом наибольшей активностью обладали метопролол в дозе 20 мг/кг. Все изучаемые БАБ при ежедневном в течение 3 нед внутрижелудочном введении в 5-кратных МРДЧ крысам с ИЗСД сохраняли свои антиаритмические свойства на модели аконитиновой аритмии, при этом эффективность антиаритмического действия метопролола в дозе 10 мг/кг и соталола в дозе 15 мг/кг на фоне СТЗ СД усиливалась. НСР возникали только у 10% животных, получавших метопролол, и у 40% подопытных животных, получавших соталол, при 70% – в КГ.

Влияние БАБ на функциональное состояние почек интактных и с ИЗСД крыс. Исследования выполняли на 70 крысах линии Wistar, в трех сериях экспериментов. В экспериментах на интактных крысах однократное внутрижелудочное введение пропранолола в дозе 23 мг/кг изменяло почасовое выделение мочи и вызывало полиурию. Остальные препараты при однократном внутрижелудочном введении в пятикратных МРДЧ не оказывали влияния на выделительную функцию почек в условиях водной нагрузки. При развитии ИЗСД на 4-й неделе заболевания отмечалось нарушение функционального состояния почек в условиях водной нагрузки: существенное увеличение диуреза в 1-й час после водной нагрузки, полиурия, появление в моче глюкозы, следов белка, кетонов, скрытой крови. При ежедневном в течение 3 нед внутрижелудочном введении изучаемых БАБ крысам со СТЗ СД достоверно снижалась выделительная функция почек на фоне водной нагрузки при назначении пропранолола в дозе 23 мг/кг и метопролола в дозе 10 мг/кг. По сравнению с контрольными крысами с ИЗСД диурез уменьшился на 29 и 26% соответственно. Атенолол и соталол в испытанных дозах 15 мг/кг не влияли на выделительную функцию почек у крыс со СТЗ СД. Длительное внутрижелудочное введение БАБ крысам на фоне СТЗ СД, по-видимому, может частично защитить почки от тяжелого диабетического поражения, так как введение этих препаратов предотвращает появление в моче крыс при проведении функциональной пробы билирубина и скрытой крови, а также положительно влияет на концентрационную функцию почек.

Выводы

Выявленные особенности фармакологического действия и проявления токсичности БАБ (селективных – атенолола и метопролола и неселективных – пропранолола и соталола) в экспериментах на интактных и с ИЗСД животных следует учитывать при выборе схемы комплексной терапии

для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим СД. Требуется дальнейшего уточнения механизма повышения токсичности и изменения параметров токсикокинетики БАБ на модели СТЗ СД у лабораторных животных. Возможно, это связано с нарушением активности изоформы цитохрома P-450 2D6 на фоне этого СД, который участвует в биотрансформации большинства БАБ.

Литература

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. Geneva. World Health Org 2006.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–S69.
3. WHO. Fact sheet 312, November 2009.
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (5): 1–85.
5. Roglic G, Unwin N, Bennett P et al. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28: 2130–5.
6. Wild S, Roglic G, Green A, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
7. Murray CJ, Lopez AD, Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multination Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): S14–S21.
8. Балаболкин М.И. *Диабетология*. М.: Медицина, 2000.
9. Laakso MK. Understanding patient needs diabetology for cardiologist. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5 (B): 5–13.
10. David SH, Bell DS. Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433–41.
11. Yusuf S, Wittes J, Friedmen L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–93.
12. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pesina AS. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Int Med* 1999; 159: 585–92.
13. Bell DS. Beta adrenergic blocking agents in patients with diabetes: friend and foe. *Endocr Pract* 1999; 5: 51–3.
14. Yoon J-W. Role of viruses in the pathogenesis of IDDM. *Ann Med* 1999; 4: 437–45.
15. Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Is type 1 diabetes caused by an enterovirus infection? *Eur J Endocrinol* 1996; 134 (1): 15–8.
16. Лавин Б. *Эндокринология*. Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
17. Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Baillieres. Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 649–53.
18. Paik SG, Fleicher N, Shin SI. Insulin-dependent diabetes mellitus induced by subdiabetogenic doses streptozotocin: obligatory role cell-mediated autoimmune process. *Proc Natl Sci USA* 1980; 77 (10): 6129–33.

С.Н.Терещенко

Почему сегодня остается актуальной тема: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым инфарктом миокарда?

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Аннотация

Целесообразность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) показана в целом ряде рандомизированных многоцентровых клинических исследований и в настоящее время не вызывает сомнений. Сегодня использование ИАПФ при ОИМ переместилось из области исследований в сферу стандартного лечения. Метаанализ данных 15 испытаний ИАПФ у больных с ОИМ, включавший 15 504 пациента, продемонстрировал снижение риска смерти на 17%, сердечно-сосудистой летальности – на 18% и внезапной смерти на – 20%. Эффект ИАПФ у больных с ОИМ проявляется не только влиянием на процессы ремоделирования миокарда, но и воздействием на ремоделирование сосудов (антиангинальный и антиишемический эффекты), снижением риска тромбообразования, профилактикой развития сердечной недостаточности, антиаритмическим действием. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о взаимодействии ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты. Это особенно актуально для больных с ИМ, когда в обязательном порядке необходимо назначение этих двух групп лекарственных средств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (зофеноприл), ацетилсалициловая кислота.

Why does the issue of the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction remain urgent today?

S.N.Tereschenko

Annotation

Numerous randomized multicenter clinical trials have shown that it is expedient to use angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with acute myocardial infarction (AMI) and this fact is beyond question today. As of now, the use of ACE inhibitors in AMI has moved from the area of researches to that of standard treatment. Meta-analysis of the data from 15 trials of ACE inhibitors, which had covered 15,504 patients, demonstrated reductions in death risk by 17%, cardiovascular deaths by 18%, and sudden deaths by 20%. ACE inhibitors in patients with AMI show its effect not only on myocardial remodeling

processes, but also on vascular remodeling (anti-anginal and anti-ischemic effects), reduce the risk of thrombogenesis, prevent heart failure, and produce anti-arrhythmic activity. However, the interaction of ACE inhibitors and acetylsalicylic acid remains unsolved so far. This is especially important for patients with MI when these two drug groups must necessarily be given.

Key words: myocardial infarction, angiotensin-converting enzyme inhibitor (zofenopril), acetylsalicylic acid.

Сведения об авторе

Тереценко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: stereschenko@yandex.ru

Почему сегодня мы снова возвращаемся к обсуждению проблемы лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ)? Ведь разработаны современные схемы ведения данной категории больных, доказана необходимость как можно раннего восстановления коронарного кровотока с помощью чрескожных вмешательств и/или тромболизиса, позволяющих значительно снизить летальность при ОИМ. По данным регистра Министерства здравоохранения, в 58 регионах нашей страны работают сосудистые центры, с каждым годом увеличивается количество проведенных ангиопластик и тромболизисов как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах. Однако летальность остается высокой. В 2011 г. летальность от ОИМ составила 15,6%, что в несколько раз выше, чем в западных странах. Этому, конечно, есть объяснение: во-первых, еще не во всех регионах страны работают программы по снижению смертности, во-вторых, очень мал процент проведения реперфузионной терапии, даже в тех регионах, где работают региональные и первичные сосудистые центры. Однако мы должны понимать, что снизить летальность при ОИМ с помощью только реперфузионной терапии невозможно. Это комплексная задача, в частности, выполнения всех существующих рекомендаций с использованием доказавших свою эффективность в многоцентровых клинических исследованиях лекарственных средств в оптимальных дозировках. Сегодня часто приходится сталкиваться с проблемой неназначения адекватных доз лекарственных препаратов, например, ИАПФ не титруются в соответствии с рекомендациями. Ведь в Российских рекомендациях «Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ» от 2007 г. четко представлены схемы титрования ИАПФ (табл. 1).

Лечение ИАПФ следует начинать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности, систолическое артериальное давление – САД станет не ниже 100 мм рт. ст.), и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго. Общий принцип лечения – постепенно увеличивать дозу до рекомендуемой (целевой), которая, по данным клинических исследований, обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно – до максимально переносимой. Однако в практике эти рекомендации часто не соблюдаются, назначаются нерече-

комендованные препараты, нет попыток титровать дозы.

Остановимся на вопросе, почему нужно следовать данным рекомендациям. ИАПФ тормозят процессы ремоделирования миокарда, запущенные в результате его инфарктного повреждения. Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) ведет к истончению стенки в зоне некроза, гипертрофии непораженного миокарда, дилатации камер сердца. В развитии этого процесса важную роль играет местная тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) сердца, активизирующаяся в первые дни ИМ. Следует отметить, что активация РААС и симпатической системы имеет большое значение в приспособлении миокарда к новым условиям функционирования, стимулируя раннюю гипертрофию кардиомиоцитов и замещение зоны инфаркта рубцовой тканью. Изменение структуры и формы ЛЖ, нейрогормональная активность способствуют нормализации сердечного выброса в первые недели болезни. Однако конечным результатом постинфарктного ремоделирования является прогрессирующая дилатация ЛЖ. Активация РААС обуславливает не только гипертрофию кардиомиоцитов, но и вазоконстрикцию и задержку жидкости, что играет важную роль в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Применение ИАПФ приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления благодаря снижению влияния активности ангиотензина II (АТ II) на рецепторы сосудов и увеличению содержания брадикинина, оказывающего сосудорасширяющее действие. ИАПФ, воздействуя на локальные РААС, препятствуют прогрессированию дилатации ЛЖ и вызывают реверсию его гипертрофии. Результатом этого является уменьшение выраженности ремоделирования миокарда. Влияя на тканевые РААС в миокарде, ИАПФ оказывают также и антиаритмическое действие.

ИАПФ наряду со способностью улучшать эндотелиальную функцию, тормозить рост и пролиферацию гладкомышечных клеток обладают свойством тормозить миграцию и функцию макрофагов, снижать тромботическую активность посредством предотвращения агрегации тромбоцитов и усиления эндогенного фибринолиза.

Снижая синтез АТ II и регулируя артериальное давление (АД), которое является важным компонентом, влияющим на потребление миокардом кислорода, а также обладая антиадренергическим

Таблица 1. Схема титрования ИАПФ	
Препарат	Доза
Лечение с 1-х суток заболевания	
Каптоприл	Начальная доза внутрь – 6,25 мг, через 2 ч – 12,5 мг, через 10–12 ч – 25 мг; целевая доза – 50 мг 2–3 раза в сутки
Лизиноприл	Начальная доза внутрь – 5 мг, через 24 ч – 5 мг; целевая доза – 10 мг 1 раз в сутки
Зофеноприл	Начальная доза внутрь – 7,5 мг, через 12 ч – 7,5 мг, затем удвоение дозы каждые 12 ч; целевая доза – 30 мг 2 раза в сутки

зофеноприл **Зокардис®**

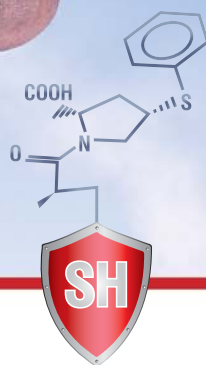
Эффективный контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии¹

Надежный контроль АД в течение 24 часов²

Противоишемическое действие³

Антиоксидантные свойства⁴

Антиатеросклеротическое действие⁵



Новая веха в кардиопротекции

Зокардис® – ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и снижения сердечно-сосудистого риска

¹ Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17–24. ² G. Leonetti et al., Blood Pressure. 2006; 15 (Suppl 1): 18–26

³ Borghi C. et al. // Am. Heart. J. 2007; 153 (3): 445. e7–14. ⁴ Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2004; 148 (1): e5. ⁵ Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2008; 156 (6): 1154. e1–8.



123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Таблица 2. Применение ИАПФ у больных с ИМ: результаты рандомизированных исследований									
	Критерии включения	Препарат	Период наблюдения	Плацебо		Препарат		Относительный риск смерти (95% ДИ)	p
				n	n умерших (%)	n	n умерших (%)		
Недифференцированный подход									
CONSENSUS II	Все пациенты с адекватным контролем АД	Эналаприлат	6 мес	3 046	286 (9,4)	3 044	312 (10,2)	1,11 (0,93–0,29)	0,26
GISSI-3	Все пациенты с адекватным контролем АД	Лизиноприл	6 мес	9 460	673 (7,1)	9 435	597 (6,3)	0,88 (0,79–0,99)	0,03
ISIS-4	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	5 нед	29 022	2231 (7,7)	29 028	2 088 (7,2)	0,93 (0,87–0,99)	0,02
CCS-1	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	1 мес	6 820	654 (9,6)	6 814	617 (9,05)	?	0,3
Избирательный подход									
SAVE	ФВ<40%	Каптоприл	42 мес	1 116	275 (24,6)	1 115	228 (20,4)	0,21 (0,05–0,25)	0,014
AIRE	ХСН	Раминаприл	15 мес	992	222 (22,3)	1 014	170 (16,8)	0,27 (0,11–0,40)	0,002
TRACE	ФВ<35%	Трандолаприл	24–50 мес	873	369 (42,3)	876	304 (34,7)	0,78 (0,67–0,91)	0,001
SMILE-I	Передний ИМ без ТЛТ	Зофеноприл	6 нед	784	83 (10,6)	772	55 (7,1)	0,34 (0,08–0,54)	0,018

действием и стимулируя синтез брадикинина – одного из мощных вазодилаторов, ИАПФ оказывают антиишемическое действие на миокард. Стимуляция брадикинина также приводит к уменьшению зоны некроза.

Таким образом, эффект ИАПФ у больных с ОИМ проявляется:

- влиянием на процессы ремоделирования миокарда;
- влиянием на ремоделирование сосудов (антиангинальный, антиишемический эффект);
- снижением активности тромбообразования;
- профилактикой развития СН, антиаритмическим действием.

По данным ACC/AHA: Guidelines for the Management of Patients With STEMI – Executive Summary, эффективность лечения ИАПФ высока в группах пациентов с высоким риском, т.е. у больных с повторным ИМ, признаками СН, левожелудочковой дисфункцией и тахикардией.

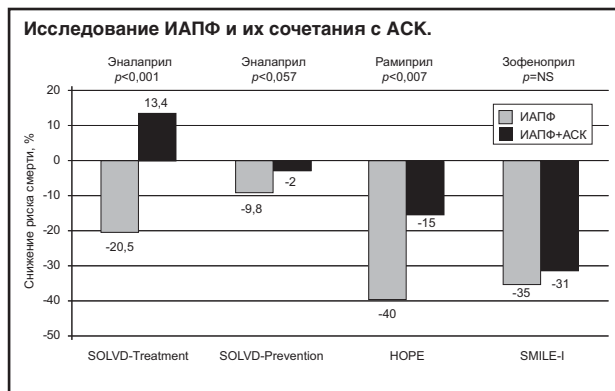
Целесообразность применения ИАПФ у больных, перенесших ИМ, показана в целом ряде рандомизированных многоцентровых клинических исследований (табл. 2). Они могут быть разделены на две группы: первая группа (недифференцированный подход) включает в себя пациентов с подтвержденным диагнозом ОИМ; вторая группа (избирательный подход) включает пациентов с ОИМ, имеющих маркеры высокой летальности, такие как фракция выброса (ФВ)<40% (исследование SAVE), симптомы ХСН (AIRE), дискинезия миокарда (SMILE). В этих испытаниях терапия ИАПФ начиналась на 3–16-й день с момента развития ИМ и длилась от 1 до 4 лет.

Первым проектом, в котором было убедительно показано благотворное влияние раннего лечения ИАПФ на исход у пациентов с ОИМ, стало исследование SMILE. Исследование SMILE-I разработали для проверки гипотезы о способности зофеноприла при применении в течение 24 ч от момента появления симптомов улучшить клинический исход у 1556 пациентов группы высокого риска с ОИМ передней стенки, не получающих тромболитическую терапию (ТЛТ). В исследовании SMILE через 6 нед число случаев смерти и тяжелой СН было достоверно меньше у пациентов, по-

лучавших зофеноприл: 7,1% против 10,6% в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению риска на 34% (при 95% ДИ от 8 до 54%, $p=0,018$). При этом риск возникновения тяжелой СН уменьшился почти наполовину (на 46%, $p=0,018$). К концу 1-го года наблюдения смертность в группе получавших зофеноприл составила 10,0%, группе плацебо – 14,1%, что соответствует достоверному снижению риска на 29% (при 95% ДИ от 6 до 51%, $p=0,011$).

Очень важно при назначении ИАПФ в первые часы ИМ контролировать уровень АД, чтобы избежать развития эффекта 1-й дозы. В связи с этим представляют большой практический интерес результаты исследования SMILE-II. В 6-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 1024 больных, ИАПФ назначали в интервале от 90 мин до 12 ч после окончания ТЛТ при отсутствии тяжелой артериальной гипертонии (САД>200 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД>115 мм рт. ст.). Режим титрования доз был более медленным, чем в проведенных ранее исследованиях (зофеноприл 7,5 мг 2 раза в сутки первые 2 сут, затем 15 мг 2 раза в сутки на 3 и 4-е сутки, далее – 30 мг 2 раза в сутки; лизиноприл 2,5 мг 1 раз в сутки первые 2 сут, затем 5 мг 1 раз в сутки на 3 и 4-е сутки, далее – 10 мг 1 раз в сутки). При этом через 12 ч после приема 1-й дозы препаратов САД и ДАД оказались достоверно ниже в группе лизиноприла. Частота возникновения тяжелой артериальной гипотонии, связанной с применением ИАПФ (отмечалась в среднем на 6-е сутки после начала лечения), была ниже у получавших зофеноприл (6,7% против 9,8% в группе лизиноприла, $p=0,048$). Данная закономерность была отмечена при учете осложнений в первые 48 ч и после 5 сут от начала лечения (3,2% против 5,8%, $p=0,031$ и 4,4% против 7,7%, $p=0,017$ соответственно).

