

Емельянова, С.Л. Сафонова. – Якутск. – 2000. – 96с.

Emelyanova E.A. Chronic gastritis and peptic ulcer disease in the North (Russian) / E.A. Emelyanova, S.L. Safonova. – Yakutsk. – 2000. – 96p.

6. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней/ А.В. Кононов//Архив патологии. – 2006. – Т.68., № 5 – С. 3 – 5.

Kononov A.V. Inflammation as a basis for *Helicobacter pylori*-associated diseases/ A.V. Kononov // Archives of Pathology. – 2006. – Т.68., № 5 – Р. 3 – 5.

7. Лоскутова К.С. Изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии/К.С. Лоскутова//Вестник ЯГУ. – 2006. – Т.3., №2. – С. 22 – 26.

Loskutova K.S. Changes in the mucous membrane of antrum in *Helicobacter pylori*-associated gastritis in the population of Yakutia / K.S. Loskutova // Vestnik of YGU. – 2006. – V.3., № 2. – Р. 22 – 26.

8. Особенности течения язвенной болезни у коренных жителей Севера /С.С.Сосина, П.М. Иванов, А.И. Иванов и [др.] //Актуальные проблемы клинической онкологии и преанцирогенеза: материалы межрегион. конф. – Якутск. – 2005. – С.75-76.

Features of ulcer disease in the indigenous

population of the North / S.S. Sosina, P.M. Ivanov, A.I. Ivanov [et al.] //Actual problems of clinical oncology and precancerogenesis: interreg. conf. materials. – Yakutsk. – 2005. – P.75-76.

9. Останин А.А. Характеристика апоптической и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью/ А.А. Останин, А.И. Пальцев, А.Г. Лебедев//Бюллетень СО РАМН. – 2004. – №1 (111). – С. 129 – 134.

Ostanin A.A. Characteristics of apoptosis and the functional activity of lymphocytes in patients with peptic ulcer disease / A.A. Ostanin, A.I. Paltsev, A.G. Lebedev // Bulletin of Siberian Branch of RAMS. – 2004. – № 1 (111). – P. 129 – 134.

10. Петрова П.Г. Экология, адаптация, здоровье/П.Г. Петрова; по ред. Н.А. Агаджаняна. – Якутск: Сахаполиграфиздат – 1996. – 269с.

Petrova P.G. Ecology, adaptation, health / P.G. Petrova; in red. of N.A. Aghajanian. – Yakutsk: Sakhapoligrafizdat. – 1996. – 269p.

11. Тихонов Д.Г. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Саха (Якутия). (Клинико-эпидемиологическое обследование. Амбулаторно-поликлиническая помощь): автореф. дис.... д-ра мед. наук/ Д.Г. Тихонов – М., 1993. – 39с.

Tikhonov D.G. Diseases of the esophagus, stomach and duodenum in the Republic Sakha (Yakutia) (Clinical and epidemiological study.

Outpatient care): abstract. dis.... dr. med. science /D.G. Tikhonov – M., 1993. – 39p.

12. Федоров А.И. Особенности иммуноглобулинового статуса населения Якутии в зависимости от географических широт места проживания/ А.И.Федоров, В.Л. Осаковский//Якутский медицинский журнал. – 2008. – №4(24). – С.29 – 31.

Fedorov A.I. Features of the immunoglobulin status of the population of Yakutia, depending on the geographic latitude of residence (Russian)/ A.I. Fedorov, V.L. Osakovsky //Yakutsk Medical Journal. – 2008. – № 4(24). – P.29 – 31.

13. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia/ P. Bruins, H. te Velthuis, A. P. Yazdanbakhsh [et al.] //Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3542-3548.

14. Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects/ C. Lindholm, M. Quiding-Jarbin, H. Lönroth [et al.]//Infect. and Immun. – 1998. – Vol. 66. – №12. – P. 5964–597

15. Validation of a serological test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children/ M. Camorlinga-Ponce, J. Torres, J. Perez-Perez [et al.]// Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 1264 – 1270.

