

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Е. И. Шишацкая

« _____ » _____ 2020 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

06.04.01.05 – Реконструктивная биоинженерия

Особенности цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной
изоформы, показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией

Научный руководитель

подпись, дата

профессор, д.м.н. О. В. Смирнова

Выпускник

подпись, дата

М. О. Агемян

Рецензент

подпись, дата

с.н.с. к.б.н. О. Л. Москаленко

Красноярск 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Реферат	3
Введение	4
1 Обзор литературы.....	7
1.1 Этиология, патогенез и классификация нестабильной стенокардии	7
1.2 Клинико-диагностические особенности и лечение нестабильной стенокардии.....	16
1.3 Общая характеристика цитокинов	19
1.4 Общая характеристика фермента креатинкиназы.....	21
1.5 Общая характеристика системы гемостаза	23
2 Материалы и методы.....	32
2.1 Объект исследования.....	32
2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА)	33
2.3 Определение креатинкиназы и креатинкиназы-МВ.....	34
2.4 Определение показателей гемостаза	35
2.5 Статистический метод обработки данных.....	36
3 Результаты и обсуждения исследования.....	37
Заключение	38
Список сокращений	40
Список использованных источников	43

РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация по теме «Особенности цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной изоформы, показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией» содержит 72 страницы текстового документа, 12 иллюстраций, 4 таблицы и 77 использованных источников.

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ, ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, КРЕАТИНКИНАЗА, КРЕАТИНКИНАЗА-МВ, ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ, ПРОТРОМБИНОВЫЙ ИНДЕКС, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, НЕКРОЗ, ВОСПАЛЕНИЕ.

Цель исследования – изучить особенности цитокиновой регуляции, фермента креатинкиназы и его сердечной изоформы, показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией.

Задачи исследования:

1. Определить содержание провоспалительных (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у больных нестабильной стенокардией (НС) в сравнении с контрольной группой и больными острым инфарктом миокарда (ОИМ);
2. Определить активность креатинкиназы и креатинкиназы-МВ у больных НС в сравнении с контрольной группой и больными ОИМ;
3. Определить уровень показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и больными ОИМ;
4. Установить основные факторы цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной изоформы, показатели гемостаза в прогрессировании нестабильной стенокардии.

В работе изучены показатели цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной изоформы, показатели гемостаза у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и группой больных острым инфарктом миокарда. Выявляются наиболее значимые показатели в диагностике нестабильной стенокардии с помощью корреляционного анализа.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности на Земле. Только от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), умирает 7,2 миллиона человек [1, 2]. От сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в год умирает более 1 миллиона человек (на 100 000 населения 818,2 смертей), из которых половина случаев составляет ИБС [3, 4]. Этот показатель в России выше относительно развитых стран Европы, США и Японии в 2-2,5 раза [4, 5]. Материалы многих исследований свидетельствуют том, что формы ишемической болезни сердца в XXI столетии остаются важнейшей проблемой в деятельности медицинских центров всего мира. Несмотря на ежегодное усовершенствование методов диагностики и лечения, огромных финансовых затрат, направленных на профилактику, ишемическая болезнь сердца по-прежнему остается наиболее частой причиной смерти людей во многих странах мира [4, 5, 6, 7].

Ишемическая болезнь сердца представляет собой заболевание, которое развивается из-за недостаточном поступлении кислорода к миокарду по коронарным артериям. Термин «ишемия» произошел от сочетания греческих слов *isho*, что значит «задерживать, останавливать», и *haima* – «кровь» [1, 5].

По данным ВОЗ (1979 г.) в дополнении с ВКНЦ АМН СССР (1984 г.) классификация ИБС выглядит следующим образом:

1. Внезапная сердечная смерть;
2. Стенокардия;
3. Безболевая ишемия миокарда;
4. Инфаркт миокарда (ИМ);
5. Постинфарктный кардиосклероз;
6. Сердечная недостаточность;
7. Нарушения сердечного ритма и проводимости [8].

Наиболее частыми формами ИБС являются стенокардия и инфаркт миокарда. Промежуточное положение между стабильной стенокардией и инфарктом миокарда занимает нестабильная стенокардия (НС), которая может развиваться в инфаркт миокарда и связанными с ним осложнениями, а может иметь стабильное течение ИБС. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда представляют собой наиболее смертельно опасные периоды обострения ишемической болезни сердца [9].

При возникновении стенокардии боль имеет интенсивный, давящий, сжимающий характер. Длительность болевого приступа может варьироваться от 1 до 10 минут. В то же время у различных пациентов длительность приступов стенокардии варьировалась от 30 секунд до 30 минут. Болевой приступ быстро купируется приёмом соответствующих лекарственных препаратов или при прекращении физической нагрузки. Субъективные ощущения пациентов при стенокардии можно описать, как сжимающая или давящая боль за грудиной, часто иррадиирующая в плечо, руку, шею или челюсть [9, 10].

Инфаркт миокарда протекает с развитием ишемического некроза участка миокарда, обусловленного абсолютной или относительной недостаточностью его кровоснабжения. Основной клинический признак – интенсивная боль за грудиной. Однако болевые ощущения могут носить переменный характер. Пациент может жаловаться на чувство дискомфорта в груди, боли в животе, горле, руке, лопатке. Болевой синдром сохраняется более 10 минут (может длиться 1 час) и купируется через несколько часов, либо после применения наркотических анальгетиков [10].

При приступе стенокардии менее 5 минут, чаще всего течение болезни имеет благоприятное развитие. Однако при приступе, продолжающемся более 5 минут, нестабильная стенокардия может развиваться в инфаркт миокарда [11].

Нарушение структуры миокарда выявляется при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда и сопровождается появлением лабораторных признаков разрушения кардиомиоцитов (креатинкиназы (КФК) и её сердечной

изоформы (КФК-МВ)) и наличия воспалительного процесса. Кроме того изменяются показатели гемостаза, которые провоцируют и усугубляют патологический процесс в миокарде [6, 12, 13].

В связи с этим целью данной работы является изучение особенностей цитокиновой регуляции, фермента креатинкиназы и его сердечной изоформы, показателей гемостаза у больных с нестабильной стенокардией.

Задачи исследования:

1. Определить содержание провоспалительных (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) цитокинов у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и больными острым инфарктом миокарда (ОИМ);

2. Определить содержание противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и больными острым инфарктом миокарда;

3. Определить активность креатинкиназы и креатинкиназы-МВ у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и больными острым инфарктом миокарда;

4. Определить уровень показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой и больными острым инфарктом миокарда;

5. Установить основные факторы цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной изоформы, показатели гемостаза в прогрессировании нестабильной стенокардии.

Исследование проводилось на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, в лаборатории клинической патофизиологии.

1 Обзор литературы

1.1 Этиология, патогенез и классификация нестабильной стенокардии

Нестабильная стенокардия является особенно тяжелой формой обострения ишемической болезни сердца, которая может перерасти в инфаркт миокарда или закончиться внезапной смертью [14, 15]. По клинической картине и прогностическому значению нестабильная стенокардия имеет промежуточное положение между главными клиническими формами ишемической болезни сердца – стабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Изменения, которые происходят со стороны атеросклеротической бляшки, эндотелия и тромбоцитов являются основными факторами, вызывающими прогрессивное развитие ишемической болезни сердца. Важно отметить, что размер атеросклеротических бляшек имеет относительное значение для развития критических состояний. Т.е. для развития критических состояний бляшка должна иметь большое липидное ядро и тонкую покрышку. Такая атеросклеротическая бляшка называется «ранимой» [16]. Существуют внешние и внутренние факторы, которые способствуют повреждению атеросклеротической бляшки. К внешним факторам относятся: артериальная гипертензия, повышение активности симпатoadреналовой системы, вазоконстрикция (спазм коронарных артерий), наличие градиента давления до и после стеноза, что наряду с периодами «разгибания – сжатия» в местах ветвления и изгибов сосудов приводит к ослаблению структуры бляшки, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, молекул типа фибриногена (ФГ), фибронектина [16, 17, 18]. К внутренним факторам, которые содействуют ослаблению структуры бляшки, можно отнести: преобладание липидного ядра, снижение количества гладкомышечных клеток и синтеза коллагена, увеличение активности макрофагов внутри бляшки и их запрограммированная гибель, воспаление внутри бляшки,

которое сопровождается инфильтрацией ее покрышки макрофагами. Основную роль в течение нестабильной стенокардии играют надрывы, дефекты поверхности, разрывы атеросклеротических бляшек с выходом очень тромбогенного содержимого, активация тромбоцитов, выделение вазоактивных субстанций и образование тромбов. Об этом свидетельствуют патологоанатомические исследования, ангиографические данные и результаты прижизненной ангиоскопии [17, 19, 20]. При этом у части формирования тромба происходит на поверхности, т.е. располагается над разрывом (трещиной, дефектом) атеросклеротической бляшки. В большей части тромб может проникнуть внутрь бляшки, тем самым происходит быстрое увеличение размеров самой бляшки [20, 21]. Тромбоз является динамическим процессом, так как может развиваться внезапно или постепенно в течение нескольких дней. Просвет артерии может быть полностью перекрыт тромбом на длительное время, и в таком случае развивается инфаркт миокарда [21]. В иных случаях наступает интермиттирующая обтурация. Возможен вариант, при котором тромб не вызывает полную закупорку просвета сосуда. Происходит снижение кровотока, что будет проявляться клинической картиной ИС. И пристеночные и обтурационные тромбы представляют собой динамичные структуры, благодаря чему кровоток в соответствующем сосуде может повторно возобновляться и прекращаться в течение короткого времени [22].

Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть причиной микроэмболий дальних участков коронарных сосудов, в соответствующих участках сердечной мышцы образуются некрозы. Так, при этом варианте клиническая картина будет представлена как в случае нестабильной стенокардии, так и в случае ИМ без зубца Q (мелкоочаговому инфаркту миокарда). Т.к. в подобных случаях имеется некроз, происходит увеличение уровня тропонина Т, а иногда и креатинфосфокиназы [21, 23, 24].

Тромб, который не растворился, замещается рубцовой тканью, которая образуется за счет работы гладкомышечных клеток. В итоге могут

происходить различные изменения, начиная от полной хронической обтурации сосуда и заканчивая полным или частичным восстановлением сосудистой проходимости. Полное или частичное восстановление сосудистой проходимости обуславливает переход нестабильной стенокардии в стабильное состояние, но нередко с возрастанием функционального класса [24, 25].

Для 85% больных нестабильной стенокардией после проведения коронарографии характерно наличие необтурирующих (неокклюзирующих) тромбов [16, 17]. Таким образом, главную роль в развитии нестабильной стенокардии играет нарушение целостности атеросклеротической бляшки, развитие тромба. Благодаря этому положению подбирается схема лечения нестабильной стенокардии и варианты предупреждения тромбообразования. Безусловно, в патогенезе нестабильной стенокардии, как и ишемической болезни сердца, немаловажным является и спазм коронарных сосудов [17], а также нейрогуморальные и метаболические факторы. Большую роль играет также генетическая предрасположенность, проявляющаяся как в особенностях строения коронарных сосудов, так и в характере рецепции.

Ряд авторов выделяет следующие клинические варианты нестабильной стенокардии [16, 26].

1. Впервые возникшая стенокардия в течение месяца с момента ее появления. Приступы стенокардии появляются впервые в жизни или после продолжительного периода без приступов, особенно, если они нарастают по частоте, длительности, интенсивности и при этом снижается эффект нитроглицерина. Начальные проявления болезни могут иметь несколько вариантов. Физическая нагрузка может вызвать первые приступы коронарной боли, при этом боли относительно стереотипные. В другом варианте увеличивается частота, интенсивность приступов нагрузочной стенокардии, и проявляется боль за грудиной в состоянии покоя. Третий вариант появления стенокардии выражается спонтанными приступами коронарной боли длительностью 5-15 минут, которые могут обостряться и совмещаться с приступами нагрузочной стенокардии. С точки зрения прогноза этих

вариантов проявления стенокардии, стоит отметить, что наиболее неблагоприятен прогноз в случаях прогрессирующего течения с частыми и затяжными приступами стенокардии с изменениями на электрокардиографии [16, 26].

2. Прогрессирующая стенокардия напряжения характеризуется увеличением количества приступов стенокардии и увеличением степени тяжести этих приступов. Больные отмечают дату, когда происходят эти изменения и замечают меньшую эффективность при приеме нитроглицерина, увеличение потребности в нем. Прогрессирующая стенокардия напряжения выражается еще и приступами стенокардии в покое. Часто возникают изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, нарушения сердечного ритма, элементы левожелудочковой недостаточности.

3. При спонтанной стенокардии происходит один или несколько продолжительных приступов коронарной боли в состоянии покоя, которые длятся более 15 минут и не снимаются при приеме нитроглицерина. Спонтанная стенокардия сопровождается изменениями электрокардиографии типа кратковременного повреждения или ишемии миокарда, но без признаков некроза миокарда [26].

4. Еще одним клиническим вариантом нестабильной стенокардии является вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала). Вариантная стенокардия проявляется приступами ангинозной боли, которая появляется в состоянии покоя и сопровождается преходящими изменениями электрокардиографии. Особенность данного варианта ИС заключается в тяжести и продолжительности приступа 10-15 и более минут, появление их в одно и то же время суток, нередко их сопровождают желудочковые нарушения сердечного ритма. Подъем сегмента ST во время приступа боли на электрокардиографии является первостепенным диагностическим критерием вариантной стенокардии. Такой подъем сегмента ST показывает распространенную трансмуральную ишемию миокарда. Когда болевой синдром прекращается, изменения в ЭКГ исчезают. В периоды между

приступами физическая активность больных не ограничена. С точки зрения патогенеза данный тип стенокардии характеризуется спазмом как измененных, так и в значительной степени пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Прогноз стенокардии Принцметала неблагоприятный, т.к. у большей части больных в течение 2-3-х месяцев возможно развитие трансмурального инфаркта миокарда [26, 27].

5. Постинфарктная (возвратная, перинфарктная) стенокардия (ПСК) характеризуется появлением или учащением приступов стенокардии через 24 часа и до 8 недель после развития инфаркта миокарда [1, 17]. ПСК принято разделять на раннюю и позднюю постинфарктную стенокардию. В случае ранней возвратной стенокардии сроки ее возникновения условно ограничены 2 неделями от момента развития инфаркта миокарда, в случае поздней возвратной стенокардии – более поздним периодом заболевания. Ранняя перинфарктная стенокардия протекает по типу спонтанной стенокардии, а поздняя перинфарктная стенокардия, как правило, выявляется при активизации больного. Об этом свидетельствуют ряд клинических наблюдений. Частота ПСК составляет от 20 до 60% у пациентов различных групп [1]. При наличии ранней постинфарктной стенокардии летальность больных, перенесших инфаркт миокарда, в течение 1 года повышается с 2 до 17-50% [6, 7]. Постинфарктная стенокардия вызывает ряд осложнений. Важнейшим осложнением является расширение зоны некроза, которое происходит у 20-40% таких больных. Таким образом, увеличение инфаркта миокарда способствует дальнейшей деградации функции и ухудшению ближайшего и отдаленного прогноза.

6. Инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый) характеризуется присутствием типичного болевого синдрома, умеренным увеличением активности креатинфосфокиназы, снижением или повышением сегмента ST выше изолинии и инверсией зубца T. Болевой синдром и нарушение функции левого желудочка не так выражены у больных инфарктом миокарда без зубца Q. Также у них реже наблюдаются тяжелые нарушения ритма, сердечная

недостаточность, чем у больных инфарктом миокарда с зубцом Q на электрокардиографии. Ближайший прогноз для больных инфарктом миокарда без зубца Q благоприятнее, чем у больных ИМ с зубцом Q. Однако эволюция инфаркта миокарда без Q-зубца более непостоянная и выражается возможностью распространения некроза, что значительно может ухудшить прогноз. За пределами России давно признано, что инфаркт миокарда без зубца Q стоит ближе к НС, чем к трансмуральному инфаркту миокарда. В России мнения разделились. Некоторые относят мелкоочаговый инфаркт миокарда к нестабильной стенокардии, а некоторые к трансмуральному ИМ [17, 27].

7. Стенокардия, развивающаяся в течение 1-2 месяцев после успешной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или баллонной ангиопластики [28].

В 1989 году австрийско-американский кардиолог Юджин Браунвальд предложил классификацию нестабильной стенокардии (таблица 1). В настоящее время она широко распространена в нашей стране, имея большое клиническое значение и используемая многими кардиологами в практической деятельности.

Таблица 1 – Классификация нестабильной стенокардии* (Е. Braunwald, 1989)

Класс тяжести нестабильной стенокардии	Клинические обстоятельства		
	Класс А (вторичная)	Класс В (первичная)	Класс С (постинфарктная)
I. Недавнее начало тяжелой или прогрессирующей стенокардии; в покое стенокардии нет	IA	IB	IC
II. Стенокардия покоя в течение предшествующего месяца, но не в течение последних 48 часов (стенокардия покоя, подострая)	IIA	IIB	IIC

III. Стенокардия покоя в течение предшествующих 48 часов (стенокардия покоя, острая)	IIIA	IIIB	IIIC
--	------	------	------

* Если возможно, следует указать также наличие или отсутствие преходящих изменений сегмента ST и (или) зубца T на электрокардиографии, сделанной во время ангинозного приступа.

Данная классификация опирается на ниже представленных положениях:

1. На тяжести клинической картины.
2. Учитывается наличие или отсутствие внекоронарных условий для ее развития.
3. Выделяются варианты с изменениями электрокардиографии (преходящие) и отсутствием их.
4. Учитывает усиленные терапевтические меры в зависимости от класса тяжести нестабильной стенокардии, первичности или вторичности ее происхождения [17].

Определяются следующие классы нестабильной стенокардии:

- класс А – вторичная НС, которая возникла в связи с определенной внекоронарной причиной, приведшей к усилению ишемии миокарда (см. табл. 1);
- класс В – первичная НС – нестабильная стенокардия развилась при отсутствии внекоронарных обстоятельств;
- класс С – постинфарктная НС – нестабильная стенокардия появилась в первые 14 дней после документированного острого инфаркта миокарда [17, 22].