Давно обсуждается вопрос о возможном взаимодействии ацетилсалициловой кислоты (АСК) с ИАПФ. Данные ряда метаанализов показывают, что такая комбинация уменьшает эффективность действия ИАПФ, приводит к ослаблению положительного влияния ИАПФ на показатели смертности. Предполагается, что снижение активности ИАПФ



опосредовано угнетением синтеза вазоактивных простагландинов. На рисунке представлены результаты такого негативного взаимодействия.

Конечно, любой метаанализ имеет недостатки, так как существуют различия характеристик групп пациентов, дизайна исследований и много других переменных, которые не позволяют получить окончательный ответ на поставленный вопрос. Кроме того, степень взаимодействия с АСК может зависеть от фармакологического профиля того или иного ИАПФ. Все это явилось основанием для проведения проспективного исследования комбинированной терапии ИАПФ и АСК SMILE-IV (двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах), в котором изучали эффективность и безопасность раннего назначения ИАПФ зофеноприла либо рамиприла в комбинации с АСК у пациентов с ОИМ, осложненным систолической дисфункцией ЛЖ.

Какие ответы были получены из результатов исследования SMILE-IV? Количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитали-

зации по сердечно-сосудистым причинам составило 128 в группе получавших рамиприл ($n=351$; 37%) и 105 – в группе получавших зофеноприл ($n=365$; 29%). Лечение зофеноприлом ассоциировалось со статистически значимым ($p=0,028$) снижением частоты достижения комбинированной конечной точки на 30% (отношение шансов – ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96). Этот показатель существенно не изменился после стандартизации (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95; $p=0,024$). То есть мы можем говорить с уверенностью, что исследование SMILE-IV подтвердило, что ИАПФ отличаются друг от друга по степени взаимодействия с АСК у больных с ОИМ с дисфункцией ЛЖ. Результаты SMILE-IV должны сместить акцент в использовании ИАПФ у больных с дисфункцией ЛЖ и СН в сторону более широкого назначения зофеноприла с учетом его уникальных эффектов. Результаты применения зофеноприла у больных с ОИМ заставляют нас по-новому оценить перспективу раннего назначения ИАПФ при данном заболевании. Зофеноприл следует считать ИАПФ выбора для назначения его в первые часы развития ОИМ.

Подводя итог, можно говорить о том, что:

- ИАПФ показаны всем больным с ОИМ в первые часы заболевания (только те, которые указаны в Российских рекомендациях), они уменьшают вероятность развития повторного ИМ и препятствуют развитию и прогрессированию СН;
- ИАПФ, независимо от влияния ТЛТ, повышают выживаемость больных с высоким риском развития нарастающей дилатации ЛЖ после ИМ;
- лечение ИАПФ следует начинать с малых доз под контролем уровня АД; дозы ингибиторов в течение нескольких дней повышают до поддерживающих, не допуская снижения АД менее 100 мм рт. ст.

Ф.Т.Агеев, И.В.Барина, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, А.Е.Кузьмина

Механизмы формирования кальцификации артерий

Институт клинической кардиологии им А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Аннотация

Представлены патогенез и основные модели формирования кальцификации артерий. Показано, что отложение кальциевых депозитов в артериальную стенку по клеточному и белковому составу, сигнальным путям и регулирующим факторам схоже с минерализацией костной ткани, что объясняет возможный общий патогенез их развития и открывает новое направление в изучении взаимосвязи между скелетной тканью и сердечно-сосудистой системой.

Ключевые слова: кальцификация артерий, этиология, патогенез, модели кальцификации, атеросклероз, медиакальциноз.

Mechanisms of arterial calcification

F.T.Ageev, I.V.Barinova, E.M.Seredenina, Ya.A.Orlova, A.E.Kuzmina

Annotation

This review presents the pathogenesis and basic models of arterial calcification. It is shown that the formation of calcium deposits in the arterial wall is similar to the mineralization of bone tissue on cell and protein composition, signaling pathways and regulatory factors, which explains the possible common pathogenesis for their development and opens a new direction in studying the relationship between skeletal tissue and the cardiovascular system.

Key words: calcification of the arteries, the etiology, pathogenesis, patterns of calcification, atherosclerosis, mediakaltsinosis

Сведения об авторах

Агеев Фаиль Таитович – д-р мед. наук, проф., руководитель научно-диспансерного отд. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Баранова Ирина Владимировна – аспирант, мл. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Середенина Елена Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Орлова Яна Артуровна – д-р мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отд-нием ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Кузьмина Алла Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Изучение механизмов увеличения жесткости артерий привлекает внимание исследователей благодаря накоплению мощной доказательной базы по ее влиянию на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистую смертность [1–6]. Одним из них может быть накопление кальция в артериальной стенке [7, 8]. Доказано, что кальциноз артерий повышает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистую смертность [9–11]. По данным современной сосудистой биологии, отложение кальциевых депозитов (КД) в артериальной стенке рассматривается как активный регулируемый процесс, схожий с формированием костной ткани (КТ).

Кальцификация сосудистой стенки. О «костных формированиях» в склерозированных артериях сообщалось более 100 лет назад [12]. Первоначально считалось, что кальцификация артерий – пассивный процесс, когда ингибиторы минерализации не предотвращают оседание солей кальция и фосфора при увеличении в крови концентрации их ионов [13, 14]. Доказательством активной модели процесса стало выявление в кальцинированных участках аорты, пораженной атеросклерозом (АС), матриксных пузырьков [15], которые в КТ участвуют в образовании первых кристаллов гидроксиапатита [16]. Следующим этапом стало выделение различных типов клеток в сосудистой стенке, способных при определенных условиях трансформироваться в остеобластоподобные клетки с выработкой костных матриксных белков, факторов транскрипции, образованием матриксных пузырьков и кристаллов гидроксиапатита. Среди них в настоящее время рассматривают перициты сосудистой стенки [17–19]; субпопуляция гладкомышечных клеток – ГМК (calcifying vascular cells, CVC) [20] тельца апоптоза [21]; адвентициальные фибробласты [22]; циркулирующие мезенхимальные предшественники остеобластов, мигрирующие в очаг поражения по системе новообразованных сосудов в результате ангиогенеза [17, 23]. Другим типом клеток, принимающих участие в регуляции кальцификации артерий, могут быть остеокластоподобные клетки, вероятно, развивающиеся из мигрирующих мультипотентных, гематопозитических клеток или моноклеарных предшественников. Неизвестно, происходят ли они из сосудистой стенки или мигрируют из адвентиции или костного мозга [24].

Выделяют два варианта отложения солей кальция в стенку крупных и средних артерий: кальцификация интимы (АС) и кальцификация меди (медиакальциноз Менкеберга, артериосклероз), которые различаются по этиологии, пато-

генезу и клиническому значению [25, 26]. Кальцификация интимы схожа с процессом энхондрального окостенения в отличие от кальцификации меди, которая напоминает внутрирембрантный остеогенез [17, 27, 28]. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, какой из этих процессов первичен. Ранее считалось, что медиакальциноз предшествует АС. Однако обнаружение «чистого» медиакальциноза является достаточно редким явлением, и чаще оба типа выявляются одновременно. Некоторые авторы считают, что диффузный кальциноз меди не является первичным заболеванием, он почти всегда связан с АС и, возможно, является одним из его проявлений [29].

Существуют общие факторы, участвующие в процессе минерализации КТ и артериальной стенки, к которым относятся система RANKL/RANK/OPG, костные морфогенные белки, матриксный Gla-белок, остеокальцин, остеопонтин и др.

Система RANKL/RANK/OPG. Недавние исследования выявили новый тип цитокинов и их рецепторов, с помощью которых остеобласты регулируют работу остеокластов. В КТ объединение рецептора (RANK – receptor activator of NF- κ B, вырабатывается остеобластами) с лигандом (RANKL – receptor activator of NF- κ B ligand, вырабатывается остеокластами) активирует внутриклеточный каскад реакций, стимулирующий формирование остеокластов, их слияние, дифференцировку, активацию, выживание, что приводит к увеличению костной резорбции. Биологический эффект OPG («ложный» рецептор, остеопротегерин) является антагонистом RANKL, так как препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. Таким образом, баланс RANKL/OPG значительно определяет интенсивность костного ремоделирования и костную массу [30].

Данные о вовлечении остеопротегерина в процесс кальцификации артерий были получены у мышей с отсутствием гена OPG, у которых, помимо остеопороза, выявлялась кальцификация среднего слоя стенки аорты и почечных артерий [31]. Это позволило предположить, что остеопротегерин препятствует медиальной кальцификации сосудов, и это подтвердилось [32]. Система RANKL/RANK/OPG также участвует в формировании атеросклеротической бляшки (АСБ), и, вероятно, степень кальцификации и воспаления регулируется локальным соотношением RANKL/OPG. Возможно, увеличение содержания RANKL нивелирует ингибиторное влияние OPG на остеокласты (имеющие схожее с макрофагами происхождение) и увеличивает их активность, что может способствовать резорбции КД при атеросклеротическом поражении [33]. Более того, в результате

возможной стимуляции RANKL высвобождения цитокинов, активности матриксных металлопротеаз [34], миграции сосудистых клеток моноцитарно-макрофагальной линии [35] происходит поддержание воспалительного процесса. Не исключено положительное влияние OPG на сосудистую стенку, независимо от RANKL, за счет увеличения выживаемости эндотелиальных клеток, что способствует защите сосудистой стенки от повреждения [36, 37].

Использование плазменной концентрации OPG ограничено в связи с низкой тканевой специфичностью. Главным источником OPG в плазме крови является эндотелий сосудов – первичное звено в регуляции воспалительного ответа. Таким образом, OPG может являться индикатором эндотелиальной дисфункции. Показана прямая взаимосвязь между уровнем OPG и сердечно-сосудистой смертностью пожилых женщин [38]. Полиморфизм гена OPG ассоциирован с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин [39]. Повышенный уровень сывороточного OPG коррелирует с наличием и тяжестью коронарного АС [40]. Выявлена прямая выраженная корреляция между плазменным уровнем OPG и скоростью пульсовой волны у пациентов с периферическим АС [41, 42], а также индексом прироста пульсовой волны [43].

Вовлечение RANKL/RANK/OPG в функционирование иммунной системы [44], а также влияние на синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [45] и матриксных металлопротеаз может способствовать нестабильности АСБ [46]. Доказано, что уровень свободного RANKL достоверно ниже у пациентов со стабильной ИБС и его синтез Т-лимфоцитами повышается при остром коронарном синдроме. Обнаружение тканевых специфичных изоформ OPG и RANKL, вероятно, может увеличить их диагностическое и прогностическое значение [47].

Костные морфогенные белки (bone morphogenic proteins, BMP). В настоящее время выделено около 15 костных морфогенных белков. Кроме BMP-1, они относятся к семейству β -фактора, трансформирующего рост, и являются цитокинами [48]. BMP играют важную роль в дифференцировке мультиморфных мезенхимальных клеток по остеогенной и хондрогенной клеточным линиям, участвуют в дифференцировке предшественников остеобластов в более зрелые формы. Также BMP-2 увеличивает формирование остеокластов в присутствии RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора, увеличивает их выживаемость [49].

Белки BMP-2 и BMP-4 наиболее изучены при кальцификации сосудов и выявляются в кальцинированных участках артерий. В артериальной стенке они могут способствовать кальцификации как меди, так и интимы в зависимости от ведущего фактора транскрипции [28]. Экспрессия BMP эндотелиальными клетками стимулируется окислительным стрессом [50], воздействием напряжения сдвига [51] и гипоксией [52].

Матриксный Gla-белок (matrix Gla-protein, MGP). Это – белок, связывающий минералы, ограничивающий преципитацию солей кальция во внеклеточном матриксе и являющийся ингибитором минерализации. В большом количестве MGP вырабатывается в КТ, где снижение его ак-

тивности на конечном этапе формирования кости позволяет матриксу минерализоваться [53]. В норме артериальная стенка содержит MGP на протяжении всего комплекса интима-медиа, включая эндотелиальные клетки, ГМК и эластические волокна [33].

В исследованиях на мышках с дефицитом MGP были выявлены тяжелая оссификация хряща в зоне роста, массивная кальцификация меди и хрящевая метаплазия сосудов, что привело к ранней гибели животных [54]. Отсутствие MGP или его дисфункцию объясняли развитием кальцификации меди у грызунов. Сначала механизм развития хрящевой метаплазии сосудов не был до конца выяснен. В последующем показано: MGP является ингибитором BMP-2, что приводит к увеличению последнего и к стимуляции дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников по остеохондрогенному росту [55]. Причиной дефицита MGP в АСБ может быть недостаточное его карбоксилирование в результате дефицита γ -глутаматкарбоксилазы [26]. Было высказано предположение, что MGP также может быть необходим для поддержания гладкомышечного фенотипа сосудистых клеток [20].

Остеокальцин (ОК) – связывающий кальций белок, содержащий γ -карбоксиглутаминовую кислоту и синтезирующийся в остеобластах и сосудистых ГМК. ОК экспрессируется параллельно с MGP в нормальных и пораженных АС артериях [33]. У мышей с отсутствием гена ОК развивается избыточное формирование КТ [56]. В клинических исследованиях увеличение концентрации ОК ассоциируется с наличием каротидного АС у пациентов с артериальной гипертензией [57]. Однако в клиническом исследовании SOF не было выявлено взаимосвязи между уровнем сывороточного ОК и кальцинозом брюшного отдела аорты у пожилых женщин [58].

ОК также рассматривается как гормон, регулирующий метаболизм глюкозы и жировой массы, пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, секрецию инсулина и чувствительность к нему [59]. Выявлена отрицательная связь между сывороточным уровнем ОК и уровнем в крови глюкозы, жировой массой и маркерами субклинического АС и положительная связь с адипонектином [60]. Показано, что уровень ОК ниже у пациентов с доказанной ИБС, по данным коронароангиографии [61]. Таким образом, ОК ассоциируется со сниженным риском ИБС и защитным метаболическим профилем.

Паратиреоидный гормон и витамин D играют ключевую роль в кальциевом и фосфорном гомеостазе. ГМК сосудов обладают рецепторами к витамину D, принимающему участие в клеточной пролиферации и дифференцировке. С одной стороны, агонисты рецепторов к витамину D могут препятствовать развитию АС путем увеличения выработки антиатерогенных Th2-лимфоцитов, снижения выработки интерферона γ , интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, изменения соотношения Th1/Th2-лимфоцитов и влияния на продукцию воспалительных медиаторов. Дополнительными факторами являются ингибирование синтеза коллагена I типа, остеобласт-специфических факторов транскрипции, стимулирование синтеза MGP, ингибирование некоторых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что так-

же положительно отражается на эластических свойствах артериальной стенки [62, 63].

С другой стороны, в экспериментальных исследованиях доказана способность 1,25 (ОН)₂D стимулировать кальцификацию CVC, способствуя отложению минеральных депозитов в меди [64–67]. Важно отметить, что концентрация кальцитриола в этих исследованиях значительно превышала физиологические значения. Еще одним фактором является синтез активированными макрофагами в FC менее кальцитриола из 25-гидроксивитамина D путем выработки 1 α -гидроксилазы, что может способствовать формированию кальцинированной гранулемы [68]. Концентрация в сыворотке крови витамина D отрицательно коррелирует с интенсивностью коронарной кальцификации [69–71].

Другими факторами, участвующими в кальцификации артерий, являются остеоопонтин [72], конечные продукты гликирования [73], факторы воспаления [74], окисленные липиды [75], эстрогены [76], фактор роста фибробластов [77], ген Klotho [78], лептин [79], Apo-E [80], карбоангидраза II [81], фетуин А [82].

Роль кальция и фосфора в минерализации. Исследованиями показано, что внеклеточная гиперфосфатемия и гиперкальциемия приводят к увеличению внутриклеточной концентрации фосфора, стимулированию продукции центральных факторов дифференцировки остеобластов, фенотипическим изменениям культуры ГМК и выработке специфических для кости белков во внеклеточный матрикс. Одним из механизмов является увеличение выработки Pit-1 (зависимого от натрия фосфатного переносчика), усиливающего чувствительность клеток к фосфору и стимулирующего выделение клетками матриксных пузырьков, что также способствует минерализации [83–85].

Механизм кальцификации сосудистой стенки артерий

«Активная модель» кальцификации артерий. Концепция «активной модели» основана на потенциальной способности клеток сосудистой стенки к формированию КТ [20, 86]. Как в медиальном слое артерий, так и в АСБ выявлены клетки, фенотипически неотличимые от специфических для кости, которым необходимы сигнальные пути и белки, в норме ассоциированные с их аналогами в КТ. Описаны матриксные пузырьки, являющиеся местом формирования кристаллов гидроксиапатита [15, 16]. Кроме того, минеральный состав кости (гидроксиапатит) схож по химическому составу с КД в АСБ [87]. Эти данные подтверждают возможность кальцификации АСБ по механизму остеогенеза.

«Пассивная физико-химическая модель» основана на концепции об изменении кальциево-фосфорного баланса и дисфункции локальных или системных ингибиторов минерализации (матриксные Gla-белки, фетуин А, пирофосфат), что приводит к отложению кристаллов фосфата кальция. Центрами кристаллизации могут являться матриксные пузырьки, апоптотические тельца и частички холестерина [14].

«Остеокластоподобная модель» кальцификации артерий. Учитывая схожесть механизмов кальцификации КТ и артерий, было высказано

предположение, что в сосудистой стенке существует механизм, регулирующий отложение и резорбцию КД [24]. Клеточными медиаторами резорбции могут являться остеокластоподобные клетки либо регулирующие процесс внеклеточной минерализации в нормальной артерии, либо присутствующие только в АСБ, функционирующие которых может контролироваться костеобразующими клетками. Согласно этой концепции кальцификация артерий может развиваться в результате снижения дифференцировки, активности и выживаемости остеокластоподобных клеток. В этой связи представляют интерес макрофагальный колониестимулирующий фактор, приводящий, с одной стороны, к прогрессированию АС (формирование АСБ), а с другой – к ингибированию кальцификации бляшки (нормальная работа остеокластов), а также RANKL, который также оказывает сдерживающее воздействие на кальцификацию [24].