В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих, Д.В. Наумов, В.Э. Дворников ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

УДК 616-005.4:616-053.3

С целью оценки влияния симвастина (симвастол) на показатели матриксной металлопротеиназы-9 и ее антагониста - тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 обследовано 60 мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У всех больных методом иммуноферментного анализа исследовались сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Выявлено статистически значимое снижение активности ММП-9 ($P=0,043$) на фоне терапии симвастатином (симвастол), а также значимый рост активности ее физиологического антагониста ТИМП-1 ($P=0,018$). Таким образом, включение дополнительно к стандартной терапии симвастина (симвастола) у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: метаболический синдром, ММП-9, ТИМП-1, симвастатин.

60 men with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation were investigated to estimate the influence of simvastatin (simvastol) on the parameters of matrix metalloproteinase-9 and its antagonist – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1. In all patients the serum level of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 was studied by immunoassay method. The significant decrease of matrix metalloproteinase-9 activity ($P=0,043$) and increase of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 activity ($P=0,018$) after simvastol therapy were revealed. Thus, the addition of simvastatin (simvastol) to usual therapy in patients with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation is useful with the pathogenetic position.

Keywords: metabolic syndrome, MMP-9, TIMP-1, simvastatin.

АХМЕДОВ Вадим Адильевич – д.м.н., проф. Омской государственной медицинской академии, v_akhmedov@mail.ru; **ДОЛГИХ Владимир Терентьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ОГМА, prof_dolgih@mail.ru; **НАУМОВ Дмитрий Валерьевич** – к.м.н., врач кардиолог НУЗ ОКБ на станции Омск-пассажирский ОАО РЖД; **ДВОРНИКОВ Вадим Эриевич** – к.м.н., зав. отделением НУЗ ОКБ на станции Омск-пассажирский ОАО РЖД, okb@omskcity.com.

В современной литературе все больше внимания в патогенетических механизмах формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится иммунологическим нарушениям, и, в частности, матриксным металлопротеиназам (ММП). Последние представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, принимающие участие в деградации экстрацеллюлярного матрикса [4]. Запускают синтез матриксных металлопротеиназ про-

воспалительные цитокины - ФНО α и интерлейкин-1 β , а также С-реактивный белок, который активирует выработку ММП-1 макрофагами и ММП-10 эндотелиальными клетками. Доказательство участия матриксных металлопротеиназ в формировании атеросклероза было получено в исследованиях, проведенных при аутопсии, убедительно показавших, что в коронарных сосудах, интенсивно пораженных атеросклеротическим процессом, выявлялось

значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9, а это неминуемо приводило к выраженной деградации матрикса, ослаблению и истончению сосудистой стенки [7]. Исходя из этого, представляет интерес оценка влияния статинов на показатели матриксных металлопротеиназ у пациентов с метаболическим синдромом.

Цель исследования – оценить влияние симвастатина (симвастол) на показатели матриксной металлопротеиназы-9 и ее антагониста - тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 60 мужчин машинистов электровоза, работников ОАО «РЖД», средний возраст которых составил $48,4 \pm 7,78$ года. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы по 30 чел. каждая. Пациентам первой группы (основная) помимо рекомендаций по изменению характера питания и образа жизни, антигипертензивных препаратов дополнительно назначался симвастатин (симвастол) в дозе 20 мг вечером 1 раз в день.

Пациенты второй группы помимо рекомендаций по изменению характера питания и образа жизни получали стандартную терапию антигипертензивными препаратами.