В зависимости от степени риска возникновения острого инфаркта миокарда данная классификация разделяет больных нестабильной стенокардией на отдельные подгруппы. В частности, некоторые больные нестабильной стенокардией класса I могут лечиться амбулаторно, однако, больные II и III класса требуют обязательной госпитализации в отделение

интенсивной терапии. Основным направлением в лечении больных нестабильной стенокардией класса А являются терапевтические мероприятия, которые устраняют внекоронарные причины, вызывающие ишемию миокарда. В случае больных нестабильной стенокардией класса В и С в первую очередь необходима интенсивная антиангинальная терапия [25, 26].

В последние годы в США предложен новый термин – острый коронарный синдром. К нему относят НС и ИМ без зубца Q. Т.е. он является начальным этапом ОИМ, иными словами, происходит обострение коронарной болезни с тромботической обтурацией коронарной артерии. Для терапии данного синдрома важная роль принадлежит реканализации заинтересованного коронарного сосуда, таким образом, применяется тромболитическая терапия [17, 22].

Класс I. Недавнее начало тяжелой или прогрессирующей стенокардии. К этому классу относятся больные, у которых длительность стенокардии напряжения составляет меньше 2-х месяцев, ангинозные приступы тяжелые или частые, т.е. более 3-х в сутки. Также сюда относятся больные с хронической стабильной стенокардией, у которых возникла прогрессирующая стенокардия (т.е. участились приступы, их продолжительность увеличилась, приступы стали возникать в ответ на меньшую, чем раньше, нагрузку), однако в последние пару месяцев приступы в покое отсутствовали.

Класс II. Стенокардия покоя, подострая. Сюда относятся больные, у которых в течение прошлого месяца было зарегистрировано один или несколько ангинозных приступов.

Класс III. Стенокардия покоя, острая. Этому классу принадлежат больные, у которых в течение последних 48 часов отмечено возникновение одного или нескольких ангинозных приступов. Если у больного нет симптомов или стенокардия имеет стабильное течение на протяжении 2-х месяцев и более, то диагноз НС не применяется [17, 22].

Класс А. Вторичная нестабильная стенокардия. К классу А относятся те больные, у которых причиной возникновения НС является внекоронарный

источник, который вызвал усугубление ишемии миокарда. За счёт этой причины уменьшается доставка кислорода в сердечную мышцу или усиливается потребность миокарда в кислороде (анемия, лихорадка, инфекция, гипотония, неконтролируемая гипертония, тахикардия, необычный эмоциональный стресс, тиреотоксикоз или гипоксемия, связанная с дыхательной недостаточностью).

Класс В. Первичная нестабильная стенокардия. Причиной возникновения ИС у больных этого класса является отсутствие внесердечных обстоятельств, усиливающих ишемию миокарда (таких, что перечислены в классе А).

Класс С. Постинфарктная нестабильная стенокардия. У больных возникновение ИС происходит в первые 2 недели после ОИМ [17, 22].

Если у больных кроме коронарной боли регистрируется подъем сегмента ST, или возникает острая (свежая) блокада левой ножки пучка Гиса, необходимо срочное применение тромболитической терапии. Если же у больного наблюдается подавление ST сегмента, то в тромболитической терапии нет необходимости [27].

Таким образом, нестабильная стенокардия включает неоднородную группу ишемических синдромов. Большинство этих синдромов характеризуется увеличением частоты, интенсивности коронарных болей и высоким риском развития острого инфаркта миокарда. Одновременно с этим нестабильная стенокардия является непродолжительным периодом в течение ишемической болезни сердца. Еще 40-50 лет назад считалось, что продолжительность ИС достаточно велика и может варьировать от 4 до 8 недель, однако на сегодняшний день, получается достигнуть стабилизации в течение 7-10 дней. Это связано с современными терапевтическими методами. Риск развития острого инфаркта миокарда наибольшая в первые 48 часов после начала «острой нестабильной стенокардии», по определению кардиолога Юджина Браунвальда. После этого периода вероятность развития инфаркта миокарда снижается.

1.2 Клинико-диагностические особенности и лечение нестабильной стенокардии

Нестабильная стенокардия имеет ряд клинических особенностей. Основным симптомом нестабильной стенокардии является выраженный болевой синдром, который локализован в за грудиной области. Стенокардия характеризуется сжимающими, давящими, жгучими болями, имеющими за грудинную локализацию и иррадирующими в левую руку и/или в обе руки, шею, нижнюю челюсть. При этом боли появляются в случае физической нагрузки и заканчиваются в покое или по прошествию 2-3 минут после приема нитроглицерина. Часть больных имеет жалобы на приступы стенокардии в период похолоданий, а также при первых нагрузках (бритье, умывание, выход на работу), однако на протяжении дня приступы отсутствуют. Важно отметить, что стенокардия характеризуется определенным стандартом приступов длительностью 3-5 минут и практически моментальной положительной реакцией на нитроглицерин. Стоит помнить, что существуют другие формы проявления стенокардии, такие как: отдышка в виде приступов, чувство недостатка воздуха, теснения за грудиной, чувство кома в горле, атипичная локализация боли. Все эти проявления возможны в случае возникновения и купирования приступа. Важным дифференциальным критерием при этом являются связь с физической нагрузкой, четкая положительная реакция на нитроглицерин [7, 16, 29].

Частота приступов коронарной боли, их длительность и интенсивность увеличиваются при нестабильной стенокардии. При этом наблюдается резкое снижение переносимости физических нагрузок и эффективность нитроглицерина падает, поэтому для предотвращения боли необходим его повторный приём. Также для некоторых больных, кроме обычной боли, характерны учащение сердечных сокращений, удушье, испарина. Т.е. приступы возникают не только при физической работе, но и в состоянии покоя. Такие приступы могут длиться 15 и более минут, отягощаться удушьем

и купироваться только применением наркотических анальгетиков. Нестабильная стенокардия невозможна без коронарных болей. Кроме того происходят изменения в электрокардиографии, которых раньше не было. В совокупности, все эти признаки демонстрируют прогрессирование коронарной недостаточности [16].

Таким образом, главным диагностическим критерием нестабильной стенокардии являются изменения характера болевого синдрома, его прогрессирующее течение.

В свою очередь при диагностике нестабильной стенокардии важную роль играет ЭКГ. Критерием в постановке диагноза ИС является присутствие на электрокардиографии признаков ишемии миокарда, которые выявляются в случае приступа боли и сохраняются в периоды между приступами. Происходит депрессия сегмента ST или порой наоборот, его подъем выше изоэлектрической линии, возникают высокие зубцы T в грудных отведениях, их инверсии или сочетание указанных изменений. Неустойчивость признаков ишемии миокарда проявляется их исчезновением, которое может быть в скором времени после прекращения приступа боли или же в течении 2-3 дней [1, 30].

Если провести суточное наблюдение результатов электрокардиографии, то можно зафиксировать эпизоды переходящей ишемии, которая может сопровождаться болью, или протекать без боли, определить число эпизодов, их распределение на протяжении суток, вектор смещения сегмента ST, величину смещения сегмента ST, длительность каждого эпизода ишемии, определить сбои в ритме сердца [27].

При нестабильной стенокардии происходят изменения лабораторных показателей [7]. В периферической крови у пациентов с нестабильной стенокардией иногда регистрируется лейкоцитоз не более 10000 в 1 мм³.

При ИС активность кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-МВ, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы) остается в пределах нормы или достигает не

более 50% от верхней границы нормы. Маркёром повреждения миокарда у больных с НС является тропонин Т. Увеличение его уровня может быть продолжительным или краткосрочным. Тропонин Т в большей степени выявляется у больных, перенесших последний приступ в покое в течение ближайших 48 часов, или у больных, для которых характерны изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, особенно преходящих изменений сегмента ST. Увеличение концентрации тропонина Т по прогностической значимости у больных нестабильной стенокардией равнозначно регистрации изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ. Если изменений ЭКГ нет или когда желудочковый комплекс изменен исходно, то увеличение концентрации данного маркёра повреждения миокарда свидетельствует о неблагоприятном исходе [17, 31].

ЭКГ, применяющаяся для диагностики нестабильной стенокардии, часто выявляет нарушение подвижности тех участков миокарда, которые подверглись ишемии со снижением сегментарной сократимости, важно отметить, что существует прямая связь между степенью этих изменений и тяжестью клинических проявлений НС, т.е. чем больше произошло изменений, тем тяжелее клинические проявления заболевания. По мере стабилизации течения ишемической болезни сердца, уменьшается выраженность нарушения сократимости миокарда, или же эти нарушения вовсе исчезают [16, 31, 32].

С помощью коронарной ангиографии можно определить локализацию, степень и распространенность атеросклеротического поражения коронарного русла, документировать спазм, тромбоз венечных артерий, выявить нарушение функции левого желудочка [16].

Лечение больных НС основано на медикаментозном лечении, т.е. с применением лекарственных средств, и на немедикаментозном лечении, частично или полностью исключая факторы риска развития нестабильной стенокардии [1, 6, 33].