В некоторых исследованиях выявлены клетки, фенотипически схожие с остеокластами и положительные на содержание характерных для них маркеров, таких как катепсин К, CD68 [24, 74, 89]. Показало, что культивирование моноцитов человека с кальцифицируемыми сосудистыми клетками со сформированными минеральными депозитами приводит к их резорбции и уменьшению размеров узелков минерализации [24].

Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, так как даже если остеокластоподобные клетки ингибируют или приводят к резорбции минералов в сосудистой стенке, это не исключает возможности, что кальцификация также регулируется и другими механизмами. Еще одним механизмом может являться костная резорбция, в результате которой происходит высвобождение нуклеиновых комплексов, появление их в кровотоке и воздействие на артериальную стенку [32].

Атеросклероз. Кальцификация является частью естественного течения атерогенеза. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен во второй декаде жизни [29, 88], и являются постоянным компонентом более тяжелых поражений. Кальцификация интимы может формироваться либо локально в виде небольших участков минерализации («пятна») с последующим ростом и формированием фокусов с костной метаплазией, обнаружением остеобласто-, остеокласто-, хондроцитоподобных клеток и костных матриксных белков, либо диффузно. В настоящее время не известно, независимы ли эти типы друг от друга или диффузный тип может быть, по крайней мере в некоторых случаях, наиболее ранним проявлением кальцификации [26, 27].

Небольшие и крупные RL имеют схожий химический состав и состоят на 71% из гидроксиапатита, на 9% – из карбоната кальция и на 15% – из белков [87]. В целом бляшки с аморфными минерализованными КД встречаются чаще, чем содержащие зрелую КТ, так же как и жировые полоски встречаются чаще, чем зрелые АСБ [90]. АС наиболее часто поражаются коронарные и сонные артерии, а также аорта. Связь кальцификации интимы с липидами, макрофагами отличает АС от медиакальциноза, а выявление апоптотических те-

лец, матричных пузырьков и частичек холестерина с кристаллами гидроксипатита подтверждает теорию об активном регулируемом процессе [74, 91, 92].

Показано, что матричные белки, относящиеся к ингибиторам кальцификации (MGP, OC), присутствуют на всех стадиях развития АСБ и, вероятно, способствуют подавлению кальцификации на протяжении всего процесса атерогенеза. Однако его прогрессирование, вероятно, приводит к активации белков, стимулирующих процесс отложения кальция (BMP 2 и 4, ON, OPN), что ограничивает дальнейшее влияние ингибиторов минерализации. RANKL и OPG выявлялись как на ранних, так и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, с локализацией OPG по краю минерализованных пластинчатых костноподобных структур, RANKL ассоциировался с прилегающим матриксом, остеокластоподобные RANK-положительные клетки прилегали к экспрессирующим RANKL клеткам. При прогрессировании атеросклеротического процесса выявлялись хондроцитоподобные клетки в межклеточном веществе [33].

Одними из стимуляторов ассоциированной с АС кальцификации являются провоспалительные молекулы (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α), индуцирующие остеогенную дифференцировку CVC (74).

Медиакальциноз Менкеберга. Медиальный эластокальциноз обнаруживается в участках аорты, свободных от АС, при этом содержание кальция в нем увеличивается в 30–40 раз за возрастной период от 20 до 90 лет [93]. Кальцификация среднего слоя сосудистой стенки часто встречается у молодых пациентов со скрытыми метаболическими, электролитными нарушениями (гипервитаминоз D, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет). Риск ее развития увеличивается с возрастом и достигает максимума у пожилых пациентов. При этом виде кальцификации наиболее часто поражаются сосуды, менее склонные к развитию АС, такие как висцеральные артерии брюшной полости, артерии щитовидной и молочной желез, артерии нижних конечностей, но он также встречается и в аорте. Кальцификация медиального слоя сосудистой стенки не поражает коронарные артерии, что позволяет сделать вывод о том, что обнаружение кальция в них почти всегда связано с наличием АС [26].

Медиакальциноз возникает в отсутствие воспалительной клеточной инфильтрации и липидов [89] и не приводит к окклюзии сосуда. При медиальной кальцификации формируются линейные депозиты вдоль эластических пластин или плотные пласты аморфных кристаллов между слоями средней оболочки [94]. Показано, что выраженная кальцификация среднего слоя сосудистой стенки артерий связана с остеогенной трансформацией ГМК меди, сниженным выделением матричного Gla-белка, повышенным выделением щелочной фосфатазы, костного сиалопротеина, ОК коллагена II типа. На поздних стадиях развития могут выявляться остециты в костных трабекулах и костный мозг при отсутствии макрофагов и липидов [91]. При медиакальцинозе не обнаружено хондроцитов или остеобластов, что подтверждает связь формирования КТ с ГМК [28].

Заключение. Таким образом, отложение КД в стенку артерий схоже с минерализацией КТ по клеточному и белковому составу, сигнальным путям и регулирующим факторам, что объясняет возможный общий патогенез их развития и открывает новое направление в изучении взаимосвязи между КТ и сердечно-сосудистой системой.

Литература

1. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121 (4): 505–11.
2. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
3. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106 (16): 2085–90.
4. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12): 2046–50.
5. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987–92.
6. Орлова ЯА, Кузьмина АЕ., Барунова ИВ. и др. Оценка жесткости магистральных артерий: новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Терапевт. арх.* 2009; 4: 8–13.
7. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. Anglo Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53 (3): 524–31.
8. Niederboffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P et al. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997; 29 (4): 999–1006.
9. London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (9): 1731–40.
10. De Loach SS, Joffe MM, Mai X et al. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (4): 1314–9.
11. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001; 103 (11): 1529–34.
12. Buerger L, Oppenheimer A. Bone formation in sclerotic arteries. *J Exp Med* 1908; 10 (3): 354–67.
13. Schinke T, Karsenty G. Vascular calcification—a passive process in need of inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (9): 1272–4.
14. Doberty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (20): 11201–6.
15. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172 (2): 173–7.
16. Golub EE. Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology. *Semin Immunopathol* 2010; 8.
17. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99 (10): 1044–59. Review. Erratum in: *Circ Res* 2009; 105 (6): e8.

18. Schor AM, Allen TD, Canfield AE et al. Pericytes derived from the retinal micro vasculature undergo calcification in vitro. *J Cell Sci* 1990; 97 (Pt. 3): 449–61.
19. Cheng SL, Shao JS, Charlton-Kachigian N et al. MSX2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors. *J Biol Chem* 2003; 278 (46): 45 969–77.
20. Boström K. Cell differentiation in vascular calcification. *ZKardiol* 2000; 89 (Suppl. 2): II/69–II/74, 2000.
21. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87 (11): 1055–62.
22. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T et al. Multiline age potential of cells from the artery wall. *Circulation* 2003; 108 (20): 2505–10.
23. Габбасов ЗА, Аганов АА, Сабурова О.С. и др. Циркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. *Кардиологический вестн.* 2006; 13 (1): 10–4.
24. Doberty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA et al. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. *Faseb J* 2002; 16 (6): 577–82.
25. Proudfoot D, Shanaban CM. Biology of calcification in vascular cells: intima vs media. *Herz* 2001; 26 (4): 245–51.
26. Doberty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 629–72.
27. Fitzpatrick LA, Turner RT, Ritman ER. Endochondral bone formation in the heart: a possible mechanism of coronary calcification. *Endocrinol* 2003; 144 (6): 2214–9.
28. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286 (5): e686–96.
29. Терновой С.К., Силицин В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003.
30. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИ-НОМ, 2003.
31. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12 (9): 1260–8.
32. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (10): 1610–6.
33. Dbore CR, Cleutjens JP, Lutgens E et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12): 1998–2003.
34. Sundaram K, Nishimura R, Sen J et al. RANK ligand signaling modulates the matrix metalloproteinase-9 gene expression during osteoclast differentiation. *Exp Cell Res* 2007; 313 (1): 168–78.
35. Quercioli A, Montecucco F, Bertolotto M et al. Coronary artery calcification and cardiovascular risk: the role of RANKL/OPG signaling. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (7): 645–54.
36. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL et al. Osteoprotegerin is an alpha v beta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275 (28): 20 959–62.
37. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (4): 549–53.
38. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 631–7.
39. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM et al. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (8): 3764–8.
40. Jono S, Ikari Y, Shioi A et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106 (10): 1192–4.
41. Frost ML, Grella R, Millasseau SC et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008; 83 (2): 112–20.
42. Zagura M, Serg M, Kampus P et al. Association of osteoprotegerin with aortic stiffness in patients with symptomatic peripheral artery disease and in healthy subjects. *Am J Hypertens* 2010; 23 (6): 586–91.
43. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A et al. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 608–11.
44. Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L et al. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64 (18): 2334–50.
45. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem* 2005; 280 (16): 16 163–9.
46. Sandberg WJ, Yndestad A, Øie E et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (4): 857–63.
47. Montecucco F, Steffens S, Mach F. The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability? *Clin Dev Immunol* 2007; 75 805.
48. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000; 21 (4): 393–411.
49. Itoh K, Udagawa N, Katagiri T et al. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Endocrinol* 2001; 142 (8): 3656–62.
50. Mochy N, Parbami F, Sarafian TA, Demer LL. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med* 2001; 31 (4): 509–19.
51. Sorescu GP, Sykes M, Weiss D et al. Bone morphogenetic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress stimulates an inflammatory response. *J Biol Chem* 2003; 278 (33): 31 128–35.
52. Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109 (7): 2384–97.
53. Proudfoot D, Shanaban CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla-protein. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (5): 455–61.
54. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix Gla-protein. *Nature* 1997; 386 (6620): 78–81.
55. Zebboudj AF, Imura M, Boström K. Matrix Gla-protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2002; 277 (6): 4388–94.
56. Ducy P, Desbois C, Boyce B et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382 (6590): 448–52.
57. Okura T, Kurata M, Enomoto D et al. Undercarboxylated osteocalcin is a biomarker of carotid calcification in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 (1): 66–71.

58. Parker BD, Bauer DC, Ensrud KE, Ix JH. Association of osteocalcin and abdominal aortic calcification in older women: the study of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2010; 86 (3): 185–91.
59. Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130 (3): 456–69.
60. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 45–9.
61. Zhang Y, Qi L, Gu W et al. Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults. *Am J Cardiol* 2010; 106 (10): 1461–5.
62. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 (1): 39–48.
63. Verhave G, Siebert CE. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010; 68 (3): 113–8.
64. Земченков АЮ, Герасимчук РП. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация. *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (4): 276–292.
65. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98 (13): 1302–6.
66. Rajasree S, Umashankar PR, Lal AV et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. *Life Sci* 2002; 70 (15): 1777–88.
67. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (5): 1542–7.
68. Shioi A, Mori K, Jono S et al. Mechanism of atherosclerotic calcification. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl. 2): 75–9.
69. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96 (6): 1755–60.
70. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008; 105 (5): 1643–51.
71. Dao HH, Essalibi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res* 2005; 66 (2): 307–17.
72. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002; 196 (8): 1047–55.
73. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258 (2): 353–7.
74. Aikawa E, Nabrendorf M, Figueiredo JL et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation* 2007; 116 (24): 2841–50.
75. Parbami F, Morrow AD, Balucan J et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (4): 680–7.
76. Balica M, Boström K, Shin V et al. Calcifying subpopulation of bovine aortic smooth muscle cells is responsive to 17 beta-estradiol. *Circulation* 1997; 95 (7): 1954–60.
77. Mirza MA, Hansen T, Johansson L et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3125–31.
78. Kuro M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 (6655): 45–51.
79. Parbami F, Tintut Y, Ballard A et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001; 88 (9): 954–60.
80. Rattazzi M, Bennett BJ, Bea F et al. Calcification of advanced atherosclerotic lesions in the in nominate arteries of ApoE-deficient mice: potential role of chondrocyte-like cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (7): 1420–5.
81. Spicer SS, Lewis SE, Tashian RE, Schulte BA. Mice carrying a CAR-2 null allele lack carbonic anhydrase II immunohistochemically and show vascular calcification. *Am J Pathol* 1989; 134 (4): 947–54.
82. Schafer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112 (3): 357–66.
83. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (12): 2959–64.
84. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2857–67.
85. Giachelli CM. Ectopic calcification: new concepts in cellular regulation. *Z Kardiol* 2001; 90 (Suppl. 3): 31–7.
86. Proudfoot D, Skepper JN, Shanaban CM, Weissberg PL. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla-protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (3): 379–88.
87. Schmid K, McSharry WO, Pameijer CH, Binette JP. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis*. 1980; 37 (2): 199–210.
88. Stary HC. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl. 2): 28–35.
89. Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE. Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *Virchows Arch* 1998; 433 (6): 559–65.
90. Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond: the 2003 Jeffrey M. Hoeg Award lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (10): 1739–43.
91. Shanaban CM, Cary NR, Salisbury JR et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999; 100 (21): 2168–76.
92. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int* 1993; 52 (2): 94–8.
93. Elliott RJ, McGrath LT. Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcif Tissue Int* 1994; 54 (4): 268–73.
94. Janzen J, Vuong PN. Arterial calcifications: morphological aspects and their pathological implications. *Z Kardiol* 2001; 90 (Suppl. 3): 6–11.

* —————

Я.П.Довгалецкий^{1,2}, Н.В.Фурман¹, О.С.Богомолова¹, А.В.Панина¹

Современные методы реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: преимущества и недостатки, проблема выбора

¹ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава РФ;

²ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Аннотация

В статье представлены современные данные о выборе метода реперфузии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, основывающиеся на современных клинических рекомендациях, данных рандомизированных клинических исследований и регистров острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия, тромболитическая терапия, чрескожные коронарные вмешательства.

Current reperfusion techniques for acute ST-segment elevation myocardial infarction: advantages and disadvantages, choice problem

Ya.P.Dovgalevsky, N.V.Furman, O.S.Bogomolova, A.V.Panina

Annotation

The paper gives an update on the choice of a reperfusion technique for ST-segment elevation myocardial infarction on an electrocardiogram, which is based on current clinical guidelines, the data of randomized clinical trials, and acute myocardial infarction registries.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolytic therapy, percutaneous coronary interventions.

Сведения об авторах

Довгалецкий Яков Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ, зам. директора ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ
Фурман Николай Викторович – зав. лаб. неотложной кардиологии ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ
Богомолова Ольга Сергеевна – мл. науч. сотр. лаб. неотложной кардиологии ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Панина Арина Викторовна – аспирант ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Инфаркт миокарда (ИМ) – гибель кардиомиоцитов вследствие длительной ишемии [1–3], причиной которой является тромбоз коронарной артерии (КА), возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки [4, 5]. Развитие ИМ обусловлено сочетанием многих факторов (длительность тромбоза, степень развития коллатерального коронарного кровотока, прием препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде, и др.).

Современный подход к уменьшению размера ИМ и улучшению исхода заболевания – восстановлению проходимости КА, т.е. реперфузии – подразумевает проведение тромболитической терапии (ТЛТ) или/и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [3–8].

Выбор стратегии реперфузии осуществляется с учетом комплекса факторов, основные из которых – доступность центра, обладающего достаточным опытом для проведения прямых ЧКВ, возможные задержки времени от начала появления симптомов/контакта с медицинским персоналом до начала реперфузии (см. рисунок) [3]. ЧКВ, согласно современным рекомендациям, – предпочтительный метод реперфузии, поскольку позволяет сохранить большее количество жизней и снизить частоту реинфарктов, особенно по сравнению с результатами ТЛТ, проводимой в стационаре [3, 6, 9–12].



Для максимальной эффективности (в том числе и для поддержания необходимого профессионального уровня персонала) центры, проводящие ЧКВ, должны обеспечивать прием всех больных с ИМ на протяжении семи дней в неделю (24/7) с обслуживаемой территории, население которой

должно составлять 300 тыс. – 1 млн человек [3, 13]. В то же время ТЛТ остается важным компонентом лечения, причем не только в связи с невозможностью достижения принципа «ангиопластика для всех» из-за множества экономических и организационных препятствий (например, высоких затрат на организацию работы инвазивных центров по принципу 24/7 и жестких требований к квалификации и опыту персонала, проводящего ЧКВ, а также поддерживающего персонала), ограниченной доступности инвазивных центров (в том числе, что актуально для России, и из-за больших расстояний, сложности и длительности транспортировки пациентов [3, 6, 14–16], чем, вероятно, обусловлена сравнительно невысокая частота проведения первичных ЧКВ у больных с ИМ с подъемом *ST* (ИМп*ST*) в России [17, 18]), но и из-за имеющихся данных о ее, сопоставимой с ЧКВ в ряде ситуаций, клинической эффективности.

Эффективность ТЛТ напрямую зависит от времени начала ее проведения. Начатая в ранние сроки, ТЛТ быстрее и в большем проценте случаев восстанавливает проходимость КА, так как «молодой», имеющий более рыхлую структуру, менее организованный тромб лучше поддается ферментативному разрушению, что не только обеспечивает более значительное ограничение очага некроза, но и улучшает прогноз [19–24]. Если измерять эффективность в спасенных жизнях на 1 тыс. больных, то при проведении ТЛТ в течение 1-го часа это составляет 35 жизней, во 2 и 3-й часы – 25, на 4–6-й часы – 19 и между 7 и 12-м часом – 16. То есть наибольшее число жизней можно спасти в случае начала ТЛТ в течение 1-го, так называемого золотого часа от появления симптомов ИМ [20, 24, 25]. Наибольший положительный эффект ТЛТ можно ожидать у пациентов высокого риска [3, 20]. Существенный положительный эффект ТЛТ – достоверное снижение летальности – также отмечен и у пожилых больных в исследовании, в котором ТЛТ была проведена 3300 пациентам старше 75 лет в первые 12 ч от появления симптомов ИМ при наличии на электрокардиограмме подъема сегмента *ST* или полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка [26].

Преимущества переноса начала ТЛТ на догоспитальный этап оказания помощи больным с ИМ были показаны в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях GREAT (1992 г.), EMIP (1993 г.) [27, 28] и в Национальном регистре Швеции CCU_RIKS_HIA (2004 г.) [29].

