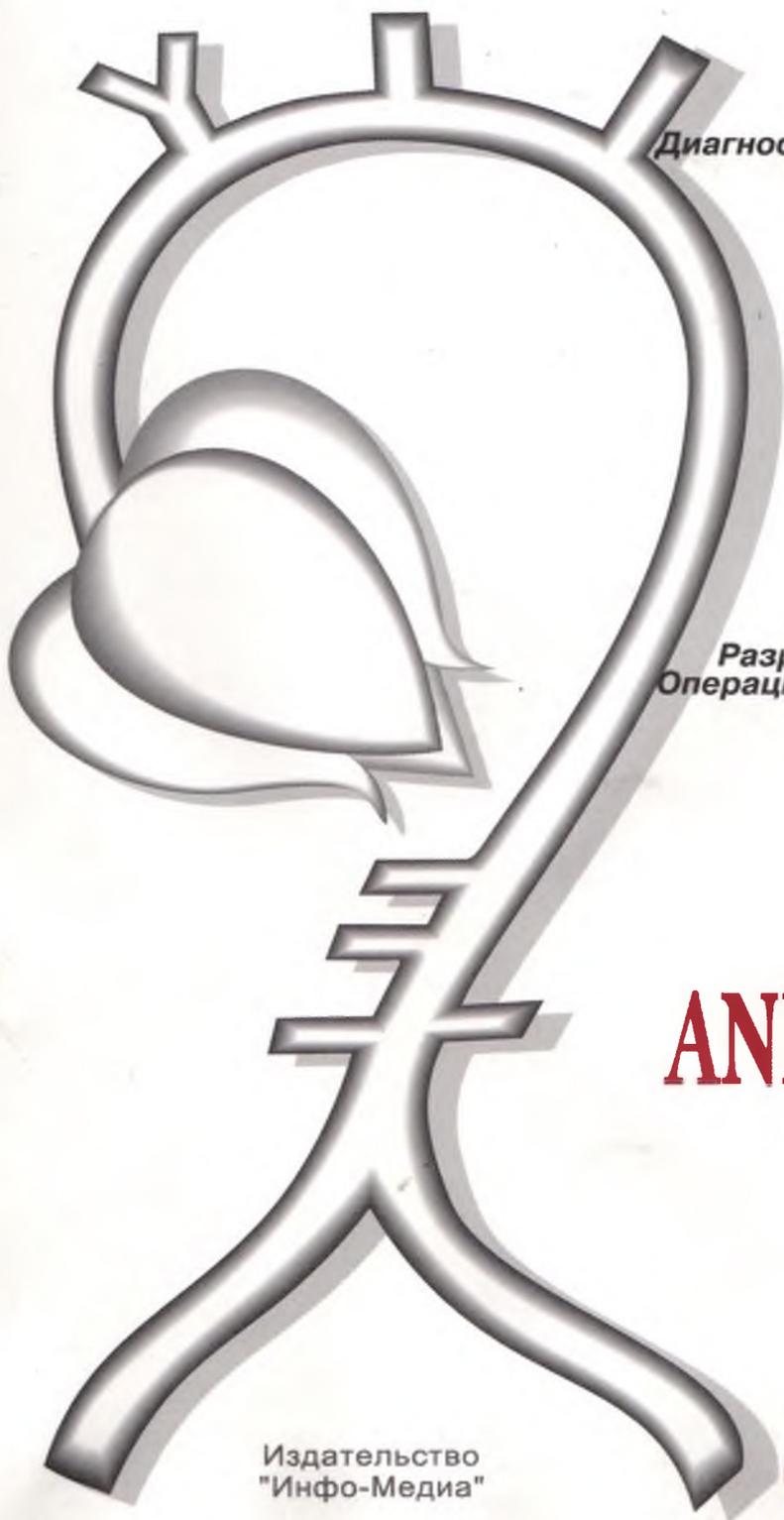


АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



В этом номере:

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эффективность курантила
Диагностика артериальных гипертоний

АНГИОЛОГУ

Динамика липидов
после аорто-коронарного
шунтирования

**СПЕЦИАЛИСТУ ЛУЧЕВОЙ
ДИАГНОСТИКИ**

Выявление кальциноза
коронарных артерий при ИБС
Дуплексное сканирование
чревного ствола

ХИРУРГУ

Стентирование сонных артерий
Разрывы аневризм брюшной аорты
Операции при огнестрельных ранениях

ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Издательство
"Инфо-Медиа"

Том 5 **3'99**

АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

ОСНОВАН В 1994

FOUNDATION YEAR 1994

Главный редактор
А.В. Покровский

Редколлегия

К.Г. Абалмасов
Ю.В. Белов
Д.Ф. Белоярцев
А.В. Гавриленко
Д.Н. Джибладзе
И.И. Затевахин
Ю.А. Карпов
А.А. Кириченко
Л.С. Коков
В.М. Кошкин
Г.Д. Константинова
А.Н. Орехов
Н.П. Панченко
В.И. Прокубовский
В.А. Сандриков
М.Л. Семеновский
В.Е. Синицын
А.А. Спиридонов
Е.Г. Яблоков

Editor**A.V. Pokrovsky****Editorial Board**

K.G. Abalmasov
Yu.V. Belov
D.F. Belojartsev
A.V. Gavrilenko
D.N. Dzhibladze
I.I. Zatevakhin
Yu.A. Karpov
A.A. Kiritchenko
L.S. Kokov
V.M. Koshkin
G.D. Konstantinova
A.N. Orekhov
N.P. Pantchenko
V.I. Prokubovsky
V.A. Sandrikow
M.L. Semenovskiy
V.E. Sinitsyn
A.A. Spiridonov
E.G. Yablokov