Антитромбоцитарные средства являются ключевыми в профилактике и лечении ИБС. Но стоит отметить, что при тяжёлых формах ишемической

болезни сердца высок риск безуспешного медикаментозного лечения и очень высок риск развития тяжёлой сердечной недостаточности или даже риск летального исхода после инфаркта миокарда. В связи с этим, идёт активное совершенствование разнообразных хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации сердечной мышцы [16, 34, 35].

Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, ангиопластика, стентирование коронарных артерий, миниинвазивная реваскуляризация миокарда – все эти методы в настоящее время являются основными операциями, относящимися к прямой реваскуляризации миокарда. Что касается лечения нестабильной стенокардии, то одним из главных методов является операция шунтирования коронарных артерий, которая надёжно повышает качество жизни и увеличивает продолжительность жизни [6, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

В настоящее время идёт активное исследование роли стволовых клеток в лечении ИМ. В лечении используют взрослые стволовые клетки костного мозга [9].

1.3 Общая характеристика цитокинов

Цитокины являются самой большой группой гуморальных факторов системы иммунитета. Кроме того, они особенно ценны и универсальны в функциональном отношении. Цитокины имеют большое значение для работы, как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Цитокины обладают разнообразными функциями. Также цитокины, кроме участия в системе иммунитета, могут участвовать в кроветворных процессах, процессах тканевого гомеостаза, межсистемной сигнальной передаче [43].

Строение цитокинов, так же как и функции, разнообразное. Кроме того, цитокины могут продуцироваться различными клетками. В связи с этим данная группа достаточно многочисленна. В общем и целом, цитокины

идентифицируют как белковые или полипептидные факторы, которые не специфичны применительно к антигенам, синтезируются в большинстве своем активированными клетками кроветворной системы и иммунной, и опосредуют взаимосвязь между клетками в процессах кроветворения, воспаления, иммунных процессах и межсистемных взаимодействиях [44, 45].

Классификация цитокинов достаточно различна и основывается на разных принципах [43].

По механизму биологического действия выделяют следующие цитокины [43]:

1. Цитокины, координирующие реакции воспаления:
 - провоспалительные (интерлейкины-1, -2, -6, -8, интерферон- γ , ФНО- α и другие);
 - противовоспалительные (интерлейкины-4, -10, и другие).
2. Цитокины, которые регулируют клеточный иммунитет (интерлейкин-1 (ИЛ-1 или IL-1), ИЛ-12 (IL-12), ИФН-гамма (IFN-гамма), ТРФ-бета и другие).
3. Цитокины, которые регулируют гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН-гамма, ТРФ-бета и другие).

Ещё одна классификация цитокинов основывается на характер их действия. И здесь выделяют следующие [46]:

1. Интерлейкины (ИЛ-1-ИЛ-35) – регуляторные молекулы иммунной системы, которые создают условия для внутриклеточных взаимодействий и взаимосвязи иммунной системы с другими системами организма.
2. Факторы некроза опухоли – цитокины, обладающие цитотоксическим и иммунорегуляторным действием (ФНО- α и лимфотоксины (ЛТ)).
3. Интерфероны – цитокины с противовирусным и выраженным иммунорегуляторным действием. По литературным данным принято выделять интерфероны I типа (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- δ , ИФН- κ , ИФН- ω , ИФН- τ), интерфероны II типа (ИФН- γ) и интерфероноподобные цитокины.

4. Факторы роста гемопоэтических клеток – факторы роста стволовых клеток (ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11, эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), участвующие в регуляции гемопоэза.

5. Хемокины (СС, СХС (ИЛ8), СХЗС) – цитокины, регулирующие хемотаксис различных клеток.

6. Факторы роста – белковые молекулы, которые принимают участие в регуляции роста, дифференцировке и функциональных свойствах различных тканей (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса и трансформирующий фактор роста (ТРФ)).

Как уже упоминалось выше, у цитокинов отсутствует антигенная специфичность, они могут вырабатываться различными клетками организма, как правило, в ответ на активирующий стимул. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через высокоспецифичные мембранные рецепторы. Цитокины формируют цитокиновую сеть. Одни цитокины могут индуцировать синтез других (каскад). В сети цитокины могут действовать согласованно (синергизм) [46, 47].

1.4 Общая характеристика фермента креатинкиназы

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа, КК, КФК, СК) (КФ 2.7.3.2) – ключевой фермент, который участвует в обратимой реакции перефосфорилирования, т.е. передаче фосфатной группы от креатинфосфата для образования АТФ и, наоборот, от АТФ для образования креатинфосфата (рисунок 1) [48].

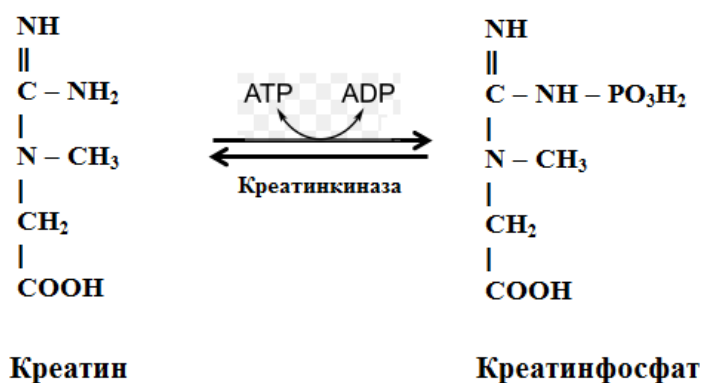


Рисунок 1 – Обратимая реакция перефосфорилирования

Данная реакция перефосфорилирования необходима для энергетического обеспечения мышечных сокращений. Выделяют креатинфосфокиназу, содержащуюся в митохондриях и цитоплазме клеток.

Молекула креатинкиназы включает две составные части, представленные одной из двух субъединиц: М (с английского muscle – мышца) и В (с английского brain – мозг). То есть креатинфосфокиназа в организме человека существует в виде трёх изомеров: ММ, МВ и ВВ. ММ-изомер содержится в скелетной мускулатуре и миокарде, МВ – в основном в миокарде, ВВ – в тканях головного мозга, в небольшом количестве в любых клетках организма [48, 49].

Содержание креатинкиназы в крови здорового человека невелико и представлено в основном в виде изомера ММ. Активность фермента зависит от различных факторов, в частности от возраста, пола, расы, мышечной массы и физической активности [48].

Так как креатинкиназа содержится в определённых клетках, её поступление в кровоток в больших количествах свидетельствует о повреждении клеток, в которых она локализована. Важно отметить, что при повышении содержания определенных изомеров можно говорить о повреждении тех или иных тканей. Так, при увеличении активности ММ-фракции происходит повреждение мышц и в меньшей степени поражение

сердца, МВ-фракции – повреждение миокарда, ВВ-фракции – онкологические заболевания. Обычно делают анализы на общую креатинкиназу и ее сердечной изоформы – МВ-изоформы [48, 49].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение креатинфосфокиназы в крови может свидетельствовать об опухолевом процессе, поражении сердца или мышц, которое, в свою очередь, может развиваться как при первичном повреждении данных органов (при ишемии, воспалении, травмах, дистрофических процессах), так и вследствие их поражения при других состояниях (отравления, метаболические нарушения, интоксикации).

Сердечный изофермент креатинкиназы (СК-МВ) присутствует в относительно высоких концентрациях в миокарде и является маркером повреждения клеток миокарда. Фракция СК-МВ может быть полезна для прогнозирования ишемической болезни сердца. Любое повреждение сердечной мышцы, включая травму, операцию, воспаление, ишемию и т.д., может вызывать увеличение уровня креатинкиназы и его сердечного изофермента [49, 50, 51]. Это связано с тем, что в норме креатинкиназа находится внутри клетки, а при повреждении выходит в кровоток.

По данным ряда исследователей при нестабильной стенокардии, которая далее перерастает в инфаркт миокарда, а не имеет стабильное течение наблюдается увеличение как общей КФК, так КФК-МВ. С недавнего времени научное сообщество использует креатинкиназу-МВ в качестве маркера ишемической болезни сердца [48, 49, 50, 52]. Правильная работа системы креатинкиназы необходима для оптимального восстановления после ишемии [51, 52, 53, 54].

1.5 Общая характеристика системы гемостаза

Система гемостаза – это биологическая система в организме, функция которой заключается в сохранении жидкого состояния крови, остановке

кровотечений при повреждениях стенок сосудов и растворении тромбов, выполнивших свою функцию. Различают три основных механизма остановки кровотечения при повреждении сосудов, которые в зависимости от условий могут функционировать одновременно, с преобладанием одного из механизмов [55]:

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, обусловленный спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов. На обнажившихся в результате повреждения стенки сосуда коллагеновых молекулах происходит адгезия (прилипание), активация и агрегация (склеивание между собой) тромбоцитов. При этом образуется так называемый «белый тромб», то есть тромб с преобладанием тромбоцитов.

2. Коагуляционный гемостаз (свертывание крови) запускается тканевым фактором из окружающих повреждённый сосуд тканей, и регулируется многочисленными факторами свертывания крови. Он обеспечивает плотную закупорку повреждённого участка сосуда фибриновым сгустком – это так называемый «красный тромб», так как образовавшаяся фибриновая сетка включает в себя клетки крови эритроциты.

3. Фибринолиз – растворение тромба после репарации повреждённой стенки сосуда [55, 56].