В обычной клинической практике предикторами улучшения прогноза (снижения госпитальной летальности) у больных с ИМп*ST*, по данным Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP), осуществленного в Великобритании (обобщены данные наблюдения 34 722 больных с ИМп*ST* с 1 января 2003 по 31 марта 2005 г.), являются максимально раннее назначение ацетилсалициловой кислоты и проведение ТЛТ до поступления в стационар [21]. Согласно данным метаанализа, догоспитальное проведение ТЛТ позволяет экономить 58 мин ко времени начала лечения и сопровождается снижением внутрибольничной летальности на 17% [25]. В ряде работ показано, что благоприятный эффект ТЛТ сохраняется в течение нескольких лет после перенесенного ИМ [30–36].

Первым препаратом для внутривенной (системной) ТЛТ была стрептокиназа (СК). В исследовании GISSI, включавшем 11 806 пациентов, выявлено, что летальность к 21-му дню болезни была на 18% ниже в группе больных, получивших СК, чем в контрольной группе. Максимальное снижение летальности (47%) зарегистрировано у больных, получивших СК в 1-й час болезни, 23% – в первые 3 ч болезни, 17% – в первые 6 ч. В течение 1-го года наблюдения выживаемость была выше в группе больных, получивших лечение СК [37]. Теперь СК – достаточно изученный препарат, эффективность которого показана в хорошо спланированных крупных исследованиях [19, 38]. В то же время СК присущ и ряд недостатков: она – неселективный к фибрину, связанному с плазминогеном тромб, препарат и не обладает зависимой от дозы фармакокинетикой. Кроме этого, для организма белок, к которому у значительного числа людей есть антигены, либо они вырабатываются после первичного введения СК, что делает невозможным ее повторное использование из-за опасности анафилактической реакции. При высокой скорости введения СК способна вызывать гипотонию [19].

Все это обусловило поиск новых тромболитических препаратов и привело сначала к появлению альтеплазы (АП), представляющей собой одноцепочечную ДНК – рекомбинантную молекулу тканевого активатора плазминогена – физиологического активатора плазминогена, не обладающего антигенными свойствами (что делает возможным многократное введение препарата), не оказывающего существенного влияния на гемодинамику, редко приводящего к развитию пирогенных и аллергических реакций [19, 38], считающегося «золотым стандартом» среди тромболитических (фибринолитических) препаратов.

В исследовании TIMI при сравнении эффективности лечения АП (в дозе 100 мг за 3 ч) и СК (1,5 млн Ед) с использованием диагностической коронарографии реперфузию оценивали к 90-й минуте лечения. Через 1,5 ч после начала ТЛТ улучшение кровотока (переход от 0–1-й ко 2–3-й степени) в КА, закупорка которой послужила причиной развития ИМ, отмечалось у 62 и 31% больных при лечении, соответственно, АП и СК [39]. В исследовании GUSTO-I при ускоренном введении рекомбинантной АП (50 мг за 30 мин и 35 мг за остальные 60 мин) 30-дневная летальность оказалась на 15% ниже, чем при лечении СК. На 90-й минуте после начала ТЛТ обусловившая инфаркт КА была проходимой у 81% больных, леченных АП, и лишь у 57% больных, получавших СК, причем полная проходимость наблюдалась у 54 и 31% больных соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения АП частота 90-минутной проводимости, обусловившей инфаркт КА, составляет в среднем 70%, результаты исследования GUSTO-I можно рассматривать как доказательство большей эффективности ускоренной схемы введения препарата [40].

При сравнительной оценке эффективности АП и СК в лечении ИМ у 232 пациентов в г. Красноярске применение АП по сравнению с использованием СК сопровождалось меньшей частотой побочных явлений, достоверно более частым снижением сегмента *ST* более 50% от исходного к 90-й минуте, меньшей частотой формирования

патологического зубца Q, снижением частоты летальных исходов и случаев развития сердечной недостаточности [41].

Нельзя забывать, что неправильная (в том числе уменьшенная) доза АП связана с худшим прогнозом у больных с ИМ; худшие результаты в значительной степени обусловлены не ошибочной дозировкой препарата, а действием вмешивающихся факторов, определяющих тяжесть состояния пациента. Например, в исследовании ASSENT-2, включившем 16 949 больных с ИМ, получивших лечение АП или теноктеплазой с маскированием, соответственно, плацебо-тенектеплазы или плацебо-АП, неправильная доза АП выявлена у 4,9% пациентов, получивших активный препарат (чаще в сторону занижения). Месячная летальность в этой группе больных была значительно выше, чем у пациентов, получивших правильную дозу препарата (9,8% при завышении дозы, 19,5% при занижении дозы против 5,4% при корректной дозе). Сходная картина наблюдалась и у больных, которым была введена неправильная доза плацебо-АП [42].

Рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивали ТЛТ и ЧКВ у больных с острым ИМпСТ, показали преимущество ранней инвазивной стратегии над консервативным подходом [10, 16, 43]. Важным преимуществом ангиопластики при остром ИМ является достижение реперфузии при отсутствии риска развития кровотечений, связанных с тромболитиком. Преимуществом ангиопластики также является возможность достижения реперфузии у больных, которым ТЛТ не проводилась, или у больных, у которых тромболитик оказался неэффективным [44].

В системном обзоре 23 рандомизированных контролируемых исследований отмечалось, что первичная ангиопластика имеет преимущество перед системной ТЛТ в плане снижения внутригоспитальной летальности главным образом за счет существенного сокращения реинфарктов [10]. В то же время при сравнении первичного ЧКВ и догоспитальной ТЛТ (ДТЛТ) в исследовании SARTIM было показано преимущество ДТЛТ над ЧКВ в плане снижения смертности [45]. Наиболее существенные преимущества ДТЛТ над ЧКВ были продемонстрированы в когорте больных, которым ДТЛТ проводилась в первые 2 ч от начала симптоматики ИМпСТ [35, 45], задержка проведения первичной ангиопластики на 80–120 мин существенно снижало ее преимущество перед ТЛТ в плане влияния на выживание больных с ИМ [16, 46–49].

В 90-х годах XX в. многие регистры не находили преимуществ ЧКВ над тромболитиком [47–52].

В более позднем Французском национальном регистре было обнаружено, что у пациентов, которым ТЛТ проводили на догоспитальном этапе, были лучшие исходы заболевания [50, 53]. В противоположность этому Шведский регистр RIKS-NIA отметил лучшие результаты у больных с первичным ЧКВ, причем по сравнению с результатами больных как с госпитальной ТЛТ, так и с ДТЛТ [51, 54].

По данным Французского регистра ИМ, ТЛТ (особенно назначенная рано от начала симптомов заболевания) была столь же эффективной, как и первичная коронарная ангиопластика. Од-

нако эти результаты были достигнуты за счет применения регулярной фармакоинвазивной стратегии, заключающейся в комбинации ТЛТ с последующим почти сплошным проведением коронароангиографии и ЧКВ. По мнению авторов, полученные данные могут иметь важное практическое значение в организации оказания помощи больным с ИМ, поскольку они свидетельствуют о том, что стратегия не самого экстренного ЧКВ, выполненного после своевременного проведенного тромболитика, может быть альтернативой первичной ангиопластике. В этой связи отпадает необходимость в развитии широкой сети лабораторий катетеризации сердца с круглосуточным доступом 7 дней в неделю [52, 55].

При анализе данных регистров NRMI-2, 3, 4 и 5 D.Pinto и соавт. обнаружили, что одновременно с увеличением времени задержки проведения ЧКВ снижается их превосходство над ТЛТ по частоте летальных исходов [56].

По данным регистра GRACE, частота ТЛТ с 1999 по 2006 г. снизилась с 41 до 16%, в то время как частота проведения ЧКВ возросла с 15 до 44% [57]. По данным международного регистра The second Euro Heart Survey on ACS, в 2004 г. по сравнению с 2000 г. в Европе отмечалось снижение частоты проведения ТЛТ как метода реперфузии с 63 до 41% [58], в качестве метода выбора реперфузии ТЛТ рассматривается, если начало ЧКВ (по любым причинам) невозможно в течение 120 мин от момента контакта с персоналом, оказывающим экстренную помощь, при этом желательно ее проведение на догоспитальном этапе [3, 6, 59].

Кроме этого, в целом ряде исследований было продемонстрировано улучшение клинических исходов больных с ИМ в случае транспортировки их в инвазивные центры для проведения ЧКВ после успешной ТЛТ, что принято называть «фармакоинвазивной стратегией» [59–61]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2012 г. предусматривается возможность проведения коронарографии через 3–24 ч после успешной ТЛТ (и немедленная транспортировка при неуспешной ТЛТ для проведения «спасительного» ЧКВ) [3]. В более поздние сроки, возможно, коронарография в большей степени показана больным с документированной ишемией миокарда.

В Российской Федерации в силу больших расстояний и связанных с этим проблем с транспортировкой больных с ИМ в инвазивные центры ТЛТ зачастую является единственным способом улучшения прогноза больных. Проведение ДТЛТ больным с ИМ в нашей стране, несмотря на высокие затраты на тромболитические препараты, экономически эффективно и позволяет достичь наибольшего снижения летальности [62]. Возможно, что для Российской Федерации полезным может оказаться повсеместное внедрение так называемой фармакоинвазивной стратегии, хотя и с поправками на более позднее, чем в Европе, проведение коронарографии и ЧКВ.

Литература

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–38.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ebs184

3. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs215
4. De Wood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 300 (16): 897–902.
5. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361–6.
6. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК 2007; <http://www.cardiosite.ru> (visit 20 Oct 2012).
7. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005; 293: 979–86.
8. Thiele H, Kappell MJ, Linke A et al. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmural extent as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2007; 28: 1433–9.
9. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413–9.
10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
11. Widimsky P, Budessinsky T, Vorac D et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94–104.
12. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–42.
13. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–57.
14. Bassand J-P, Danchin N, Filippatos G et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2733–41.
15. Huber K, de Caterina R, Kristensen SD et al. Prehospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2063–74.
16. Boersma E. The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779–88.
17. Бойцов С.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник*. 2010; 1: 82–6.
18. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И. и др. Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях. *Кардиологический вестник*. 2012; 1: 5–9.
19. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда? *Сердце*. 2002; 1: 9–12.
20. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–22.
21. Gale P, Manda SOM, Batin PD et al. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2008; 94: 1407–12.
22. AIMS trial study group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report on a placebo controlled clinical trial. *Lancet Volume 331 issue 8585 12 March 1988 pages 545-549* AMSTRAL STUDY GROUP.
23. Wilcox RG, von der Lippe G, Olson CG et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: the Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet Volume 332 issue 8610 September 1988 pages 525-30*.
24. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–5.
25. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686–92.
26. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028–30.
27. GREAT group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. *BMJ* 1992; 305: 548–53.
28. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383–9.
29. Bjorklund E et al on behalf of the RIKS-HIA Investigators. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1146–52.
30. French JK, Hyde TA, Patel H et al. Survival 12 years after randomization to streptokinase: the influence of thrombolysis in myocardial infarction flow at three to four weeks. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (1): 62–9.
31. Franzosi MG, Santoro E, de Vita C, Geraci E et al. Ten-year follow up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarto-1 study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 (5): 1149–587.
32. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
33. Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent. A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) – Derived Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (3): 600–7.
34. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *BMJ* 1993; 307: 349–53.
35. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011; 161 (2): 283–90.
36. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–606.
37. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptocinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397–407.

38. Староверов И.И. Внутривенная тромболитическая терапия при инфаркте миокарда (обзор). *Терапевт. арх.* 2003; 10: 80–3.
39. The TIMI Study Group Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Trial phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–6.
40. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1993 г. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.
41. Шульман В.А., Радионов В.В., Головенкин С.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных с острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2004; 5: 40–2.
42. Mehta RH, Alexander JH, Van de Werf F et al. Relationship of Incorrect Dosing of Fibrinolytic Therapy and Clinical Outcomes. *JAMA* 2005; 293: 1746–50.
43. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824–6.
44. Le May MR, Wells GA, Labinas M et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 417–24.
45. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825–9.
46. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851–6.
47. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824–6.
48. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 100–1.
49. Terkelsen CJ, Lassen JF. Treatment delays in ST elevation myocardial infarction. *Br Med J* 2008; 336: 401–2.
50. Every NR, Parsons LS, Hlatky M et al. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253–60.
51. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240–5.
52. Danchin N, Vaur L, Genes N et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the «real world»: one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639–44.
53. Danchin N, Blanchard D, Steg PG et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909–15.
54. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749–56.
55. Danchin N, Coste P, Ferrières J et al. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268–76.
56. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011; 124: 2512–21.
57. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH et al. Trends in acute reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; 29: 609–17.
58. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–93.
59. Halvorsen S, Huber K. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2011; 105: 390–5.
60. Huber K. Optimizing reperfusion therapy in acute ST-elevation myocardial infarction by a pharmaco-invasive treatment approach in a well-organized network. *Eur Heart J* 2012; 33: 1184–6.
61. Larson DM, Duval S, Sharkey SW et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long distance transfers. *Eur Heart J* 2012; 33: 1232–40.
62. Омеляновский В.В., Деркач Е.В., Хайлов П.М., Терещенко С.Н. Оценка клинико-экономической эффективности проведения догоспитального тромболитического лечения с применением тенектеплазы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011; 7: 145–50.

* —————

М.М.Елканова, В.В.Лопухова, М.А.Саидова, Ю.А.Карпов

Диагностика ишемии миокарда после коронарного стентирования

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Аннотация

С учетом большой распространенности эндоваскулярных методов лечения актуальным является выявление рестенозов. В статье обсуждается информативность и прогностическое значение стресс-эхокардиографии у больных после коронарного стентирования. Стресс-эхокардиография продемонстрировала уникальные возможности как для верификации ишемической болезни сердца и определения бассейна стенозированной артерии, так и для оценки эффективности проведенной реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда, стенокардия, стресс-эхокардиография, нагрузочная проба.

Diagnosis of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention

M.M.Elkanova, V.V.Lopukhova, M.A.Saidova, Yu.A.Karpov

Annotation

Given the high incidence of endovascular treatment is the topical question of identifying restenosis. This review discusses usefulness and informativeness of stress echocardiography for risk stratification of patients after percutaneous coronary intervention. Stress echocardiography has demonstrated a unique opportunity for verification of ischemic heart disease and to determine the symptom pool – related artery and to evaluate the efficacy of myocardial revascularization.

Key words: coronary artery disease, myocardial ischemia, angina pectoris, stress-echocardiography, stress test.

Сведения об авторах

Елканова Мадина Мухарбековна – аспирант отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-68-33

Лопухова Вероника Викторовна – ст. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-69-11

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, рук. лаб. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)414-63-57

Карпов Юрий Александрович – проф., первый зам. ген. дир., рук. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: +7(495)140-98-39

При лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наряду с медикаментами все более широко применяются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Несмотря на удачно проведенное ЧКВ, у некоторых больных возобновляются приступы стенокардии. Основными причинами рецидива ишемии миокарда являются: рестеноз в стенте, прогрессирование атеросклероза и неполная реваскуляризация миокарда. Приступы боли в груди могут стать причиной обращения к врачу больных с ИБС, получивших эндоваскулярное лечение. У довольно значительного процента пациентов после ангиопластики со стентированием даже при углубленном опросе не удается выявить признаки ухудшения состояния, так как болевой синдром носит атипичный характер или ухудшение протекает бессимптомно. В таких случаях для диагностики рестеноза коронарных артерий (РКА) большое значение имеют нагрузочные пробы (НП).

Нагрузочные электрокардиографические пробы провоцируют ишемию миокарда благодаря повышению потребности миокарда в кислороде или снижения его доставки к миокарду. Таким образом, при нагрузке электрокардиография (ЭКГ) регистрирует один из конечных этапов развития ишемии миокарда. Для диагностики ишемии миокарда могут быть использованы разные методики: регистрация ЭКГ в покое, холте-

ровское мониторирование ЭКГ, различные НП (тредмил-тест и велоэргометрия – ВЭМ), стресс-эхокардиография (ЭхоКГ), радионуклидные методы. Объективная ценность каждой пробы определяется его чувствительностью и специфичностью.

Тредмил-тест или ВЭМ являются наиболее распространенными методами исследования, чувствительность и специфичность обоих методов примерно одинакова. Это относительно простые и недорогие методы выявления преходящей ишемии миокарда у больных с ИБС или при подозрении на ее наличие.

Пробы с физической нагрузкой (ВЭМ, тредмил-тест). Наиболее достоверным признаком преходящей ишемии миокарда при нагрузочной ЭКГ-пробе является горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более [1]. Вероятность наличия ИБС приближается к 90%, если во время нагрузки снижение сегмента ST ишемического типа достигает 2 мм и более и сопровождается типичным приступом стенокардии. Ввиду относительно низкой чувствительности ВЭМ-пробы при ИБС ее отрицательный результат не исключает этого диагноза. Частота ложноположительных результатов достигает 15%, причем у женщин она выше, чем у мужчин.

У пациентов, которым была проведена коронарная ангиопластика со стентированием

(КАПС), возможности НП в выявлении РКА часто переоцениваются. В проспективном исследовании у 1463 больных с ИБС изучали роль ВЭМ в выявлении РКА за период от 2 нед до 9 мес после успешной КАПС. В исследование включали больных, которым был имплантирован один стент. Коронароангиографию (КАГ) выполняли практически всем больным в течение 1-й недели после ВЭМ. У 326 больных был выявлен РКА более 50%, у 1137 – РКА не определялся. Рецидив приступов стенокардии за это время был отмечен у 419 больных. Проба была положительной у 472, отрицательной – у 991. Чувствительность пробы в выявлении РКА достигла 85%, специфичность – 83%. Прогностическая ценность положительного результата пробы составила 59%, отрицательного результата – 5%, отношение правдоподобия положительного результата пробы в развитии гемодинамически значимого РКА составила 4,954, отрицательного результата – 0,181. Было показано, что НП имеют относительно невысокую прогностическую ценность в выявлении РКА у пациентов как с возобновлением стенокардии, так и без него [2].