Критериями включения в исследование являлись признаки метаболического синдрома по National Cholesterol Education Program Adult treatment panel III, 2001 г): объем талии >102 см, гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, но < 7 ммоль/л; и/или гликемия через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы в интервале от 7,8 до 11,0 ммоль/л включительно; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л, АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. Также критерием включения являлось наличие у больных пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

Критериями исключения были: сахарный диабет (СД) 1 типа, СД 2, ИБС, стенокардия напряжения ФК I-IV (согласно классификации канадской ассоциации кардиологов, 2001), нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. обусловленная перенесенным Q – инфарктом миокарда, НК I-III, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансами-

наз в крови в 2 раза более нормы), заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, хронический алкоголизм; онкологические заболевания; прием антиагрегантов и антикоагулянтов; гиполипидемическая терапия; вторичные АГ; отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились комплексная оценка клинического состояния, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр, а также всем больным - ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях (12-канальный Hellige EK 56" (Германия)) и измерение офисного АД. Структурно-функциональные параметры сердца оценивались на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «LOGIQ 500» («General Electric», США) в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Для исключения ранних клинических и инструментальных проявлений ИБС всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография с выявлением индекса кальциноза коронарных сосудов по шкале Агатсон.

Дополнительные лабораторные исследования включали определение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и проводились стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской академии. Основным биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Исследование проводилось на наборах производства «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) при поступлении пациентов в стационар и через 1 месяц после лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-

Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде Me (25-75%) (медиана, 25-75 перцентиль). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке состояния активности ММП-9 и ТИМП-1 у обследованных пациентов были выявлены следующие особенности. У обеих групп больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий до проведения терапии отмечалось значительное повышение активности ММП-9 (таблица). Через 1 месяц после терапии с включением симвастатина (симвастол) у больных основной группы отмечено статистически значимое снижение медианы ММП-9 ($p = 0,043$) в 2,1 раза по сравнению с исходным уровнем до достижения нормальных значений. Что касается второй группы больных, то у них также при поступлении отмечалось исходное повышение активности ММП-9, а через 1 месяц на фоне лечения без добавления симвастатина также отмечено статистически незначимое снижение её активности в 1,2 раза. Анализируя изменения активности ТИМП-1 было отмечено, что у обеих групп пациентов также до лечения отмечалось исходное увеличение его показателей, а через 1 месяц был выявлен статистически значимый рост медианы ТИМП-1, в 1,4 раза выше исходных у больных основной группы ($P=0,018$). У пациентов группы сравнения также продолжился статистически незначимый рост активности ТИМП-1 в 0,13 раз от исходного уровня.

В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что ММП-9 по степени провоспалительной активности сравнима с воздействием провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β) [6]. В проведенных ранее нами исследованиях была отмечена достоверная корреляционная связь между

Динамика изменений активности ММП-9 и ТИМП-1 до и после лечения

Иммунологические показатели	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
ММП-9 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах) норма до 40 нг/мл	83 (73-127)	39 (27-48)	0,043	76 (63-92)	62 (51-76)	0,87
ТИМП-1 (нг/мл) (медиана и интерквартильный размах) норма до 80 нг/мл	97 (82-121)	139 (112-157)	0,018	89 (67-99)	112 (92-137)	0,73

активностью ММП-9 в сыворотке крови и индексом массы тела, а также между окружностью талии и концентрацией ММП-9 [1]. Как известно, абдоминальный тип ожирения у пациентов с метаболическим синдромом способствует активному усилению синтеза жировой тканью провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α [6], который в свою очередь является одним из прямых стимуляторов роста активности ММП-9, приводя к разрушению базальной мембраны сосудистого эндотелиального барьера и усиливая сосудистую проницаемость. Данная последовательная цепь активации иммунологических параметров постепенно приводит к усилению воспалительной реакции и последующему разрастанию синтеза коллагена в зоне воспаления [2], что в свою очередь может явиться фактором, способствующим увеличению частоты и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий за счет вовлечения в процесс пучков проводящей системы сердца. Столь выраженные патологические влияния ММП-9 диктуют необходимость поиска способов подавления её активности. На сегодняшний день известно, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов приводит к снижению выработки ММП-9, ММП-1 и 2 [3], а назначение β -адреноблокатора карведилола снижает выработку ММП-1 [6]. Исходя из этих данных, можно объяснить некоторое снижение активности ММП-9 у об-

следованных нами пациентов группы сравнения, которые получали терапию антигипертензивными препаратами, включающими блокаторы ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторы.