Рассмотрим каждый механизм гемостаза (свертывание крови) подробнее.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз – сводится к образованию тромбоцитарной пробки (или тромба). Условно он разделяется на 3 стадии. Первая – временный (первичный и вторичный) спазм сосудов – сразу же через доли секунды после травмы наблюдается первичный спазм кровеносных сосудов, благодаря чему кровотечение в первый момент может и не возникнуть или носит ограниченный характер. Это обусловлено выбросом в кровь в ответ на болевое раздражение адреналина и норадреналина и длится он около 10-15 с. В дальнейшем наступает вторичный спазм сосудов, обусловленный активацией тромбоцитов и отдачей в кровь из них

сосудоактивных веществ – серотонина, адреналина, тромбоксанов. Вторая – образование тромбоцитарной пробки, что происходит за счет адгезии (прикрепления к чужеродной поверхности) и агрегации (склеивания тромбоцитов между собой). Адгезия наступает сразу же после травмы к коллагену и другим адгезивным белкам субэндотелия. Это происходит с помощью гликопротеидов, через которые тромбоциты прилипают к коллагеновым волокнам. Из адгезирующих тромбоцитов, а также из поврежденного эндотелия, высвобождается АДФ которая является одним из ведущих факторов агрегации тромбоцитов. Под влиянием АДФ тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты. Усилению этой реакции способствуют: фактор активации тромбоцитов (ФАТ), тромбин, адреналин. Но на этом этапе агрегация носит обратимый характер и может наступить дезагрегация. Для завершения образования тромбоцитарной пробки нужны еще ряд дополнительных механизмов (они в основном связаны с самими тромбоцитами). Когда поступает сигнал внутрь кровяных пластинок, в них увеличивается содержание кальция и наступает активация фосфолипазы А₂. Последняя приводит к освобождению из мембран тромбоцитов арахидоновой кислоты, которая далее превращается в очень активные простагландины и тромбоксаны. Они, выделяясь из тромбоцитов, делают агрегацию необратимой. В результате и образуется тромбоцитарная пробка или тромб. Но в первый момент она способна пропускать кровь, так как неплотная. После освобождения из тромбоцитов, во время их агрегации, актомиозина (тромбостенина) тромбоцитарная пробка сокращается или уплотняется. Это и есть третья стадия сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – ретракция тромбоцитарного тромба [56, 57].

В условиях нормы остановка кровотечения из мелких сосудов занимает от 2-х до 4-х минут. Этот показатель в клинике именуется как время кровотечения.

Чрезвычайно важную роль в регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют производные арахидоновой кислоты – простаглицлин и

тромбоксан A_2 . Простациклин образуется эндотелиальными клетками под влиянием фермента простациклинсинтетазы. В физиологических условиях простациклин преобладает над тромбоксаном – мощным агрегирующим агентом тромбоцитов. При повреждении эндотелия в месте травмы образование простациклина нарушается и начинает преобладать действие тромбоксана, и создаются благоприятные условия для агрегации тромбоцитов. Некоторые витамины (А, С, Е) и продукты питания (лук, чеснок) являются ингибиторами агрегации тромбоцитов [55, 57].

Механизмы активации белков свертывания крови условно подразделяют на внутренний (кровенной) и внешний (тканевый). Инициирование фибринообразования без участия фактора III - тканевого тромбопластина, например, на участке незначительного повреждения сосудистого эндотелия, происходит по внутреннему механизму. А активация свертывания при значительном повреждении стенки сосуда происходит по внешнему механизму. Оба механизма – и внешний, и внутренний, замыкаются, сходятся на активации фактора X (рисунок 2) [57].

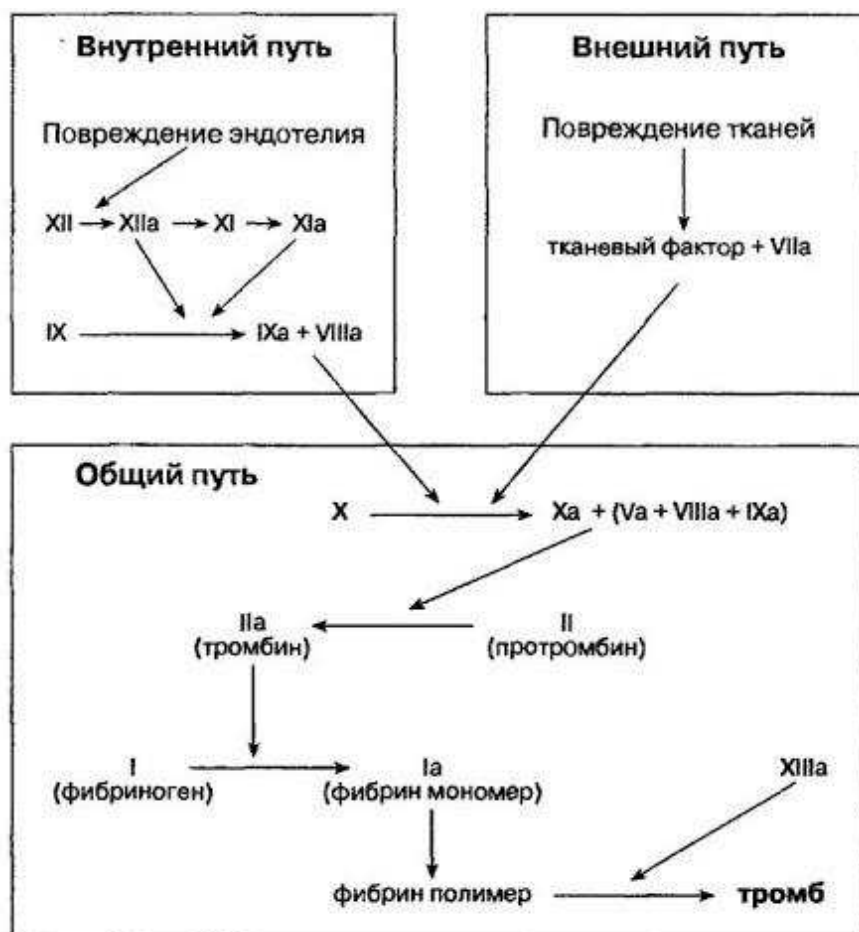


Рисунок 2 – Коагуляционный каскад свёртывания крови

Внутренний механизм активации. Функционирование внутреннего, или кровяного, механизма активации свертывания крови начинается с активации фактора XII (Хагемана). Он может активироваться под влиянием отрицательно заряженной поверхности коллагенов субэндотелия и поверхности активированных тромбоцитов. Спонтанно активированный фактор XII воздействует на прекалликреин посредством реакции ограниченного протеолиза. Калликреин воздействует на фактор Фитцджеральда (кининоген). В результате кининоген превращается в кинин. Кинин в свою очередь активирует фактор XI. При этом активированные молекулы фактора XI способны в дальнейшем осуществлять активацию других неактивных молекул этого же фактора. Кроме того, активация фактора XI может происходить и при непосредственном влиянии на него активного фактора XII [56, 57].

В свою очередь, активная форма фактора XI, в присутствии ионов Ca^{2+} , осуществляет активацию фактора IX. Активированный фактор IX образует комплекс с фактором VIII и в присутствии ионов Ca^{2+} и фактора 3 тромбоцитов активирует фактор X.

Внешний механизм активации. Начинается с попадания в кровь тканевого фактора (фактор III) при травматических повреждениях сосуда и прилегающих к нему тканей. Тканевой фактор обладает высоким сродством к циркулирующему в крови фактору VII. В присутствии ионов Ca^{2+} тканевой фактор образует комплекс с фактором VII, в результате чего фактор VII активируется [56, 57, 58].

Активный фактор VII воздействует на фактор X и превращает его в активную форму. В этом месте внешний и внутренний пути активации свертывания крови объединяются, и далее идет единый процесс. Активная форма фактора X совместно с фактором V и тромбоцитарным фактором 3 и в присутствии ионов Ca^{2+} образуют комплекс, обладающий способностью активировать фактор II, т.е. превращать протромбин в тромбин.

Далее тромбин действует на фибриноген, в результате чего последний превращается в фибрин, кровь в месте повреждения сосуда вследствие образования фибрина загустевает, в сгусток попадают тромбоциты и многочисленные эритроциты, после чего сгусток уплотняется и прочно закупоривает дефект в стенке сосуда [57, 58].

К компонентам коагуляционного гемостаза относятся следующие показатели: протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген (ФГ), тромбиновое время (ТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер, активированное время рекальцификации (АВР) и антитромбин III (АТIII) [55].

В фибриновую сеть вовлекаются форменные элементы крови, в результате чего формируется кровяной сгусток [57, 59].

Тромб в дальнейшем подвергается двум процессам:

1) ретракции (сокращению). Первоначально сгусток еще относительно рыхлый и он подвергается ретракции, которая обеспечивается белком тромбостенином (F-6 тромбоцитов). Сгусток уплотняется, становится более компактным и стягивает края раны;

2) фибринолизу (растворению) [57, 60].

Время свертывания крови 5-7 мин (по Ли-Уайту). Ускорение процесса свертывания крови называется гиперкоагуляцией, замедление этого процесса – гипокоагуляцией.