К подобным выводам пришли и другие исследователи, наблюдавшие в течение 3 лет больных с ИБС после ЧКВ, где снижение толерантности к физической нагрузке имело прогностическое значение в отношении развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) или коронарной смерти у 216 больных с неполной реваскуляризацией, в отличие от 310 больных с полной реваскуляризацией миокарда. В 1-й группе больные выполняли нагрузку, эквивалентную 6–5 МЕТ против 7 МЕТ во 2-й группе. Ишемическая динамика на ЭКГ и/или появление приступа стенокардии во время нагрузки чаще встречались у больных с неполной реваскуляризацией миокарда. При этом появление только снижения сегмента ST на ЭКГ не являлось предиктором РКА после ЧКВ. В данной работе было показано, что только при неполной реваскуляризации миокарда низкая толерантность к физической нагрузке и появление приступов стенокардии имеют неблагоприятное прогностическое значение [3].

Не всем больным возможно провести НП. Факторами, ограничивающими их применение, являются: исходные изменения ЭКГ, неконтролируемая артериальная гипертония, невозможность достичь субмаксимального уровня нагрузки из-за детренированности (чаще у женщин). При возникновении сомнений в истинности отрицательного результата НП, а также при ее неинформативности следует прибегнуть к другим пробам, в частности чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС) или скинтиграфии миокарда.

Радионуклидные методы (скинтиграфия с таллием-201). С помощью перфузионной скинтиграфии (ПСГ) с таллием-201 можно определить функциональные нарушения перфузии миокарда, провести вентрикулографию. При поражении одной коронарной артерии (КА) зона нарушенного кровоснабжения на скинтиграммах, как правило, соответствует бассейну кровоснабжения этой артерии; при наличии дефекта перфузии в двух областях миокарда следует думать о поражении 2 или 3 КА. ПСГ

имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем ЭКГ-пробы (соответственно 80% против 70% и 90% против 80%) [4]. Большую помощь в диагностике ИБС оказывает ПСГ миокарда, выполненная на фоне проб с физической нагрузкой (ПФН) и фармакологических проб (дозированное внутривенное введение дипиридамола, добутамина, аденозина, ацетилхолина и др.). При этом локальная зона преходящей ишемии миокарда проявляется как возникающий очаг его нарушенной перфузии. Чувствительность и специфичность ПСГ с нагрузкой в выявлении ишемии миокарда составляют в среднем: 85–90 и 70–75% соответственно (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов 2008 г.).

Нагрузочная (или стресс-) ЭхоКГ. Стресс-ЭхоКГ – это сочетание различных НП двухмерной ЭхоКГ, является высокоразрешающим методом в исследовании общей и региональной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). При нагрузке в случае появления ишемии в каком-либо участке миокарда возникает нарушение локальной сократимости. Оно развивается после снижения кровотока еще до появления характерных изменений на ЭКГ и/или приступа стенокардии. Однако подобная последовательность нарушений возникает при наличии двух основных условий: поражение основных эпикардиальных артерий и наличие стеноза 50% и более.

Чувствительность стресс-ЭхоКГ составляет 91–97%, в то время как специфичность 78–86% [5].

Стресс-ЭхоКГ обычно выполняется при нагрузке на тредмиле или на велоэргометре (в положении больного сидя или лежа). Наиболее предпочтительным является проведение стресс-ЭхоКГ в положении лежа с регистрацией ЭхоКГ на протяжении всей пробы. Регистрация непосредственно во время нагрузки позволяет повысить чувствительность пробы при диагностике ИБС до 91% по сравнению с посленагрузочной регистрацией ЭхоКГ. Однако при данном варианте нагрузки реже, чем на тредмиле, удается достичь заданной частоты сердечных сокращений (ЧСС). При проведении стресс-ЭхоКГ с тредмилом или ВЭМ в положении сидя постоянная регистрация ЭхоКГ практически невозможна, и в этом случае используют посленагрузочный вариант пробы.

В исследовании, включавшем 108 пациентов после ангиопластики со стентированием КА, течение ИБС без проявлений ишемии миокарда наблюдалось у 72 (66,7%) пациентов. Рецидив ишемии или сохранение стенокардии напряжения меньшего, чем исходный, функционального класса были отмечены у 36 (33,3%) больных. Из них у 28 пациентов была стенокардия напряжения, у 3 – в сочетании с безболевым ишемией миокарда и у 8 – только безболевым ишемией миокарда, выявленная при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. На контрольном этапе наблюдения с целью активного выявления ишемии миокарда через 6–9 мес после ЧКВ больным выполняли стресс-ЭхоКГ. Чувствительность метода составила 88,3%. Рецидив ишемии миокарда, возникший через 3–8 мес после стентирования, явился показанием к проведению повторной КАГ, которая была выполнена у 25 больных. В случае

доказанного рестеноза в стенке зоны нарушения локальной сократимости, выявленные при стресс-ЭхоКГ, всегда совпадали с зоной кровоснабжения пораженной артерии [6].

Было показано, что чувствительность в выявлении ИБС при ЭхоКГ с ПФН и при перфузионной нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием-201 составляют в среднем соответственно 80 и 84%. При этом чувствительность последней оказалась выше при однососудистом поражении (80% против 69%), а специфичность выше при проведении нагрузочной ЭхоКГ с физической нагрузкой (соответственно 91 и 83%). При сравнении добутаминовой стресс-ЭхоКГ и добутаминовой ПСГ чувствительность была сопоставимой (76 и 81%). Чувствительность обоих методов при однососудистом поражении значимо не различалась (83 и 85%), а при многососудистом поражении была выше при сцинтиграфии (68 и 76%). Специфичность добутаминовой ЭхоКГ (85%) была выше, чем при нагрузочной ПСГ (71%) [7]. Сравнение обоих методов в проведенных метаанализах показало, что более высокая чувствительность сцинтиграфии компенсируется большей специфичностью стресс-ЭхоКГ. Таким образом, диагностическая ценность методов приблизительно одинаковая. Сцинтиграфия также может быть более высокочувствительной для пациентов, у которых затруднена эхокардиографическая визуализация.

Фармакологические НП с дипиридамолом или добутамином

Фармакологические НП с дипиридамолом или добутамином обладают относительно высокими чувствительностью и специфичностью в выявлении ИБС. Однако стандартная добутаминовая проба не может быть доведена до диагностических критериев приблизительно у 40,0% больных из-за повышения артериального давления (АД) до предельно допустимого уровня, возникновения относительной брадикардии и других побочных эффектов при высокой дозе препарата. В сравнении с результатами КАГ при введении добутамина в дозе 40 мкг/кг/мин чувствительность пробы составляла 72–86%, специфичность – 77–95%, точность – 76–89%. При этом снижение дозы добутамина сопровождалось снижением точности результатов исследования [7]. Данные метаанализа 7 исследований, в которых использовали высокие дозы добутамина у 703 больных, показали, что добутаминовая стресс-ЭхоКГ отличается более высокой чувствительностью при однососудистом поражении, чем при многососудистом (75% против 63%) [8]. Более высокой чувствительностью (91%) в сочетании с высокой специфичностью (83%) характеризуется дипиридамоловая проба при малоизмененных КА. Чувствительность этих двух проб при многососудистом поражении примерно одинакова и составляет 79% при использовании дипиридамола и 81% – при применении добутамина. Добавление атропина повышает чувствительность этих проб. Чувствительность при выявлении преходящей ишемии у больных, перенесших ИМ, ниже. У ряда больных имеются противопоказания к введению атропина (глаукома и др.), что снижает ценность добутамин-атропинового теста. Примерно в 20,0% случаев, особенно у больных с синдромом слабости синусового узла,

введение атропина на фоне высоких доз добутамина (40 мкг/кг/мин) не приводило к существенному повышению ЧСС (больше 130 уд/мин). В этой группе больных снижена чувствительность добутамин-атропиновой пробы. Точность дипиридамоловой пробы сравнима с точностью добутаминовой пробы. Безопасность и прогностическая ценность фармакологических ЭхоКГ-проб показаны в больших многоцентровых исследованиях [9].

Нагрузочные ЭхоКГ с чреспищеводной электростимуляцией. Эта НП показана для диагностики ИБС при сомнительном или неопределенном результате ПФН, например ее прекращения из-за повышения АД и при невозможности выполнения нагрузки из-за заболеваний сосудов, суставов или мышц нижних конечностей и детренированности больных. ЧПЭС имеет преимущество перед ВЭМ у пациентов с высоким АД. Отсутствие гипертензивной реакции при проведении ЧПЭС в некоторых случаях дает возможность дифференцировать истинно ишемические изменения сегмента *ST* от нарушений фазы реполяризации, обусловленных перегрузкой ЛЖ давлением. Кратковременность индуцируемой при ЧПЭС ишемии (в течение нескольких секунд после прекращения стимуляции снижение сегмента *ST* исчезает) позволяет использовать этот метод для диагностики ИБС у пациентов с нарушениями сердечного ритма и подозрением на синдром слабости синусового узла, так как параллельно можно получить важную информацию и о его функции. Недостатком ЧПЭС является определенный дисконфорт для больного, связанный с введением электрода в пищевод и иногда с самой стимуляцией.

Стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС обладает приблизительно одинаковой чувствительностью и специфичностью (около 80,0%) и, как фармакологические пробы, с успехом может применяться у больных, не способных выполнить физическую нагрузку. Однако у некоторых больных развивается функциональная атриовентрикулярная блокада 2-й степени, рефрактерная к введению атропина, в связи с чем проба не может быть доведена до диагностических критериев. Результаты ряда исследований показывают, что стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС является безопасным и точным методом выявления ишемии миокарда у больных с подозрением на наличие ИБС и в ранние сроки после развития ИМ [10–16].

В исследовании, включавшем 54 больных с впервые возникшей стенокардией, всем после ЧПЭС в течение 24 ч проводили КАГ. У 49 пациентов результаты ЧПЭС совпадали с данными КАГ: точность – 92%, чувствительность – 95%, специфичность – 87%. В группе пациентов с исходными нарушениями локальной сократимости ЛЖ отмечалась 100% чувствительность, а специфичность была 67%. У пациентов же с нормальной сократимостью ЛЖ чувствительность составила 89%, при специфичности 92% [17]. Хорошо известно, что выраженность стеноза влияет на чувствительность нагрузочной ЭхоКГ [18, 19]. В зависимости от значимости поражения КА больных разделили на две группы: 1-я – при наличии стеноза от 50 до 75%, 2-я – при стенозе более 75%. Чувствительность в 1-й группе составила 88%, специфичность – 91%, точность – 89%, положи-

тельная прогностическая значимость – 97%. Во 2-й группе была более высокая чувствительность – 95%, при специфичности – 87%, точности – 92%, положительной прогностической точности – 95% [18]. Можно сделать вывод, что стресс-ЭхоКГ с ЧПЭС является быстрым и точным методом верификации ИБС у больных, поступающих в стационар с болевым синдромом в груди.

Комбинированные стресс-ЭхоКГ. Для повышения информативности стресс-ЭхоКГ в последнее время используют комбинацию нескольких нагрузочных агентов, что значительно повышает диагностическую значимость этой НП. Выбор метода комбинированной стресс-ЭхоКГ зависит от способности пациента к выполнению физической нагрузки и наличия противопоказаний к применению дополняющего нагрузочного агента [20–26].

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда впервые предлагается считать 50% стеноз не только в стволе левой КА, но и в других КА, при условии функциональной значимости стеноза, которая оценивается по данным НП [27]. Таким образом, при выборе тактики лечения больных с ИБС вызванная нагрузкой ишемия миокарда может служить показанием для проведения ангиопластики со стентированием при 50% стенозе КА.

Прогностическая ценность нагрузочной ЭхоКГ. Важное значение имеет наблюдение больных после проведенной ангиопластики со стентированием КА для оценки прогноза. В исследовании, в котором изучали прогноз у больных с ИБС без реваскуляризации и больных с ИБС после реваскуляризации миокарда по результатам нагрузочной ЭхоКГ (дипиридамол), у пациентов с ИБС и без выявленной ишемии миокарда прогноз оказался лучше, были ниже частота сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность, а у пациентов с положительной стресс-ЭхоКГ прогноз оказался хуже [28]. В другом исследовании было показано, что фармакологическая стресс-ЭхоКГ эффективна также при прогностической стратификации риска пациентов с односторонним коронарным поражением, и высказано предположение, что у больных с отрицательным результатом пробы можно воздержаться от инвазивных диагностических процедур в ближайшие 3 года [27].

Заключение. С учетом большой распространенности эндоваскулярных методов лечения актуальным является выявление РКА. В настоящее время широко используют мультиспиральную компьютерную томографию для определения распространенности и степени поражения КА, а также для выявления РКА. Однако данный метод исследования, как и КАГ, позволяет оценить лишь выраженность стенозирования артерии, без оценки его функциональной значимости. Для определения функциональной значимости стеноза в настоящее время используются НП различных модификаций. Задача врача заключается в правильном выборе диагностического метода обследования.

Многочисленные исследования показали уникальные возможности метода нагрузочной ЭхоКГ как для верификации ИБС и определения бассейна пораженной КА, так и для оценки эффективно-

сти проведенной реваскуляризации миокарда. Следует признать, что до настоящего времени остаются дискуссионными такие вопросы, как отбор больных на эндоваскулярное лечение, определение предикторов развития РКА, выбор оптимального алгоритма диагностики рестенозов, не уточнены также показания и сроки к проведению контрольной КАГ. Наиболее точные ответы на эти вопросы можно получить при проведении современных визуализирующих НП для определения методов лечения и прогноза больных.

Литература

1. Аронов Д.М., Лутанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ. 2007; 35–50.
2. Вурал А, Першуков ИВ, Батыралиев ТА и др. Прогностическая роль нагрузочных проб в развитии рестеноза у больных после имплантации коронарного стента. Кардиология. 2005; 8: 14–6.
3. Valeur N, Clemmerson P et al. Pre-discharge exercise test evaluation of patients with complete or incomplete revascularization following primary percutaneous coronary intervention: a DANAMI-2 sub-study. *Cardiology* 2008; 109: 163–71.
4. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83: 363–81.
5. Pozzoli MM, Salustri A, Sutherland GR et al. The comparative value of exercise echocardiography and 99m Tc MIBI single photon emission computed tomography in the diagnosis and localization of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1991; 12 (12): 1293–9.
6. Мальгина МП, Прокудина МН, Есипович ИД и др. Рецидив ишемии миокарда после успешного чрескожного коронарного вмешательства: диагностика и прогнозирование. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (1): 113–9.
7. Geleijnse ML, Salustri A, Marwick TH et al. Should the diagnosis of coronary artery disease be based on the evaluation of myocardial function or perfusion? *Eur Heart J* 1997; 18: 68–7.
8. Picano E, Ostojic M, Sicari R et al. Dipyridamole stress echocardiography: state of the art 1996. *Eur Heart J* 1997; 18.
9. Picano E, Lattanzi F, Sicari R et al. Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. D): D78–D85.
10. Chapman PD, Doyle TP, Troup PJ et al. Stress echocardiography with transesophageal atrial pacing: preliminary report of a new method for detection of ischemic wall motion abnormalities. *Circulation* 1984; 70 (3): 445–50.
11. Lambert H, Kreis A, Trumper H et al. Simultaneous transesophageal atrial pacing and transesophageal two-dimensional echocardiography: A new method of stress echocardiography. *Clin Invest (Germany)* 1994; 72 (3): 206–8.
12. Don Michael TA, Antonescu A, Bhambi B et al. Accuracy and usefulness of atrial pacing in conjunction with transthoracic echocardiography in the detection of cardiac ischemia. *Am J Cardiol* 1996; 77 (2): 187–90.
13. Res JC, Kamp O, Delemarre BJ et al. Usefulness of combined two-dimensional echocardiography and transesophageal atrial stimulation early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76 (16): 1112–4.
14. Marangelli V, Iliceto S, Piccini G et al. Detection of coronary artery disease by digital stress echocardiography: comparison of exercise, transesophageal atrial pacing and dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (1): 117–24.
15. Schroder K, Voller H, Dingerkus H et al. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transesophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *Am J Cardiol* 1996; 77 (11): 909–14.

16. Zabalgoitia M, Gandbi DK, Abi-Mansour P et al. Transesophageal stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal resting left ventricular contractility. *Am Heart J* 1991; 122 (5): 1456–63.
17. Atar S, Nagai T, Cerczek B et al. Pacing stress echocardiography: An alternative to pharmacologic stress testing. *JACC* 2000; 1935–41.
18. Sheikh KH, Bengtson JR, Helmy S et al. Relation of quantitative coronary lesion measurements to the development of exercise-induced ischemia assessed by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1043–51.
19. Hecht HS, DeBord L, Shaw R et al. Digital supine bicycle stress echocardiography: a new technique for evaluation coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 950–6.
20. Ostojic M, Picano E, Beleslin B et al. Dipyridamole/dobutamine echocardiography: a novel test for the detection of milder forms of coronary artery disease. *JACC* 1994; 23 (5): 1115–22.
21. Hurwitz GA, Poue JE, Driedger AA et al. Dipyridamole combined with symptomlimited exercise for myocardial perfusion scintigraphy: image characteristics and clinical role. *Eur J Nucl Med* 1990; 17 (1–2): 61–8.
22. Casale PN, Guiney TE, Strauss HW et al. Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1988; 62 (10): 799–802.
23. Hurwitz GA, Saddy S, O'Donoghue JP et al. The VEX-Test for myocardial scintigraphy with thallium 201 and sestamibi: effect on abdominal back ground activity. *J Nucl Med* 1995; 36 (6): 914–20.
24. Михеев НН, Соколова ЕА. Роль комбинированных методов стресс-эхокардиографии в неинвазивной оценке результатов ангиохирургического лечения. *Казанский мед. журн.* 2006; 3: 191–4.
25. Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Meuwissen M. Adequate patient selection for coronary revascularization: an overview of current methods used in daily clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 5–15.
26. Davila-Roman VG, Wong AK, Li D. Usefulness of dobutamine stress echocardiography for the prospective identification of the physiologic significance of coronary narrowings of moderate severity in patients undergoing evaluation for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 76: 245–9.
27. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
28. Cortigiani L, Picano E, Landi P et al. Value of pharmacologic stress echocardiography in risk stratification of patients with single-vessel disease: a report from the Echo-persantine and Echo-dobutamine Intern Cooperative Studies. *JACC* 1998; 32: 69–74.
29. Sicari R, Ripoli A, Picano E et al. Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery (Echo Persantine International Cooperative) Study Group. Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery. *Circ* 1999; 100 (2): 269–74.