Статистически значимое снижение активности ММП-9 и рост активности ее антагониста ТИМП-1 на фоне терапии статином симвастолом позволяет считать данную терапию весьма перспективной для ведения пациентов с метаболическим синдромом и подтверждает данные имеющихся в литературе единичных исследований о том, что терапия статинами приводит к снижению выработки металлопротеиназ (ММП-1, 2, 3, 9) [8].

Вывод. Включение дополнительно к стандартной терапии симвастатина (симвастола) у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является патогенетически обоснованной, приводя к статистически значимому снижению активности ММП-9 и росту активности ее физиологического антагониста ТИМП-1.

Литература

1. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ахмедов, [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т. 8, вып. 4. - С. 113-118.

Metalloproteinase activity at the patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation / V.A. Akhmedov [et al.] // Vestnik NGU, Seria Biologia,

Klinicheskaya medicina. - 2010. - Vol.8, № 4. - P. 113-118.

2. Хежева Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией / Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур // Кардиология. - 2006. - № 3. - С. 64-67.

Hezheva F.M. The serum markers of fibrosis at the patients with arterial hypertension / F.M. Hezheva, N.A. Mazur // Kardiologia. - 2006. - № 3. - P. 64-67.

3. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity / F. Cipollone [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 109, № 12 - P. 1482-1488.

4. Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability / J.L. Johnson // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2007. - Vol. 5, № 2. - P. 265-282.

5. Luan Z. Statins inhibit secretion of metalloproteinases- 1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages / Z. Luan, A.J. Chase, A.C. Newby // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2003. - Vol. 23. - P. 769-775.

6. Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor- α in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels / T. Ohtsuka [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol.91, № 8 - P. 1024-1027.

7. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery / Pasterkamp G. [et al.] // Atherosclerosis. - 2000. - Vol. 150. - P. 245-253.

8. Tumor necrosis factor α induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin / K.E. Porter [et al.] // Cardiovasc. Res. - 2004. - № 64. - P. 507-515.

А.В. Жарников

ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ НА ДИНАМИКУ СОДЕРЖАНИЯ IL-1 β И IL-2 У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПРОДЛЕННОЙ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

УДК: 617-089 5-032]616-089

В статье отмечено, что с использованием ропивакаина на начало операции отмечался самый высокий уровень провоспалительного IL-1 β в сочетании с самым низким содержанием иммунорегуляторного IL-2, что определило резко выраженный дисбаланс продукции интерлейкинов. На момент наиболее травматичных манипуляций именно на фоне применения ропивакаина наблюдалось снижение синтеза провоспалительного IL-1 β и усиление секреции иммунорегуляторного IL-2. Ропивакаин обеспечивает иммуносохраняющее влияние.

Ключевые слова: местные анестетики, интерлейкины, спинальная анестезия

It is noticed in article that with ropivacain use on the operation beginning the highest level of proinflammatory IL-1 β in a combination with the lowest IL-2 is marked, that has defined pronounced imbalance of interleukin production. For a moment of the most traumatic manipulations on the background of ropivacain application decrease in synthesis of proinflammatory IL-1 β and strengthening of immunoregulatory IL-2 secretion were observed. Ropivacain provides immunopreserving influence.

Keywords: local anesthetics, interleukins, spinal anesthesia.

ЖАРНИКОВ Анатолий Викторович – к.м.н., доцент Бурятского государственного университета, plehanov.a@mail.ru.

Введение. Влияние хирургического стресс-ответа и выбранного местного анестетика при спинальной анестезии

на иммунную систему представляет большой практический интерес, особенно у пациентов пожилого и стар-