Поддержание жидкого состояния крови, главным образом, обеспечивается естественными антикоагулянтами и фибринолизом (растворением сгустков) [57, 61].

Термином «фибринолиз» обозначается процесс растворения кровяного сгустка. Считается, что в крови постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, который подвергается растворению – фибринолизу [62, 63].

Главная функция фибринолиза – восстановление просвета (реканализация) кровеносного сосуда, закупоренного тромбом.

В процессе коагуляции фибринолиз предотвращает нарушение микроциркуляции в регионах организма вне зоны повреждения, после остановки кровотечения обеспечивает реканализацию тромба и восстановление кровоснабжения в дистальных по отношению места образования тромба тканях. Процесс разрушения (лизиса) тромба связан с расщеплением фибрина и фибриногена системой ферментов, активными компонентами которых является плазмин. Плазмин гидролизует фибрин, фибриноген, факторы V, VII, XII, протромбин [57, 63].

Фибринолиз начинается сразу же и одновременно с ретракцией сгустка и протекает в 2 фазы:

I фаза – превращение плазменного неактивного (профермента) плазминогена в активную его форму – плазмин.

II фаза – расщепление фибрина (тромба) до пептидов и аминокислот под влиянием протеолитического действия плазмина.

I фаза. Превращение пламиногена (профибринолизина) в плазмин (фибринолизин). Плазмин в крови находится в неактивном состоянии в виде пламиногена и активируется тканевыми и кровяными активаторами [57].

Тканевые активаторы пламиногена синтезируются эндотелием сосудов. Они способны непосредственно превращать пламиноген в плазмин (внешний механизм). Наибольшее значение среди них имеют тканевой активатор пламиногена (ТАП) и урокиназа, которая вырабатывается в почке юкстагломерулярным аппаратом.

Действие кровяных активаторов проявляется только в присутствии так называемых проактиваторов – профибринокиназ (внутренний механизм). Важнейшими из них являются лизокиназы, высвобождающиеся из клеток крови [63, 64].

Внутренний путь активации делят на Хагеман-зависимый и Хагеман-независимый. Хагеман-зависимый осуществляется фактором XIIa, высокомолекулярным кининогеном (ВМК) и калликреином. Хагеман-независимый протекает по механизму срочных реакций и осуществляется протеиназами плазмы [57, 64].

В крови кроме того находятся и другие активаторы фибринолиза: трипсин, кислая и щелочная фосфатаза, калликреин-кининовая система и комплемент C_1 .

В практике для стимуляции фибринолиза применяют стрептокиназу (экзогенную лизокиназу), вырабатываемую гемолитическим стрептококком [64].

II фаза.

Под влиянием плазмина наступает расщепление фибрина до полипептидов (высокомолекулярные фрагменты X и Y, низкомолекулярные D и E) и аминокислот. Эти фрагменты, получившие название продукты

деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), обладают выраженным антикоагулянтным действием. Они не только ингибируют тромбин, но и тормозят процесс образования протромбиназы, подавляют процесс полимеризации фибрина, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Фрагменты D и E усиливают действие на сосудистую стенку брадикинина, ангиотензина и гистамина, что способствует дополнительному выбросу из эндотелия сосудов активаторов фибринолиза следовательно, ускоряется фибринолиз [57, 59].

Помимо ферментативного, существует неферментативный фибринолиз. Он обусловлен фибринолитическим эффектом комплексных соединений гепарина с некоторыми гормонами, биогенными аминами и тромбогенными белками крови. Неферментативным фибринолизом осуществляется процесс расщепления нестабилизированного фибрина (фибрин S), в результате чего он из фибриллярной формы превращается в глобулярную, и тем самым происходит очищение сосудистого русла от промежуточных продуктов образования фибрина [57].

В плазме есть ингибиторы фибринолиза: α_2 -антиплазмин, C_1 и α_1 -протеазные ингибиторы, α_2 -макроглобулин.

В практике в качестве тормозящего фибринолиз препарата используют ингибитор эpsilon-аминокапроновую кислоту [57].

2 Материалы и методы

2.1 Объект исследования

Объектом исследования явились 145 больных нестабильной стенокардией и 137 больных острым инфарктом миокарда. Их средний возраст составлял $55,91 \pm 31,51$ лет (минимальный возраст больных – 31 год, максимальный возраст – 94 года). Отбор больных производился методом случайной выборки по мере поступления в кардиологическое отделение Красноярской межрайонной клинической больницы №20 имени И. С. Берзона с сентября 2018 г. При поступлении врачами-кардиологами приемного отделения по сочетанию диагностических признаков у больных верифицировалась ишемическая болезнь сердца различного вида.

Больные нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда поступали в кардиологическое отделение Красноярской межрайонной клинической больницы №20 имени И. С. Берзона (главный врач, Фокин Владимир Алексеевич). В лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера (зав. лабораторией, д.м.н., Смирнова О.В.) и в экспресс-лаборатории Красноярской межрайонной клинической больницы №20 имени И. С. Берзона (зав. лабораторией, врач КДЛ, Резвицкая Г. Г.) проводились лабораторные исследования. Контрольная группа, состоящая из 155 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных была отобрана при профилактических осмотрах в ЛПУ города Красноярска. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией.

Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

Перечень критериев включения или не включения пациентов в исследования

Критерии включения:

- Лица возраста 30-95 лет, больные нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда.
- Лица, добровольно согласившиеся участвовать в научном исследовании.

Критерии не включения:

- Лица с ВИЧ-инфекцией.
- Лица с туберкулёзом.
- Лица, имеющие наркотическую зависимость.
- Лица, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА)

Метод определения уровня цитокинов основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к исследуемым цитокинам, а именно к TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10, которые сорбированы на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

ИФА проводится в несколько этапов.

На первом этапе образцы сыворотки крови, а также контроль для построения калибровочного графика (100 мкл) инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Содержащиеся TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10 в исследуемом образце, связываются с моноклональными антителами на твердой фазе. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой.

Второй этап – образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата №1 (антитела к TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10 человека с биотином). Далее биотин, находящийся в составе конъюгата №1

взаимодействует при инкубации со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена (конъюгат №2). В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич». Во время инкубации с субстратом пероксидазы хрена – тетраметилбензидином (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках в голубой цвет.

На третьем этапе реакцию останавливают добавлением стоп-реагента (серная кислота). При этом окрас растворов в лунках меняется с голубого на жёлтый. Интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству содержащихся в образце TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10.

Четвертый этап включает определение концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10 в исследуемых образцах с помощью спектрофотометрирования при длине волны 450 нм. Расчет концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-4 и IL-10 осуществляют по калибровочному графику в координатах: ось абсцисс – концентрация цитокинов (пг/мл); ось ординат – значение оптической плотности образца [26].

2.3 Определение креатинкиназы и креатинкиназы-МВ

Перед определением креатинкиназы и креатинкиназы-МВ образец крови необходимо подвергнуть центрифугированию в течение 5 минут при 1500 об/мин для разделения плазмы (сыворотки) и эритроцитов.

Кинетическое спектрофотометрическое определение активности СК и СК-МВ основано на регистрации возрастания оптической плотности анализируемой пробы при длине волны 340 нм. Скорость увеличения оптической плотности пробы при длине волны 340 нм прямо пропорциональна активности СК и СК-МВ в ней.

2.4 Определение показателей гемостаза

Перед проведением ССК-скрининга (коагуломерии) образец крови необходимо подвергнуть центрифугированию в течение 15 минут при 3000 об/мин для разделения плазмы (сыворотки) и эритроцитов.

Показатели системы свертывания крови определялись на анализаторе показателей гемостаза АПГ4-02-П.

Протромбиновое время. Определение протромбинового времени – это высокочувствительный скрининговый тест, который выявляет нарушения факторов внешнего пути свертывания крови (ф. II, V, VII и X). При добавлении к цитратной плазме избытка тканевого тромбопластина и ионов кальция время образования сгустка фибрина зависит только от активности факторов внешнего и общего пути коагуляции: I, II, V, VII, X. Определяется время от момента добавления к исследуемой плазме ренапластина до момента образования сгустка фибрина. Значения ПТВ представляют в секундах с указанием контрольных значений, полученных при исследовании контрольной нормальной плазмы.

Протромбиновый индекс. Для определения протромбинового индекса используется формула:

$$\text{ПИ} = \frac{\text{ПТВк}}{\text{ПТВп}} * 100$$

где: ПИ – протромбиновый индекс, %;

ПТВк – протромбиновое время контрольной нормальной плазмы, сек;

ПТВп – протромбиновое время исследуемой плазмы пациента, сек.

Фибриноген. Определение содержания фибриногена основано на измерении времени свертывания разведенной в 10 раз плазмы избытком тромбина. В этой системе время образования сгустка фибрина зависит только от концентрации в плазме фибриногена, определяемой по калибровочному

графику разведений плазмы-калибратора с известным содержанием фибриногена.

Подсчёт количества тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) в образце крови производится на автоматическом гематологическом анализаторе.

2.5 Статистический метод обработки данных

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентили (C_{25} - C_{75}). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным $p < 0,01$.