———— * ————

Внимание, опечатка!

В журнале «Кардиологический вестник», том VII (XIX) № 1 2012 г., были допущены опечатки и технические ошибки, за которые редакция приносит искренние извинения читателям и авторам следующих статей:

1. А.С.Колегаев, Д.И.Черкашин, Б.А.Руденко, А.А.Ширяев, Р.С.Акчури. «Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии, развившемся после коронарного стентирования» (описание клинического наблюдения).

Правильное изображение рис. 3, б. Коронароангиография после стентирования.



2. М.В.Ежов, Л.А.Егорова, М.С.Сафарова, М.Г.Митрошкин, О.И.Афанасьева, И.М.Меднис, В.В.Кухарчук, Г.А.Коновалов, С.Н.Покровский. «Регрессия коронарного атеросклероза после афереза липопротеида (а) у молодого мужчины с ишемической болезнью сердца (клинический случай)».

В названии статьи по тексту следует читать: «липопротеид (а) – ЛП(а)», а не ЛП(α).

3. К.Ю.Митрофанов, А.В.Желанкин, М.А.Сазонова, И.А.Собенин, А.Ю.Постнов. «Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека».

После текста должно быть: Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

В.Н.Титов

Современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и лечебном воздействии. Метаболизм жирных кислот и афизиологичные триглицериды

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Аннотация

Основу патогенеза стеатоза составляют высокое содержание в пище С16:0 пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (ПНЖК), усиление эндогенного синтеза ее из глюкозы и развитие резистентности к инсулину. Последняя проявляется неспособностью гормона активировать окисление глюкозы в митохондриях и синтез из эндогенной ПНЖК С18:1 олеиновой моноеновой ЖК (ОМЖК). Цель лечения – понизить в гепатоцитах образование трудно гидролизуемых пальмитиновых триглицеридов (ТГ). В симметричных фосфатидилхолинах сои эссенциальная С18:2 линолевая ненасыщенная ЖК этерифицирована в sn-1 и sn-2 глицерина. В асимметричном фосфатидилхолине человека линолевая ненасыщенная ЖК занимает только sn-2, а в sn-1 этерифицирована ПНЖК. Происходит реакция: симметричный фосфатидилхолин + метионин + ортофосфат + 2 ПНЖК = 2 асимметричных, физиологичных фосфатидилхолина. При этом 2 молекулы ПНЖК этерифицированы не в пальмитиновые ТГ, а в фосфатидилхолин. Последний встраивается в фосфолипиды мембран, и образование пальмитиновых ТГ снижается. Фенофибраты, глитазоны и ω -3-эссенциальные полиеновые ЖК являются пролифераторами перокси-сом; они экспрессируют гены синтеза в пероксиосомах комплекса α -, β - и ω -оксидаз и усиливают окисление ПНЖК, уменьшая этерификацию ее в пальмитиновые триглицериды. ω -3-Эссенциальные полиеновые ЖК активируют ферменты превращения ПНЖК в ОМЖК и понижают в гепатоцитах содержание пальмитиновых ТГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, триглицериды, инсулин, резистентность к инсулину.

An association between pathogenesis of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver. Impaired metabolism of fatty acids and triglycerides

VN.Titov

Annotation

We suppose that steatosis is based on: a) high dietary content of C16:0 palmitic saturated fatty acid (PSFA), b) enhanced endogenous production of this FA from dietary carbohydrates, such as glucose and c) development of insulin resistance. The latter manifests itself in the lack of ability of the hormone to activate: a) glucose oxidation in cells and b) production of C18:1 oleic monoenic FA from PSFA. Phylogenetically ancient mitochondria do not start glucose oxidation until unesterified FA are present in the cytosol and are available for oxidation. In order to eliminate the undesired effect of polar PSFA cells esterify it with the alcohol glycerol to triglycerides which are deposited in the cytosol or secreted into blood as very-low-density lipoproteins. In insulin resistance, PSFA produced by hepatocytes from glucose is not converted to oleic mono-FA; cells have to esterify endogenous (exogenous) PSFA into nonphysiological palmitic triglycerides (PSFA in sn-2 position of the alcohol glycerol). In this case triglycerides of palmitate-palmitate-oleate type and even tripalmitate type are formed. Melting temperature of the latter is 48°C; melting temperature of physiological trioleate is minus 13°C. Intracellular lipases practically cannot hydrolyze palmitic triglycerides, and hepatocytes overloaded with them die by apoptosis. The resulting apoptotic bodies impair the biological function of endoecology and trigger the biological reaction of inflammation, i.e., steatosis turns into steatobepatitis. Prevention of steatosis consists in strict limitation of dietary PSFA.

Key words: nonalcoholic fatty liver, fatty acids, triglycerides, insulin, insulin resistance.

Сведения об авторе

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов и липопротеинов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: vn_titov@mail.ru

Наиболее частым последствием нарушения биологической функции трофологии (функции питания) «западной диеты» являются ожирение и неясный в своем патогенезе синдром резистентности к инсулину (РКИ) [1]. Это приводит к накоплению жирных кислот (ЖК) в форме триглицеридов (ТГ) в цитозоле зависящих от инсулина клеток: гепатоцитах, β -клетках островков Лангерганса (ОЛ), кардиомиоцитах (КМЦ) и адипоцитах. Поначалу происходит избы-

точное накопление в гепатоцитах ТГ и формирование жировой болезни печени (ЖБП) – стеатоза. Когда перегруженные нефизиологичными ТГ клетки гибнут по типу апоптоза, тельца апоптоза становятся в межклеточной среде биологическим «мусором», происходит нарушение биологической функции эндоэкологии – функции «чистоты» межклеточной среды [2]. Для устранения этого в паракринных сообществах клеток (функциональных и структурных единицах органов) про-

исходит формирование биологической реакции воспаления. Со времен И.И.Мечникова фагоцитоз и утилизацию эндогенного (экзогенного) биологического «мусора» функциональными фагоцитами – нейтрофилами и оседлыми макрофагами мы именуем биологической реакцией воспаления. При гибели клеток и «замусоривании» межклеточной среды тельцами апоптоза стеатоз превращается в стеатогепатит с явлениями лимфоидной инфильтрации, недостаточностью функции печени, фиброзом и далее атрофическим циррозом печени. Какие же нарушения метаболизма являются причиной этого при единении регуляции, которая происходит *in vivo* на трех филогенетически разных уровнях: аутокринном (в клетке), паракринном – в локальных функционально и анатомически очерченных сообществах клеток и на уровне организма?

Неалкогольная ЖБП развивается при: а) накоплении ТГ в цитозоле гепатоцитов в форме липидных капель; б) гибели гепатоцитов по типу апоптоза; в) формировании биологической реакции воспаления с развитием стеатогепатита; г) развитии фиброза; д) атрофического цирроза печени. Частым нарушением при стеатозе является РКИ; полагают, что стеатоз может быть и компонентом метаболического синдрома. Частота развития стеатоза в популяциях взрослых составляет 14–24%; заболевание сопровождается ожирением, РКИ и сахарный диабет типа 2 (СД 2) [3]. Причиной РКИ гепатоцитов, как и иных зависимых от инсулина клеток, является повышение в межклеточной среде содержания полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), которые переносит транспортирующий липиды белок альбумин (Ал) в комплексах Ал+НЭЖК. Клетки пассивно поглощают НЭЖК путем диффузии через плазматическую мембрану по градиенту концентрации межклеточная среда → цитозоль. После такого поглощения клетками НЭЖК митохондрии сразу начинают их окислять, останавливая при этом окисление глюкозы [4].

Если мы с учетом ранних ступеней филогенеза расставим субстраты окисления митохондриями клеток в порядке уменьшения константы скорости образования ацетил-КоА и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в цикле Кребса, получится такая последовательность: а) кетоновые тела – метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК – бугтирата; β-гидроксипутират, ацетоацетат и ацетон; б) короткоцепочечные С6–С10 насыщенные ЖК (НЖК); в) среднецепочечные С12 и С14 НЖК; г) длинноцепочечная С16:0 пальмитиновая НЖК (ПНЖК), для которой во внутренней мембране митохондрии имеют специфичный транспортер карнитин-пальмитоил ацилтрансферазу; д) ω-9 эндогенная и ω-6 экзогенная С18:1 олеиновая моноеновая ЖК (ОМЖК), которая при наличии двойной связи (-С=С-) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [5], чем таковая ПНЖК; ж) последней в ряду окисления субстратов оказывается глюкоза.

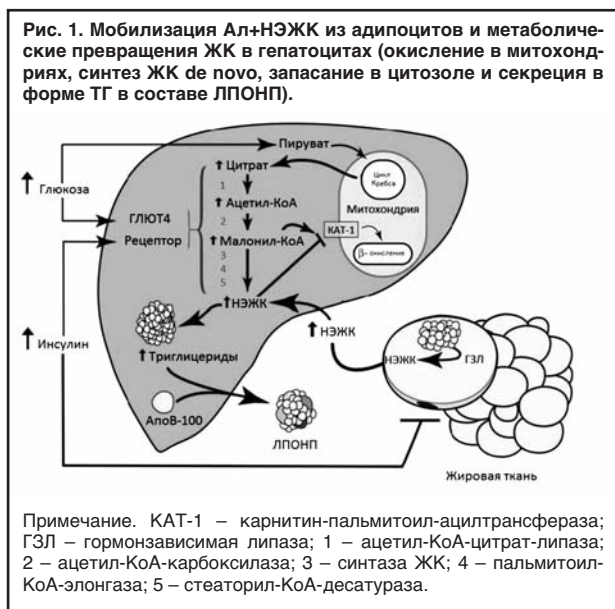
Становление этой последовательности, можно полагать, произошло на ранних ступенях филогенеза еще в митохондриях прокариотов (безъядерных клеток) и, согласно методологическому приему «биологической субординации» и биологическим «запретам» эволюции [6], изменениям не подлежит. Митохондрии окисляют глюкозу

при условии, что в цитозоле нет субстратов с более высокой константой скорости реакции.

При активации пассивного поглощения клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии останавливают окисление глюкозы, и концентрация ее в цитозоле повышается. Гидрофильная глюкоза не может диффундировать через гидрофобную плазматическую мембрану, и ее пассивно (по градиенту концентрации) переносит в цитозоль семейство транспортеров глюкозы, от филогенетически раннего транспортера глюкозы (ГЛТ1) до позднего, зависимого от инсулина ГЛТ4. При понижении окисления в митохондриях клетки уменьшают и пассивное поглощение глюкозы из межклеточной среды с формированием гипергликемии и далее компенсаторной гиперинсулинемии. Синдром РКИ формируется *in vivo* на уровне организма, когда филогенетически поздний инсулин: а) не может блокировать липолиз в интерстициальных клетках филогенетически ранних паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически более ранние, чем инсулин, гуморальные медиаторы (тиреоидные и соматотропный гормоны, катехоламины и глюкокортикоиды); б) не может понизить содержание в межклеточной среде Ал+НЭЖК; в) не может остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК; г) предотвратить блокаду окисления митохондриями глюкозы.

Если в каких-то паракринных сообществах *in vivo* будет происходить: а) усиление липолиза в интерстициальных клетках при локальном действии гормонов, активация зависимой от гормонов липазы и освобождение из ТГ НЭЖК или б) формирование локального очага биологической реакции воспаления и мобилизации НЭЖК, в) это приведет к повышению в межклеточной среде содержания Ал+НЭЖК и формированию синдрома РКИ.

Синдром РКИ характеризуется: а) постоянно повышенным содержанием в межклеточной среде (плазме крови) Ал+НЭЖК и усилением пассивного поглощения клетками НЭЖК по градиенту концентрации; б) компенсаторной гиперинсулинемией, которая имеет целью все-таки заблокировать липолиз в клетках рыхлой соединительной ткани (РСТ) паракринных сообществ; в) активацией синтеза гликогена в гепатоцитах; г) усилением липогенеза – синтеза ПНЖК из того количества глюкозы, которое клетки не окислили в митохондриях при наличии в цитозоле НЭЖК. При синдроме РКИ всю глюкозу, которую не окисляют митохондрии, клетки используют в реакции липогенеза, в синтезе ПНЖК. Это соответствует биологической роли инсулина – обеспечению субстратами энергии биологической функции локомоции (функции движения). И не стоит говорить, сколь много функций регулирует инсулин; он исполняет только одну упоминанную функцию. Реализация этой цели многогранна, в первую очередь, по причине наличия двух субстратов для синтеза АТФ – НЭЖК и глюкозы. Однако и гиперинсулинемия не может ингибировать активность зависимой от гормона липазы в интерстициальных клетках паракринных сообществ; филогенетически ранние клетки сообществ нечувствительны к действию филогенетически позднего инсулина, они не имеют рецепторов к нему.



Одновременно зависимые от инсулина скелетные миоциты, адипоциты, гепатоциты и β -клетки ОЛ реагируют на гиперинсулинемию и усиливают функциональную активность. По сути РКИ – это краткое (патофизиологичное) или длительное (патологическое) функциональное несоответствие филогенетически ранних регуляторных процессов на уровне паракринных сообществ и филогенетически позднего действия инсулина на уровне организма. Инсулин может регулировать реакции метаболизма только в зависимых от него клетках, и к нему нечувствительны клетки филогенетически более ранних паракринных сообществ. РКИ развивается только в период биологической реакции экзотрофии, при постпрандиальной гиперлипидемии, гипергликемии и секреции β -клетками инсулина. Секреции его практически нет в период биологической реакции эндотрофии. Наиболее часто РКИ является результатом неспособности инсулина нормализовать функциональные нарушения, которые развиваются в филогенетически ранних паракринных сообществах, на которые инсулин влиять не может. Одновременно он действует на филогенетически поздние зависимые от него клетки. Функциональное несоответствие действия инсулина заключается в: а) усилении поглощения клетками глюкозы через GLUT4; б) невозможности окисления глюкозы в митохондриях при наличии в цитозоле НЭЖК; в) усилении использования глюкозы в синтезе ПНЖК; г) невозможности превращать ПНЖК в ОМЖК; д) этерификации ее в пальмитиновые ТГ, что и составляет основу стеатоза. При наличии РКИ липоидоз развивается во всех зависимых от инсулина клетках: в гепатоцитах в форме неалкогольной ЖБП, в КМЦ в форме дилатационной кардиомиопатии и в адипоцитах, вероятно, в форме избирательного накопления ТГ в отдельных жировых депо [7]. Афизиологичное накопление (запасание) ТГ в клетках, которые для этого не предназначены, именуют липотоксичностью.

В физиологичных условиях эндотрофии, когда гепатоциты пассивно поглощают повышенное количество НЭЖК, они частично этерифицируют их в ТГ. После этого апоВ-100 структурирует ТГ в

состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Гепатоциты секретируют ЛПОНП во внутрисосудистую среду. Их мы определяем при электрофорезе ЛП в сыворотке крови пациентов натошак. Избыточное количество глюкозы гепатоциты используют в липогенезе – в синтезе С16:0 ПНЖК. Происходит это путем экспрессии инсулиновых генов, которые усиливают синтез ферментов липогенеза – синтазу ЖК. Именно она активирует многоэтапное образование из глюкозы (из ацетил-КоА) С16:0 ПНЖК. Гепатоциты, как и все клетки *in vivo*, из глюкозы синтезируют только ПНЖК. Далее при экспрессии генов пальмитоилэлонгазы инсулин усиливает превращение 16:0 ПНЖК в С18:0 стеариновую НЖК, а при экспрессии генов стеаторилдесатуразы он активирует введение в эту НЖК двойной связи ($-C=C-$) с образованием С18:1 ω -9 ОМЖК [8].

После синтеза из глюкозы или поглощения экзогенной ПНЖК и ОМЖК гепатоциты окисляют ЖК в митохондриях в синтезе АТФ или этерифицируют со спиртом глицерином с образованием ТГ. Их можно депонировать в цитозоле в форме липидных капель или секретировать в межклеточную среду в форме ЛПОНП. При втором варианте апоВ-100 и микросомальный белок, переносящий ТГ, вместе формируют ЛПОНП. При семейной абеталипопротеинемии, когда в плазме крови мало ЛПОНП, причиной является мутация микросомального белка, переносящего ТГ [9], а не апоВ-100. Какой же дефект является причиной накопления ТГ в гепатоцитах и формирования стеатоза? Является ли липоидоз гепатоцитов первичным или он вторичен? Стеатоз предшествует синдрому РКИ или ЖБП является следствием РКИ?

При развитии стеатоза у человека и мышей в гепатоцитах накапливается С16:0 пальмитиновая и С18:1 ОМЖК; это самая длинная из ЖК, которую синтезируют животные клетки [10]. Синтез ЖК из глюкозы регулируют сами клетки на раннем аутокринном уровне; в клетках синтез ПНЖК не зависит от инсулина, но определен и содержанием субстрата – уровнем гликемии в межклеточной среде. Филогенетически поздний инсулин активирует липогенез на транскрипционном уровне, используя локализованный на мембране зависимых от инсулина клеток фактор транскрипции – стероловый регуляторный элемент, связывающий белок [11]. После связывания с рецепторами на мембране ядра этот фактор экспрессирует в клетках синтез ферментов липогенеза. Если у трансгенных животных вызвать гиперэкспрессию этого белка, формируется стеатоз печени при усилении липогенеза [3] (рис. 1).

Взаимодействие субстратов в формировании в клетках двух пулов ацетил-КоА (из глюкозы и НЭЖК) регулировано на аутокринном уровне в цикле Рендла. В физиологичных условиях глюкоза в клетке может быть использована в синтезе ЖК или превращена в пируват, далее в ацетил-КоА и окислена в цикле Кребса с образованием АТФ. Первым этапом цикла Кребса является взаимодействие ацетил-КоА со щавелевой кислотой (оксалацетатом) с образованием цитрата (лимонной кислоты). Цитрат, образованный в цикле Кребса, может выходить из митохондрий в цитозоль, где его АТФ-цитрат-лиаза превращает в ацетил-КоА. Далее ацетил-КоА-карбоксилаза I превращает С2 ацетил-КоА в более длинные С4 ацетоацетил-КоА

и далее С6 малонил-КоА; его клетки используют в синтезе ПНЖК. Ранее мы показали, что меченые предшественники [¹⁴C]ацетат и [³H]лейцин голодные крысы используют в синтезе глюкозы, а сытые крысы – в синтезе ЖК [12]. При стеатозе в гепатоцитах происходит накопление в первую очередь ПНЖК и в малой степени – конечного продукта синтеза ЖК *in vivo* – ОМЖК.

Инсулин активирует не только ацетил-КоА-карбоксилазу I, но и ее изофермент II [13]. Он также образует малонил-КоА, но не в цитозоле, а в мембране митохондрий, блокируя активность карнитин-пальмитоил ацилтрансферазы и окисление митохондриями глюкозы. Если у крыс выбить ген ацетил-КоА-карбоксилазы II, они становятся резистентными к ожирению при постоянно усиленном окислении ЖК. Экспрессированная аденовирусом малонил-КоА-декарбоксилаза и деструкция малонил-КоА повышают β -окисление ЖК в митохондриях и понижают накопление ТГ в гепатоцитах [14]. Еще одним фактором транскрипции и формирования стеатоза печени является рецептор активации пролиферации пероксисом- γ . Этот член семейства гормональных рецепторов на мембране ядра необходим, в частности, для дифференцировки адипоцитов и запасаения ими ТГ. В физиологических условиях экспрессия рецептора происходит в малой степени, однако при моделировании РКИ в печени она выражено возрастает [15]. Активированная цАМФ (циклический АМФ) протеинкиназа является в клетках сенсором продукции АТФ. Активность ее повышается при увеличении содержания цАМФ в цитозоле клеток – маркера снижения синтеза АТФ. В этих условиях происходит активация β -окисления ЖК и снижение липогенеза [16]. В клинических наблюдениях пиоглитазон и розиглитазон уменьшают стеатоз печени [17]. Использование стабильных изотопов (¹³C) в клинике показало, что при стеатозе усилены синтез ЖК и образование ТГ *de novo*, но это не основная его причина [18].

При нарушении биологической функции эндоэкологии и становлении биологической реакции воспаления происходит превращение стеатоза в стеатогепатит. Макрофаги в синдроме системного воспалительного ответа начинают синтез первичных (про- и противовоспалительных цитокинов) и далее вторичных медиаторов биологической реакции воспаления – белков острой фазы. Избыточное количество наработанных нейтрофилами активных форм кислорода инактивируют эндогенные «захватчики», которыми является ω -9 С18:1 ОМЖК, мочевая кислота и компоненты общей антиокислительной системы межклеточной среды. В митохондриях β -окисление ЖК является основой синтеза *in vivo* АТФ. При стеатозе нарушена функция митохондрий и отмечены изменения в структуре органелл [19]. Такие же изменения вызывает препарат, который прерывает дыхательную цепь митохондрий. Одновременно в пероксисомах происходит усиление не только β -, но ω - и α -окисления афизиологических ЖК. Это же можно наблюдать и при лечении пациентов со стеатозом печени агонистами рецепторов пролиферации пероксисом на мембране ядер – глитазонами, фенофибратами, липоевой (тиоктовой) НЖК и ω -3-эссенциальными полиеновыми ЖК; действие ω -6-эссенциальных полиеновых ЖК менее выражено.

Пациенты со стеатозом печени часто имеют повышенный индекс массы тела (10–40%) и гипертриглицеридемию с увеличением фракции пре β -ЛП (ЛПОНП) на электрофореграмме. Может ли РКИ быть локальной и формироваться первично в одном органе или ткани; так оно и происходит [20]. Мы полагаем, что при синдроме РКИ в полной мере сохранены все стороны действия инсулина в зависимых от него клетках в реализации его биологической роли. Причиной же развития РКИ является формирование патофизиологических процессов в филогенетически ранних паракринных сообществах, в которых гуморальные медиаторы активируют зависимую от гормона липазу в клетках РСТ и повышают в межклеточной среде содержание Ал+НЭЖК. Синдром РКИ – это физиологичное действие инсулина на зависимые от него клетки в афизиологических условиях повышенного содержания в цитозоле НЭЖК и блокаде окисления глюкозы.

ПНЖК в форме полярных НЭЖК в цитозоле обладает цитотоксичностью. Будучи гидрофобной и химически активной ПНЖК, как и глюкоза, ковалентно взаимодействует с аминокислотными остатками белков (реакция пальмитоилирования), нарушая их конформацию и функциональные свойства; ПНЖК ингибирует и экспрессию генов инсулина [21]. Поэтому клетки активно этерифицируют ПНЖК в ТГ в пальмитиновые ТГ (ПНЖК в sn-2 глицерин) с образованием и трипальмитата. Этерификацию ПНЖК в ТГ в клетках рассматривают как реакцию детоксикации, в ТГ она становится неактивной [22]. Однако при этом формируются пальмитиновые ТГ типа пальмитат-пальмитат-олеат или наиболее нежелательные ТГ – пальмитат-пальмитат-пальмитат (трипальмитат); температура плавления последнего составляет 48°C. Это исключает *in vivo* возможность их гидролиза зависимыми от гормона липазами цитозоля; отметим, что температура плавления ТГ типа олеат-олеат-олеат (триолеата) составляет 13°C. По сути, активируя реакции этерификации, клетки устраняют цитотоксичность пальмитиновой НЭЖК, но формируют цитотоксичность пальмитиновых ТГ. Такие ТГ, мы полагаем, накапливаются в цитозоле гепатоцитов, КМЦ [23], адипоцитов и β -клеток ОЛ. При выраженном накоплении пальмитиновых ТГ в цитозоле гепатоцитов клетки начинают экзоцитозом выводить ТГ и накапливать их на наружной поверхности клеточной мембраны, фактически в межклеточной среде.

После становления биологической функции локомоции и системы инсулина в филогенезе произошло совершенствование регуляции жировой ткани [24, 25]. В настоящее время ее рассматривают не только как депо ТГ: это орган регуляции метаболизма ЖК и ТГ на уровне организма. Гуморальные медиаторы синтезируют мезентериальные, висцеральные адипоциты жировой клетчатки сальника, забрюшинного пространства и подкожной жировой ткани. При избыточной массе тела происходит не только гипертрофия, но и пролиферация адипоцитов; при этом активность малых адипоцитов более высокая, чем гипертрофированных. Какие же факторы, кроме высокого содержания физиологических, афизиологических ЖК и углеводов в пище, могут инициировать синдром РКИ? Возможно это гуморальные медиато-

ры клеток самой молодой *in vivo* жировой ткани. Назвали их адипоцитокинами (*adipo* – жир, *cyto* – клетка, *kinos* – движение), или адипокинами. Это лептин, адипонектин и резистин [26]. Первым открыли лептин (от греч. *leptos* – тонкий); у мышей с ожирением выявили мутацию гена, который экспрессирует синтез лептина. После введения лептина у них понизилась масса тела [27]. Лептин действует в гипоталамусе на центры голода и насыщения и контролирует массу тела путем высвобождения нейропептида Y, пептида голода [28]. Секретция лептина, как и иных адипокинов, происходит циклично; максимально – примерно в полдень, а минимально – в 23–3 ч [29]. При функциональной РКИ гипоталамических центров к лептину развивается ожирение; далее компенсаторно развивается гиперлептинемия в межклеточной среде, что сходно с гиперинсулинемией. У крыс с ожирением и РКИ снижено число рецепторов к лептину на мембране клеток ядер гипоталамуса [30].

Лептин, вероятно, может быть связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и инициировать гиперинсулинемию при РКИ [31]. Лептин отчасти является и ростовым фактором: он стимулирует ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и β -клеток ОЛ [32]; он стимулирует иммунный ответ и продукцию провоспалительных цитокинов. Повышение секреции адипоцитами лептина приводит к РКИ, усилению стеатоза и формированию стеатогепатита. Из жировой ткани выделен и гликопротеин адипонектин [33, 34]. Адипонектин секретируют клетки в большем количестве, чем иные адипокины [35]; чем больше *in vivo* число адипоцитов, тем меньше они секретируют адипонектина. Объясняют это действием ингибиторов экспрессии синтеза адипонектина, который продуцируют также клетки жировой ткани. Ингибиторами является фактор некроза опухоли α , глюкокортикоиды и катехоламины; они понижают синтез адипонектина [36]. Уровень адипонектина коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину [37]. Адипонектин усиливает поглощение клетками глюкозы и окисление ЖК в гепатоцитах [38], способствуя действию инсулина. Уровень адипонектина снижается при ожирении, а содержание иных адипокинов повышается, включая лептин, резистин и фактор некроза опухоли α [39]. Не исключено, что на поздних ступенях филогенеза система адипокинов призвана при реализации биологической функции локомоции в самой молодой *in vivo* ткани объединить процессы регуляции метаболизма ЖК и ТГ в паракринных сообществах и на уровне организма, что не может сделать инсулин.

При стеатозе РКИ формируется параллельно накоплению в гепатоцитах ТГ. Поглощение клетками глюкозы понижается, к тому же снижается способность инсулина понижать концентрацию Ал+НЭЖК в плазме крови и межклеточной среде. Усиление в гепатоцитах липогенеза (синтеза ПНЖК из глюкозы) и накопление в цитозоле ТГ происходит одновременно с понижением в клетках окисления глюкозы. Вероятно, РКИ является причиной формирования стеатоза; синдром этот непосредственно не связан с содержанием ТГ в адипоцитах жировой ткани. И худые пациенты со стеатозом, по данным магнитно-резонансной

спектроскопии, имеют РКИ, высокое содержание Ал+НЭЖК в крови и ТГ в цитозоле. Хотя РКИ чаще связывают с повышенным количеством висцеральной жировой клетчатки, подкожная клетчатка в большей мере запасает ТГ, и ее клетки секретируют больше лептина и адипонектина. При проведении гиперинсулинового, эугликемического кламп-теста (теста «зажатой скобы») депонирование глюкозы в форме ТГ происходит как в висцеральной, так и в подкожной жировой клетчатке. Именно из подкожной клетчатки в период реализации биологической реакции эндотрофии происходит мобилизация циркулирующих в крови Ал+НЭЖК. В то же время НЭЖК, которые достигают гепатоцитов по нижней полой вене и мобилизованы из висцеральных адипоцитов, представлены иными, среднепочечными ЖК (миристиновой и лауриновой) и «короткими» ТГ. 60% ТГ в цитозоле поглощены гепатоцитами из межклеточной среды в форме НЭЖК.

В период постпрандиальной гиперлипидемии в висцеральную жировую ткань происходит включение 15% ТГ, 75% остаются в подкожной клетчатке и 10% окисляют митохондрии. Взаимосвязь массы клетчатки и РКИ не является obligatorной; у пациентов с липодистрофией при практическом отсутствии жировой ткани также развиваются РКИ и стеатоз. Содержание адипонектина в плазме крови при стеатозе и стеатогепатозе понижается, по сравнению с его содержанием у практически здоровых людей с таким же индексом массы тела; негативно соотносится содержание адипонектина с содержанием ТГ в печени [40]. Лечение пациентов с СД 2 пиоглитазоном повышает содержание адипонектина в плазме крови и уменьшает в печени содержание ТГ [41]. Введение адипонектина способствует реверсии стеатоза и уменьшению лимфоидной инфильтрации, повышая окисление ЖК и уменьшая содержание ТГ [42]. Мы полагаем, что при реализации *in vivo* биологических функций (гомеостаза и трофологии, эндэкологии и адаптации, а также локомоции) мобилизацию НЭЖК из ТГ адипоцитов может осуществлять не только зависящая от гормонов липаза (липазы) в интерстициальных клетках филогенетически ранних паракринных сообществах, но и адипокины на уровне организма. При этом действие инсулина и адипокинов является функционально сочетанным; в первую очередь это проявляется в реализации биологической функции локомоции и мобилизации ЖК из адипоцитов при действии стереоспецифичной липазы в жировой ткани – липазы физической активности.

В гепатоцитах пациентов со стеатозом печени при контролируемой диете (жиры обеспечивают 30% калорийности пищи). В гепатоцитах 60% ТГ сформированы из НЭЖК плазмы крови, 26% синтезированы из глюкозы *in situ de novo* и 15% поступили из пищи (у здоровых добровольцев это 5%) [20]. Высокое содержание жиров в пище инициирует стеатоз как в экспериментах, так и у людей. Одновременно и богатая углеводами пища усиливает синтез ПНЖК в гепатоцитах *de novo*. Наше понимание источников ЖК и механизмов формирования стеатоза отображено на рис. 2. При РКИ в зависимых от инсулина клетках: а) усилено поглощение клетками глюкозы через GLUT4; б) активирован синтез гликогена из глюкозы;

в) повышены активность синтазы ЖК и синтез ПНЖК из глюкозы *de novo*; г) активно происходит этерификация ПНЖК в пальмитиновые афизиологичные ТГ и их депонирование в зависимых от инсулина клетках; д) блокировано окисление митохондриями глюкозы; ж) снижена активность пальмитоилэлонгазы и стеаторилдесатуразы; з) ингибировано превращение ПНЖК в ОМЖК, усилено образование пальмитиновых ТГ и уменьшена этерификация ЖК в олеиновые ТГ.

Накопление ТГ в цитозоле гепатоцитов может быть следствием: а) изменения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии; б) токсичного действия лекарственных препаратов; в) врожденных генетических нарушений функции митохондрий, при которых снижено образование ацетил-КоА из ЖК и синтез АТФ в цикле Кребса. Механизмы, которые, как мы полагаем, могут быть причиной стеатоза, включают: а) нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и избыточное (более 15% всего количества ЖК) поступление с пищей экзогенной ПНЖК; б) недостаточно высокую функцию пероксисом, которые призваны оптимизировать поступающие с пищей ЖК; они только частично окисляют избыток экзогенной ПНЖК, афизиологичных ЖК с нечетным числом атомов С, трансформ моноеновых ЖК и ненасыщенных ЖК, разветвленных ЖК и очень длинноцепочечных ЖК путем сочетанного α -, ω - и β -окисления; снижение активности β -окисления ЖК при нарушении поглощения митохондриями длинноцепочечных ЖК по причине блокады функции транспортера – карнитинпальмитоил ацилтрансферазы; усиление синтеза эндогенной ПНЖК из избытка углеводов и глюкозы пищи; нарушение активности элонгации (удлинения цепи атомов С) и десатуразы (внедрение в цепь двойной связи) при превращении в зависимых от инсулина клетках эндогенно синтезированной С16:0 ПНЖК в С18:0 стеариновую и далее С18:1 ОМЖК; превалирование в гепатоцитах пула экзогенной ПНЖК, на который инсулин действия не оказывает и не превращает в пул ОМЖК, а этерифицирует в пальмитиновые ТГ; синтез избыточного количества афизиологичных пальмитиновых ТГ вместо олеиновых, которые не может гидролизовать стереоспецифическая гормонально зависимая липаза в цитозоле клеток; депонирование ТГ на наружной поверхности плазматической мембраны гепатоцитов.

Фактором, который способствует стеатозу гепатоцитов, является и абдоминальное ожирение – накопление ТГ в адипоцитах сальника и брюшинной клетчатке. Оно ассоциировано с РКИ, СД 2, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и метаболическим синдромом [14].

Почему же при накоплении ТГ в зависимых от инсулина гепатоцитах и при формировании в жировой ткани больших гипертрофированных физиологично неактивных адипоцитов они гибнут по типу апоптоза? При РКИ, чем в большей мере блокировано окисление глюкозы в митохондриях, в той же степени происходит активация синтеза ПНЖК из глюкозы. Однако дальнейшее превращение ПНЖК в ω -9 С18:1 ОМЖК блокировано по причине РКИ. Среди всех сторон биологического действия инсулина, при резистентности к нему нарушена только его способность ак-

Рис. 2. Схема поступления в гепатоциты экзогенной ПНЖК, синтез ее *de novo* из глюкозы, нарушение при РКИ превращения эндогенной ПНЖК в олеиновую ЖК и накопление в цитозоле афизиологичных пальмитиновых ТГ (трипальмитата) вместо физиологичных олеиновых ТГ.



тивировать окисление глюкозы в митохондриях и превращать ПНЖК в ОМЖК [43]. Из этого следует, что последней ЖК, которую синтезируют зависимые от инсулина клетки из глюкозы при РКИ и формировании стеатоза, является С16:0 ПНЖК; ее гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые ТГ и последней ЖК, которую синтезируют гепатоциты в физиологичных условиях, является С18:1 ОМЖК; ее клетки этерифицируют в олеиновые ТГ.

Основное нарушение метаболизма при РКИ и неалкогольной ЖБП состоит в неспособности клеток синтезировать ОМЖК и этерифицировать ее в олеиновые ТГ. Это вместе со способностью глюкозы химически гликировать (инактивировать) белки и составляет основу тех осложнений, которые развиваются при СД [44]. Неспособность инсулина при резистентности к нему при РКИ увеличивать в гепатоцитах активность пальмитоилэлонгазы и стеаторилдесатуразы при активации синтеза ПНЖК является причиной формирования пальмитиновых ТГ типа пальмитат-пальмит-олеат или даже трипальмитата. Напомним, что температура плавления трипальмитата составляет 48°C и гидролизовать его в гепатоцитах при действии зависимой от гормона липазы цитозоля невозможно. По этой причине олеиновые ТГ типа олеат-олеат-олеат (триолеат), олеат-олеат-пальмитатзависимая от гормона липаза гепатоцитов гидролизует с высокой константой скорости реакции; олеиновые ТГ типа пальмитат-олеат-пальмитат липаза и пальмитиновые ТГ типа олеат-пальмитат-пальмитатзависимая от гормона липаза гидролизует с низкой константой скорости реакции [45], и пальмитиновые ТГ типа пальмитат-пальмитат-пальмитат в цитозоле не могут быть гидролизованы только при действии иных липаз.