Также использовался корреляционный анализ для выявления основных факторов цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной изоформы, гемостаза в прогрессировании нестабильной стенокардии. При этом $r > 0,75$ оценивалась как сильная корреляционная взаимосвязь, $0,25 < r < 0,75$, как средняя корреляционная взаимосвязь и $r < 0,25$ – слабая.

3 Результаты и обсуждения исследования

Из текста выпускной квалификационной работы изъяты, с 37 по 59 страницу, результаты интеллектуальной деятельности, которые имеют потенциальную коммерческую научную ценность в силу неизвестности их третьим лицам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных нестабильной стенокардией активность общей креатинкиназы уменьшается относительно группы больных острым инфарктом миокарда. Одновременно с этим у больных НС наблюдается увеличение активности сердечной креатинфосфокиназы по сравнению с контрольной группой и снижение по сравнению с больными острым инфарктом миокарда. Полученные результаты показывают высокую чувствительность фермента креатинфосфокиназы-МВ на повреждение кардиомиоцитов.

У больных нестабильной стенокардией протромбиновое время уменьшается по сравнению с больными ОИМ, следовательно, происходит увеличение протромбинового индекса относительно больных острым инфарктом миокарда. Такая тенденция – увеличение ПТВ и сокращение ПТИ – свидетельствует о повреждении сердечных клеток и степени нарастания некроза миокарда.

Цитокиновое звено иммунитета претерпевает различные изменения.

У больных нестабильной стенокардией ФНО-альфа значимо снижен относительно группы больных с острым инфарктом миокарда. У больных же ОИМ фактор некроза опухоли альфа значительно выше относительно группы контроля.

У больных НС происходит значительное увеличение IL-1 β по сравнению с контрольной группой. Концентрация интерлейкина-1 β у больных нестабильной стенокардией снижена относительно группы больных ОИМ. У больных острым инфарктом миокарда показатель IL-1 β увеличен в сравнении с группой контроля.

У больных нестабильной стенокардией уровень интерлейкина-6 увеличен в сравнении с относительно здоровыми добровольцами и снижен

относительно больных ОИМ. У больных острым инфарктом миокарда показатель ИЛ-6 выше, чем у группы контроля.

У больных НС интерлейкин-4 увеличивается по сравнению с контрольной группой и относительно группы с острым инфарктом миокарда. У группы больных ОИМ наблюдается снижение интерлейкина-4 по сравнению с группой контроля.

У больных нестабильной стенокардией концентрация интерлейкина-10 в сравнении и с контрольной группой, и с группой больных острым инфарктом миокарда статистически значимо увеличена. У больных ОИМ показатель ИЛ-10 снижается по отношению к группе контроля.

Исходя из полученных результатов, мы видим, что у больных нестабильной стенокардией наблюдается увеличение и провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, что свидетельствует о сочетанном Th1- и Th2-механизмах активации иммунитета. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что при увеличении про- и противовоспалительных цитокинов нестабильная стенокардия может не переходить в инфаркт миокарда, т.к. увеличение противовоспалительных цитокинов ограничивает развитие некроза сердечной ткани. В случае больных острым инфарктом миокарда наблюдается увеличение провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о развитии процесса некроза.

Выявлены наиболее значимые показатели в прогрессировании нестабильной стенокардии. К таковым относятся ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, КФК-МВ и ПТВ.

Таким образом, данные, полученные в результате исследования, доказывают те изменения, которые происходят с кардиомиоцитами и самим миокардом. Мы наблюдаем очевидные изменения у больных нестабильной стенокардией, которые показывают возможность перехода в острый инфаркт миокарда, связанный с серьезностью и необратимостью процесса разрушения сердечных клеток и возникновения некроза сердечной ткани. Однако при

незначительных сдвигах изучаемых показателей нестабильная стенокардия может иметь более благоприятное течение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТШ – антитромбин Ш
- CD4+, CD8+, CD23, CD25, CD122, CD132 – cluster of differentiation, cluster designation, кластеры дифференцировки лейкоцитов
- CNTF – цилиарный нейротрофический фактор
- gp80 – специфическая цепь рецептора ИЛ-6
- IFN- γ , ИФН- γ – интерферон γ
- IgE – иммуноглобулин E
- IgG – иммуноглобулин G
- ИЛ-10, ИЛ-10 – интерлейкин 10
- ИЛ-1-ИЛ35, ИЛ-1-ИЛ-35 – интерлейкины 1-35
- ИЛ-1 α , ИЛ-1 α – интерлейкин 1 α
- ИЛ-1 β , ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β
- ИЛ-4, ИЛ-4 – интерлейкин 4
- ИЛ-6, ИЛ-6 – интерлейкин 6
- Jak1 – янус-киназа 1
- Jak2 – янус-киназа 2
- LIF – лейкопения-ингибирующий фактор
- MHC-I – главный комплекс гистосовместимости I класса
- MHC-II – главный комплекс гистосовместимости II класса
- NKT-клетки – natural killer T-cell, натуральные киллеры T-клетки
- NK-клетки – natural killer cells, естественные киллеры, натуральные киллеры
- OSM – онкостатин M
- STAT1 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1
- STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3
- STAT5 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5

Th1 – Т-хелперы первого типа
Th2 – Т-хелперы второго типа
TLR – толл-подобные рецепторы
TNF- α , ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ABP – активированное время рекальцификации
АДФ – аденозиндифосфат
АКТГ – адренкортикотропный гормон
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АПК – антигенпрезентирующие клетки
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВКНЦ АМН СССР – Всесоюзный кардиологический научный центр
Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик
ВМК – высокомолекулярный кининоген
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого
свертывания
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИФА – иммуноферментный анализ
КДЛ – клиничко-диагностическая лаборатория
КК, КФК, СК – креатинкиназа, креатинфосфокиназа
КФК-МВ, КК-МВ, СК-МВ – сердечный изофермент креатинкиназы,
креатинкиназа-МВ, креатинфосфокиназа-МВ
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
НС – нестабильная стенокардия
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ПДФ – продукты деградации фибриногена/фибрина

ПСК – постинфарктная стенокардия
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССК – система свёртывания крови
СТ-1 – кардиотропин-1
ТАП – тканевой активатор плазминогена
ТВ – тромбиновое время
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФГ – фибриноген
ЭКГ – электрокардиография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Султонов, Ф. П. Семиотика и этиология ишемической болезни сердца / Ф. П. Султонов // Молодой исследователь: от идеи к проекту: материалы I студенческой научно-практической конференции. – 2017. – С. 22-23.
2. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 13(4). – С. 21-28.
3. Гайрабекова, Ф. Р. Динамика фракций МВ-креатинфосфокиназы и тропонина Т в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий / Ф. Р. Гайрабекова, М. А. Чичкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С.17.
4. Рубаненко, О. А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 140, №1. – С. 18-22.
5. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5. – С. 6-11.
6. Сохавон, М. Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов / М. Р. Сохавон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – С. 361.
7. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 10 (6). – С. 5-10.

8. Неврычева, Е. В. Ишемическая болезнь сердца: классификация, патогенез, клиника, диагностика (Клиническая лекция) / Е. В. Неврычева // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2015. – №2 (64). – С. 54-59.
9. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2017. – № 135. – P. 146-203.
10. Тетельбаум, А. Г. Клинические типы и формы стенокардии и начала инфаркта миокарда / А. Г. Тетельбаум. – Москва : Медгиз, 2016. – 202 с.
11. Goto, S. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis / S. Goto [et al.] // *Am Heart J*. – 2018. – № 156(5). – P. 855-863.
12. Чукаева, И. И. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда / И. И. Чукаева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 4 (84). – С. 5-9.
13. Folsom, A. R. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. R. Folsom // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 21(4). – P. 611-617.
14. Lloyd-Jones, D. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 119, № 3. – P. 21-181.
15. Roger, V. L. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2018. – № 125(1). – P. 212-220.
16. Чернов, С. А. Нестабильная стенокардия (этиология, патогенез, клиника) (Обзор литературы) / С. А. Чернов, А. П. Чернов // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – №4. – С. 98-110.
17. Чернов, С. А. Нестабильная стенокардия: особенности патогенеза и лечения / С. А. Чернов // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – №1(33). – С. 6-10.

18. Lip, G. Thrombogenesis and fibrinolysis in acute coronary syndromes / G. Lip, A. D. Blann // Journal of the American College of Cardiology – 2016. – № 36 (7). P. 2044-2046.
19. Marchant, D. J. Inflammation in myocardial diseases / D. J. Marchant [et al.] // Circulation Research. – 2017. – № 110. – P. 126-144.
20. Ageno, W. Cardiovascular risk factor and venous thromboembolism: A meta-analysis / W. Ageno [et al.] // Circulation. – 2018. – № 117. – P. 93-102.
21. O'Neal, W. T. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly / W. T. O'Neal [et al.] // Clin Cardiol. – 2016. – № 37(12). – P.750-755.
22. Soliman, E. Z. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction / E. Z. Soliman [et al.] // JAMA Intern Med. – 2016. – № 174(1). – P. 107-114.
23. Черная, М. А. Кардиоспецифические биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Общая характеристика биомаркеров / М. А. Черная [и др.] // Сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – № 3. – С. 26-33.
24. Soliman, E. Z. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction / E. Z. Soliman [et al.] // JAMA Intern Med. – 2016. – № 174(1). – P. 107-114.
25. Frangogiannis, N. G. The inflammatory response in myocardial infarction / N. G. Frangogiannis, C. W. Smith, M. L. Entman // Cardiovascular Research. – 2016. – № 53. – P. 31-47.
26. Люткевич, О. П. Нестабильная прогрессирующая стенокардия / О. П. Люткевич, М. А. Лис // Журнал ГрГМУ. – 2010. – №1. – С.25-28.
27. Soliman, E. Z. Atrial fibrillation and risk of ST-segment elevation versus non-ST segment elevation myocardial infarction: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / E. Z. Soloman [et al.] // Circulation. – 2016. – № 131 (21). – P. 1843-1850.
28. Stettler, C. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis / C. Stettler [et al.] // Lancet. – 2017. – № 370. – P. 937-948.
29. Wannamethee, S. G. Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with risk of myocardial infarction and coronary death,

but not angina pectoris, in older men / S. G. Wannamethee [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2018. – № 7(10). – P. 1605-1611.