Постепенное накопление в цитозоле гепатоцитов медленно гидролизующихся и негидролизующихся пальмитиновых ТГ в конечном итоге становится причиной вначале гипертрофии клеток и далее гибели их по типу апоптоза [46]. То же происхо-

дит и в иных зависимых от инсулина клетках, в больших метаболически неактивных адипоцитах, которые перегружены пальмитиновыми ТГ, и их не гидролизует зависящая от гормона липаза. Накопление пальмитиновых ТГ (липотоксичность) происходит в скелетных миоцитах, КМЦ [47], β -клетках ОЛ и даже клетках альвеол легких [48]. Именно пальмитиновые ТГ, мы полагаем, являются причиной гибели по типу апоптоза зависимых от инсулина клеток [49]. Гидролиз пальмитиновых ТГ, вероятно, частично происходит в тельцах апоптоза при иных значениях рН и далее в лизосомах и пероксисомах оседлых макрофагов, которые поглощают и утилизируют тельца апоптоза в биологической реакции воспаления. Столь высокая зависимость стеатоза от ЖК пищи делает обоснованным определение состава ЖК и спектра ТГ в плазме крови, а возможно, и в биоптатах печени. Это определено еще и тем, что в цитозоле клеток при РКИ могут быть образованы и депонированы и стеариновые ТГ, у которых в sn-2 со спиртом глицерином этерифицирована С18:0 стеариновая НЖК. Первую и третью позиции может занимать ПНЖК [50]. Какие из ТГ апоВ-100 структурирует в состав ЛПОНП, таковы параметры постпрандиальной гиперлипидемии, физико-химические свойства ТГ в цитозоле зависимых от инсулина клеток и ЛПНП в интима артерий [51].

Действие инсулина распространяется только на пул ПНЖК, который гепатоциты синтезировали эндогенно из поступивших с пищей углеводов и глюкозы, поглощение которых клетками активировал инсулин. В то же время пул экзогенной ПНЖК из пищи гепатоциты также этерифицируют в пальмитиновые ТГ. Эти процессы сформировались намного ранее процесса синтеза инсулина; поэтому на метаболические превращения *in vivo* экзогенной ПНЖК в олеиновую инсулин действия не оказывает. Избыточное содержание в пище ПНЖК становится причиной стеатоза и стеатогепатита и вне синдрома РКИ, без развития ожирения и СД 2 [9]. Формирование клетками пальмитиновых ТГ приведет к стеатозу и далее к патогенетически неизбежному стеатогепатиту. При этом присоединение таких вирусных инфекций, как вирусный гепатит или инфекционный мононуклеоз, способно активировать накопление ТГ в печени, формирование стеатоза и далее стеатогепатита.

Изложенное позволяет по-иному рассматривать действие препаратов, которые мы используем при лечении стеатоза [52]. Назначая эти препараты, мы добиваемся одной цели – понижения в гепатоцитах образования негидролизующих пальмитиновых ТГ, однако при действии каждого из лекарств это происходит по-разному. Назначая прием фосфолипидов сои, мы используем специфичные для этого растения симметричные фосфатидилхолины, в которых эссенциальная для всех позвоночных С18:2 линолевая ненасыщенная ЖК этерифицирована в sn-1 и sn-2 спирта глицерина. В асимметричном фосфатидилхолине человека линолевая ненасыщенная ЖК занимает только sn-2, а в sn-1 всегда этерифицирована ПНЖК. Поэтому при введении молекулы симметричного фосфатидилхолина и тоже эссенциального для человека метионина гепатоциты осуществляют следующую реакцию: симметричный фосфатидилхолин + метионин + ортофосфат +

2 ПНЖК = 2 асимметричных физиологических фосфатидилхолина. При этом 2 молекулы ПНЖК удаётся этерифицировать не в пальмитиновые ТГ, а в фосфатидилхолин. Последний встраивается в фосфолипиды мембран, но главное – формирование пальмитиновых ТГ удаётся снизить. Фенофибраты, глитазоны и ω -3-эссенциальные полиеновые ЖК являются пролифераторами пероксисом; они экспрессируют гены синтеза в пероксисомах комплекса α -, β - и ω -оксидаз и усиливают окисление ПНЖК, уменьшая этерификацию их в пальмитиновые ТГ. Одновременно ω -3-эссенциальные полиеновые ЖК активируют ферменты превращения ПНЖК в ОМЖК и снижение в гепатоцитах содержания пальмитиновых ТГ. Подобное же действие реализует и бигуанид метформин; наоборот связывая в цитозоле кетоновые тела, он увеличивает окисление митохондриями глюкозы и понижает синтез из нее ПНЖК.

Наши представления о патогенезе стеатоза печени позволяют понять возможности сочетания препаратов, а также основы профилактики столь широко распространенного в популяции человека заболевания и его патофизиологического превращения в стеатогепатит. Основным же в профилактике неалкогольной ЖБП является диетотерапия с максимальным уменьшением содержания в пище НЖК, особенно ПНЖК [53]. И если СД 2 – это патология в первую очередь ЖК: пальмитиновой и олеиновой, то неалкогольная ЖБП – это патология ТГ, которые ЖК образуют в реакции этерификации с глицерином. Основой патогенеза этой нозологической формы заболевания является сформированный в филогенезе патофизиологический синдром РКИ.

Литература

1. Foster DJ, Ravikumar P, Bellotto DJ et al. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298 (3): 392–403.
2. Kusminski CM, Sbetty S, Orci L et al. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis* 2009; 14 (12): 1484–95.
3. Berry SE. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 2009; 22 (1): 3–17.
4. Hunter JE. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids* 2001; 36 (7): 655–68.
5. Marsman HA, Heger M, Kloek JJ et al. Reversal of hepatic steatosis by omega-3 fatty acids measured non-invasively by (1)H-magnetic resonance spectroscopy in rat model. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (2): 356–63.
6. Тутов В.Н., Ширяева Ю.К. Артериосклероз и атеросклероз. Патология дистального и проксимального отделов артериального русла. Патогенез диабетической микроангиопатии. *Клин. лаб. диагностика*. 2011; 4: 3–13.
7. Emken FA, Adlof RO, Duval SM et al. Effect of triacylglycerol structure on absorption and metabolism of asotope-labeled palmitic and linoleic acids by humans. *Lipids* 2004; 39 (1): 1–9.
8. Green CD, Ozguden-Akkos CG, Wang Y et al. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *J Lipid Res* 2010; 51 (7): 1871–7.
9. Wu X, Tong, Shankar K et al. Lipid fatty acid profile analyses in liver and serum in rats with nonalcoholic steatobepatitis using improved gas chromatography-mass spectrometry methodology. *J Agric Food Chem* 2011; 59 (2): 747–54.
10. Shimomura I, Shimano H, Korn BS et al. Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the

- entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J Biol Chem* 1998; 273: 35 299–306.
11. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331–40.
 12. Пиццын ДГ, Титов ВН. Влияние однократного введения этанола на синтез липидов и липопротеинов в печени крыс. *Биохимия*. 1978; 43 (11): 2002–10.
 13. Horton JD. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12027–32.
 14. Lizuka K, Bruick RK, Liang G et al. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7281–6.
 15. Fajas L. Regulation of peroxisome proliferators-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1 sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5495–503.
 16. Ntambi JM. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11482–6.
 17. Promrat K. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatobepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–96.
 18. Sundaresan S, Vijayagopal P, Mils N et al. A mouse model for nonalcoholic steatobepatitis. *J Nutr Biochem* 2010.
 19. Caldwell SH. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatobepatitis 1999; 31: 430–4.
 20. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4753–61.
 21. Hagman DK, Hays LB, Parazzoli SD, Poitout V. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing *mafa* expression in isolated rat islets of langerhans. *J Biol Chem* 2005; 280 (37): 2413–8.
 22. Collins JM, Neville MJ, Hoppa MB, Frayn KN. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect. *J Biol Chem* 2010; 285: 6044–52.
 23. Coggan AR, Kisrieva-Ware Z, Dence CS et al. Measurement of myocardial fatty acid esterification using [1-11C] palmitate and PET: comparison with direct measurements of myocardial triglyceride synthesis. *J Nucl Cardiol* 2009; 16 (4): 562–70.
 24. Шаталина ЛВ, Денисенко АД, Тянянский ДА, Фирова ЭМ. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 3: 13–7.
 25. Баженова ЕА, Беркович ОА, Баранова ЕИ. и др. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009; 4: 441–4.
 26. Шириев СВ, Орлова ЕГ. Молекулярные механизмы регуляции лептином функциональной активности лимфомиелоидных клеток. *Успехи совр. биологии*. 2006; 5: 481–95.
 27. Montague CT, Prins J, Sanders B et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342–7.
 28. Leibowitz SF. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes. *Ann NY Acad Sci* 1994; 739: 12–35.
 29. Соколова МА, Бабаджанова ГЮ. Сравнительное исследование содержания лептина при сахарном диабете и у лиц с избыточной массой тела. *Тер. архив*. 2008; 3: 69–71.
 30. Kakuma T. Leptin, troglitazone and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8536–41.
 31. Larsson H, Elmstahl S, Abren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996; 45: 1580–4.
 32. Sierra-Honigmann MR, Nath AK et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–6.
 33. Панков ЮА. Новый гормон адипонектин, его роль в патогенезе сахарного диабета. *Вестник РАМН*. 2006; 9–10: 99–104.
 34. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1g, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746–9.
 35. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697–703.
 36. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
 37. Lindsay RS, Funabashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–8.
 38. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponektin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–95.
 39. Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin ACR30. *Nat Med* 2002; 8: 731–7.
 40. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498–504.
 41. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ et al. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 783–9.
 42. Xu A, Wang Y, Keshaw H et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91–100.
 43. Hodson L, Frayn KN. Hepatic fatty acid partitioning. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22 (3): 216–24.
 44. Титов ВН, Кр्योंин ВВ, Шириева ЮК. Профилактика атеросклероза. Позиционная специфичность триглицеридов, липазы крови, особые липиды молока, модификация жирных кислот растительных масел и животных жиров. *Клин. лаб. диагностика*. 2011; 3: 3–13.
 45. Smal DM. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism. *Annu Rev Nutr* 1991; 11: 413–34.
 46. Machado MV, Cortez-Pinto H. Cell death and nonalcoholic steatobepatitis: where is ballooning relevant? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5 (2): 213–22.
 47. Glenn DJ, Wang F, Nishimoto M et al. A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy. *Hypertension* 2011; 57 (2): 216–22.
 48. Foster DJ, Ravikummar P, Bellotto DJ et al. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298 (3): 392–403.
 49. Kusminski CM, Sbetty S, Orci L et al. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis* 2009; 14 (12): 1484–95.
 50. Berry SE. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 2009; 22 (1): 3–17.
 51. Hunter JE. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids* 2001; 36 (7): 655–68.
 52. Marsman HA, Heger M, Kloek JJ et al. Reversal of hepatic steatosis by omega-3 fatty acids measured non-invasively by (1)H-magnetic resonance spectroscopy in rat model. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (2): 356–63.
 53. Титов ВН, Шириева ЮК. Артериосклероз и атеросклероз. Патология дистального и проксимального отделов артериального русла. Патогенез диабетической микроангиопатии. *Клин. лаб. диагностика*. 2011; 4: 3–13.

Юбилеи ученых Российского кардиологического научно-производственного комплекса



Смирнов Владимир Николаевич

17 мая 2012 г. доктору медицинских наук, профессору, академику РАМН, члену-корреспонденту РАН, директору НИИ экспериментальной кардиологии Владимиру Николаевичу Смирнову исполнилось 75 лет.

Владимир Николаевич Смирнов в 1959 г. после окончания обучения в Ленинградском государственном университете поступил на работу в Институт медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР. В 1968 г. он стал заведующим отделом биохимии Центральной научно-исследовательской лаборатории 4-го Главного управления Министерства здравоохранения СССР, где проявил себя не только как хороший организатор, но и как перспективный научный работник. И когда в 1973 г. в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР была организована лаборатория метаболизма миокарда, В.Н.Смирнов получил приглашение стать ее руководителем. Под его началом успешно было начато проведение ряда фундаментальных исследований (впоследствии результаты двух из них были удостоены государственных наград СССР). После создания в 1975 г. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР в 1981 г. в его составе был организован Институт экспериментальной кардиологии, который возглавил В.Н.Смирнов.

В Институте экспериментальной кардиологии успешно проводились и проводятся исследования по биологии сосудистой стенки, молекулярно-клеточным основам развития атеросклероза, иммунологии, электрофизиологии сердца, биомеханики и регуляции кровообращения, физиологии миокарда, генной инженерии, молекулярной эндокринологии и другим проблемам.

Под руководством В.Н.Смирнова подготовлено и защищено более 10 докторских и 40 кандидатских диссертаций. Его работы опубликованы в более 300 ведущих научных отечественных и зарубежных журналах. Ученики Владимира Николаевича продолжают работать не только в Институте экспериментальной кардиологии, но и в странах дальнего и ближнего зарубежья.

Научно-педагогическая, организационная и общественная деятельность В.Н.Смирнова получила широкое признание, что нашло отражение в присуждении ему почетных званий лауреата Государственных (1978, 1985 гг.) и Ленинской (1982 г.) премий, а также в избрании его членом-корреспондентом РАН (1982 г.) и действительным членом РАМН (1984 г.).

В.Н.Смирнов – активный участник международного научного сообщества. В 1973 г. он в рамках сотрудничества с учеными США курировал проблему «Метаболизм миокарда», в 1980 и 1982 гг. был одним из основных организаторов проводившихся в Москве международных конгрессов: Международного общества по изучению сердца и Всемирного конгресса кардиологов. Он является председателем секции стран СНГ в Международном обществе по изучению атеросклероза.

В.Н.Смирнов является членом редакционных коллегий журналов «Молекулярная биология», «Кардиологический вестник», «Current Opinion in Lipidology», «Molecular and Cellular Biochemistry».

Уважаемый Владимир Николаевич, поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам здоровья и научных успехов!

Редакционная коллегия



Наконечников Сергей Николаевич – 50 лет

Сергей Николаевич Наконечников – доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК) Минздрава РФ, руководитель отдела новых медицинских информационных технологий, генеральный директор Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент благотворительного фонда «Артериальная гипертензия», генеральный секретарь Евразийской ассоциации кардиологов.

Сергей Николаевич окончил Астраханский медицинский институт в 1986 г., работал врачом кардиологом, реаниматологом. В 1990 г. поступил в ординатуру по кардиологии в РКНПК и с успехом ее окончил. В 1995 г. защитил кандидатскую диссертацию, прошел путь от научного сотрудника до руководителя отдела. В 2005 г. Сергей Николаевич был назначен на должность ученого секретаря ФГУ РКНПК. В 2011 г. успешно защитил докторскую диссертацию, и по результатам научной работы ему была присвоена степень доктора медицинских наук.

Главное направление научной деятельности С.Н.Наконечникова – изучение проблемы легочной гипертензии, особенно роли воспалительных механизмов в патогенезе различных форм этого заболевания. Он автор более 50 научных статей, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Такие качества Сергея Николаевича, как обязательность, надежность, высокая степень ответственности, увлеченность наукой и неиссякающая энергия, способствуют успехам его деятельности. Его научные и организационные способности – залог успеха многочисленных научных мероприятий (конференций, конгрессов), проводимых в нашей стране. Благодаря деятельности Сергея Николаевича ширятся контакты отечественных кардиологов с коллегами из ближнего и дальнего зарубежья. При его участии в 2006 г. было восстановлено издание «Бюллетеня ВКНЦ АМН СССР», который теперь выходит под названием «Кардиологический вестник». Совместно с Союзом журналистов России он организовал и проводит работу среди населения Российской Федерации по привлечению внимания к проблеме артериальной гипертензии. При его участии были сделаны первые шаги по внедрению телемедицины в кардиологию и на высокий уровень поставлена научно-организационная, консультативная и образовательная работа с применением телемедицины.

Уважаемый Сергей Николаевич, поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам здоровья, новых успехов в работе на благо медицины!

Редакционная коллегия

Медиа Медика



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е.Чазова
- тираж 20 000 экз.



«Кардиологический вестник»

- для кардиологов
- 2 номера в год
- гл. редактор Е.И.Чазов
- тираж 3 000 экз.



«Кардиогазета»

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.



Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»

2 номера в год



Педиатрия – приложения к журналу «Consilium Medicum»

4 номера в год



Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»

1 номер в год



Гастроэнтерология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

2 номера в год



Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

4 номера в год



Неврология и Ревматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

2 номера в год

Тираж – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н.Прилепская
- тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 10 000 экз.



«Дневник психиатра»

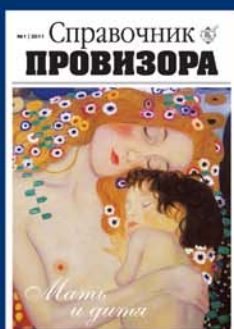
- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



Dental Tribune

Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первоствольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



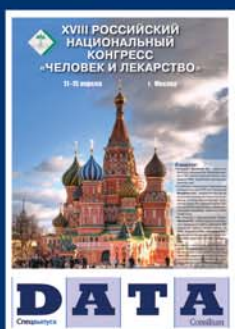
«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»

- для педиатров
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



DATA

Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям

- для врачей различных специальностей



МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В ЛЮБОМ МЕСТЕ
- ✓ В ЛЮБЫХ УСЛОВИЯХ
- ✓ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ



МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда
НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ**
при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42.
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915.
3. Acute Coronary Syndrome, Cardium Study, 2010 Decision Resources, Inc.
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
5. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904.