30. Moe, K. T. Current trends in diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome / K. T. Moe, P. Wong // *Ann Acad Med Singap.* – 2016. – № 39. – P. 210-215.

31. Крыжановский, В. А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда / В. А. Крыжановский // Киев : Феникс, 2016. – 451 с.

32. Bickel, C. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / C. Bickel [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2016. – № 89 (8). – P. 901-908.

33. Liang, Y. CardioDetected rapid test for the diagnosis of early acute myocardial infarction / Y. Liang [et al.] // *J Immunoas Immunochem.* – 2016. – № 32 (4). – P. 342-352.

34. Park, D. W. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation / D. W. Park [et al.] // *Heart.* – 2017. – № 93. – P. 1087-1092.

35. Bickel, C. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / C. Bickel [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2016. – № 89 (8). – P. 901-908.

36. Kostakou, P. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolaemia / P. Kostakou [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2016. – № 103(1). – P. 26-32.

37. Khodayari, S. Inflammatory microenvironment of acute myocardial infarction prevents regeneration of heart with stem cells therapy / S. Khodayari [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry.* – 2019. – № 18. – P. 887-909.

38. Bhatt, D. L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor in outpatient with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 295(2), № 7. – P. 180-189.

39. Karu, I. Growth factors serum levels in coronary artery disease patients scheduled for bypass surgery: perioperative dynamics and comparisons with healthy volunteers / I. Karu [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – № 3. – P. 985404.
40. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016) / J. Perk [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – № 33. – P. 1635-1701.
41. Ridker, P. M. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2018. – № 359. – P. 2195-2207.
42. Irawan, C. Hemostatic status of pre and post intracoronary injection of peripheral blood stem cells in patients with recent myocardial infarction / C. Irawan [et al.] // *Acta medica Indonesiana.* – 2014. – №46 (1). – P. 10-17.
43. Цитокины – классификация, роль в организме, лечение [Электронный ресурс] : Здоровый образ жизни, альтернативная медицина. – Режим доступа : <https://www.tiensmed.ru/news/citokiny-ab1.html>.
44. Stow, J. L. Cytokine secretion in macrophages and other cells: pathways and mediators / J.L. Stow [et al.] // *Immunobiology.* – 2009. – № 214. – P. 601-612.
45. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирский медицинский журнал.* – 2018. – № 6. – С. 5-8.
46. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
47. Бережная, Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // *Журнал «Цитокины и воспаление».* –2017. – № 2. – С.3-8.
48. Пархоменко, А. Н. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Я. М. Лутай // *Медицина неотложных состояний.* – 2016. – № 7 (38). – С. 46-54.

49. Galarraga, B. A rare but important cause for a raised serum creatine kinase concentration: two case reports and a literature review / B. Galarraga [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – № 42 (1). – P. 186-198.

50. Firoz, C. K. Neopterin: An immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers / C. K. Firoz [et al.] // *IUBMB Life*. – 2015. – Vol. 67, №6. – P. 453-459.

51. Cao, F. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia – reperfusion injury / F. Cao, S. Zervou, C. A. Lygate // *Biochemical Society Transactions*. – 2018. – №46. – P. 1-9.

52. Lee, J. J. Fragmented QRS and abnormal creatine kinase-MB are predictors of coronary artery disease in patients with angina and normal electrocardiographys / J. J. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med*. – 2017. – №32 (3). – P. 469-477.

53. Pöyhönen, P. Peak CK-MB has a strong association with chronic scar size and wall motion abnormalities after revascularized non-transmural myocardial infarction - a prospective CMR study / P. Pöyhönen [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – №18 (27). – P. 18-27.

54. Zhang, G. The effect of dalteparin versus unfractionated heparin on the levels of troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in elective percutaneous coronary intervention: a multicenter study / G. Zhang [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2015. – Vol. 25, №6. – P. 510-515.

55. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев [и др.]; под ред. А.И. Воробьева. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 190 с.

56. Шошина, И. И. Физиология : конспект лекций : учеб.пособие / И. И. Шошина, Ф. А. Гершкорон, Е. В. Инжеваткин. – Красноярск : ИПК СФУ, 2008. – 351 с.

57. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция : учеб. пособие / Э. С. Питкевич [и др.]. – Гомель : УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. – 44 с.

58. Ng, V. L. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations / V. L. Ng // *Clin Lab Med.* – 2016. – № 29. – P. 253-263.
59. Sotoudeh-Anvari, M. Coronary Artery Disease Presentation and Its Association with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time / M. Sotoudeh-Anvari [et al.] // *Journal of Tehran University Heart Center.* – 2018. – №13 (1). – P. 1-5.
60. Rajappa, M. Interplay Between Inflammation and Hemostasis in Patients with Coronary Artery Disease / M. Rajappa [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* – 2015. – №30 (3). – P. 281-285.
61. Щербак, С. Г. Генетический полиморфизм системы гемостаза (Обзор литературы) / С.Г. Щербак [и др.] // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 66-75.
62. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR) / С. А. Шальнова [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2015. – Т. 20, №6. – С. 7-13.
63. O’Neal, W. T. Inflammation and Hemostasis in Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study / W. T. O’Neal [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – №243 (1). – P. 192-197.
64. Рубаненко, О. А. Оптимизация гемостазиологических показателей под влиянием терапии статинами у больных ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко, Н. А. Кириченко, О. В. Фатенков // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2015. – №2 (19). – С. 50-55.
65. Korte, W. Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism / W. Korte, S. Clarke, J. B. Lefkowitz // *Am J Clin Pathol.* – 2016. – № 113. – P. 123-127.

66. Goswami, B. TNF-alpha/IL-10 ratio and C-reactive protein as markers of the inflammatory response in CAD-prone North Indian patients with acute myocardial infarction / B. Goswami [et al.] // Clin Chim Acta. – 2019. – № 408(2). – P. 14-18.

67. Danesh, J. Fibrinogen studies collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh // JAMA. – 2015. – № 294. – P. 1799-1809.

68. Ndrepepa, G . Comparative prognostic value of C-reactive protein & fibrinogen in patients with coronary artery disease / G. Ndrepepa [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. – 2014. – №140 (3). – P. 392-400.

69. Тишко, В. В. Влияние коронарной ангиопластики и стентирования на воспалительные биомаркеры у больных стабильной ишемической болезнью сердца / В. В. Тишко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – №1 (18). – С. 17-23.

70. Номоконова, Е. А. Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / Е. А. Номоконова [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – №2 (42). – С. 31-34.

71. Эседов, Э. М. Роль провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Э. М. Эседов, Д. С. Акбиева // Вестник ДГМА. – 2017. – № 3 (24). – С. 8-11.

72. Белоконева, К. П. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда / К. П. Белоконева, Н. А. Бичан // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – № 4. – С. 87.

73. Бабаева, А. Р. Маркеры иммунного воспаления в диагностике обострений коронарной болезни сердца / А. Р. Бабаева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 16. – С. 25-29.


74. Насырова З. А. Влияние цитокинов на течение нестабильной стенокардии / З. А. Насырова, К. З. Абдуллаев // Научный журнал. – 2019. – № 3 (37). – С. 47-52.

75. Miwa, K. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors / K. Miwa [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 400-405.

76. Ефремова, А. В. Роль гуморальных факторов иммунной системы в развитии хронического гастрита в условиях севера / А. В. Ефремова [и др.] // *Клиническая медицина. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – Якутск, 2017. – №3(79). – С. 34-37.

77. Mälarstig, A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Mälarstig // *Heart.* – 2017. – № 94(6). – P. 724-729.

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
 Е. И. Шишацкая


« 13 » июля 2020 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

06.04.01.05 – Реконструктивная биоинженерия

Особенности цитокиновой регуляции, креатинкиназы и её сердечной
изоформы, показателей гемостаза у больных нестабильной стенокардией

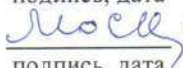
Научный руководитель

 - 13.07.20 профессор, д.м.н. О. В. Смирнова
подпись, дата

Выпускник

 13.07.20 М. О. Агемян
подпись, дата

Рецензент

 13.07.20 с.н.с., к.б.н. О.Л. Москаленко
подпись, дата

Красноярск 2020