Международная редколлегия

П. Балас, Греция
П.Р.Ф. Белл, Великобритания
Дж. Берган, США
Е.Б. Куперберг, Израиль
И.Н. Гришин, Беларусь
Р.Х. Дин, США
Б.К. Экельбоум, Нидерланды
П. Фиорани, Италия
Р.М. Гринхал, Великобритания
Й.Д. Грасс, Германия
Л.Х. Холлиер, США
Ш.И. Каримов, Узбекистан
Х. Мюллер-Вифель, Германия
А. Николаидис, Великобритания
Дж.В. Норрис, Канада
Д. Райтель, Германия
Т.С. Райлс, США
Х.Дж. Сафи, США
М. Шостек, Польша
С.Н. Тхор, Латвия
В.И. Трипонис, Литва
Ф.Дж. Вис, США
Дж.Х.Н. Вольф, Великобритания
К.К. Заринш, США

International Editorial Board

P. Balas Greece
P.R.F. Bell UK
J. Bergan USA
E.B. Cooperberg Israel
I.N. Grishin Belarus
R.H. Dean USA
B.C. Eikelboom Netherlands
P. Fiorani Italy
R.M. Greenhalgh UK
J.D. Gruss Germany
L.H. Hollier USA
Sh.I. Karimov Uzbekistan
H. Muller-Wiefel Germany
A. Nicolaidis UK
J.W. Norris Canada
D. Raithel Germany
T.S. Riles USA
H.J. Safi USA
M. Szostek Poland
S.N. Tkhор Latvia
V.I. Triponis Lithuania
F.J. Veith USA
J.H.N. Wolfe UK
C.K. Zarins USA

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

АНГИОЛОГИЯ

Оригинальные статьи

Динамика липидного спектра крови в течение первых 2 месяцев после операции коронарного шунтирования
Л.Н.Ильина, О.И.Афанасьева, М.В.Ежов, Г.Ф.Беневоленская, Р.С.Акчурин, С.Н.Покровский 5

Роль молекул клеточных адгезивных и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе
А.И.Тепляков, Н.Г.Кручинский, Е.В.Прищепова, Т.И.Чегерова, Д.В.Теплякова 11

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Оригинальные статьи

Выявление кальциноза коронарных артерий с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии при диагностике ишемической болезни сердца
Н.В.Колотая, В.Е.Синицын, С.К.Терновой 16

Диагностика экстравазальной компрессии чревного ствола методом дуплексного сканирования
С.О.Ромашин, В.П.Куликов, В.Б.Гервазиев, В.Г.Лубянский 25

ФЛЕБОЛОГИЯ

Оригинальные статьи

Опыт использования препаратов Цикло 3 форт и Цикло 3 крем в лечении больных с хронической венозной недостаточностью в условиях хирургического стационара
Б.Н.Жуков, С.А.Быстров, Э.Г.Шевалиев, Г.В.Яровенко 33

Значение нарушений мышечно-венозной помпы и венэктомии для лимфатического дренажа нижних конечностей у больных варикозной болезнью
Б.С.Суковатых, П.М.Назаренко, Л.Н.Беликов, О.А.Родионов, С.А.Абрамова 38

ХИРУРГИЯ

Оригинальные статьи

5-летний опыт применения биопротезов, обработанных диэпоксидом, для восстановительных операций на артериях ниже паховой складки
Л.С.Барбараш, А.С.Криковцов, С.В.Иванов, А.И.Ануфриев, А.А.Капустин, А.М.Путинцев, С.Г.Кокорин 44

ANGIOLOGY

Original papers

Spectrum of lipid plasma concentrations two months after coronary artery bypass surgery
L.N.Iljina, O.I.Aphanasjeva, M.V.Ezhov, G.F.Benevolenskaya, R.S.Akchurin, S.N.Pokrovsky 10

The role of cell adhesion molecules and cytokines in regulation of intercellular interaction in atherosclerotic disease
A.I.Teplyakov, N.G.Kruchinsky, E.V.Prishepova, T.I.Chegerova, D.V.Teplyakova 15

RADIAL DIAGNOSIS

Original papers

Electron beam computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease
N.V.Kolotaya, V.Ye.Sinitsin, S.K.Ternovoy 16

Diagnosis of extravasal celiac artery compression by duplex scanning
S.O.Romashin, V.P.Kulikov, V.B.Gervaziev, V.G.Lubyanskiy 25

PHLEBOLOGY

Original papers

Cyclo 3 fort and Cyclo 3 cream in hospitalized patients with chronic venous insufficiency
B.N.Zhukov, S.A.Bystrov, E.G.Shevaliev, G.V.Yarovenko 37

The importance of musculo-venous pump disorders and venectomy for lymphatic drainage of the lower limbs in patients with varicosity
B.S.Sukovatykh, P.M.Nazarenko, L.N.Belikov, O.A.Rodionov, S.A.Abramova 43

SURGERY

Original papers

Five-year experience with the use of diepoxy-processed vascular xenografts for infrainguinal arterial reconstructions
L.S.Barbarash, A.S.Krikovtsev, S.V.Ivanov, A.I.Anufriev, A.A.Kapustin, A.M.Putintsev, S.G.Kokorin 44

Первый опыт чрескожной реолитической тромбэктомии при поражениях периферических магистральных артерий В.В.Демин, В.В.Зеленин, А.Н.Желудков, И.П.Кича, В.Н.Сковородников, Г.Дегтярев	55	Initial experience of transcuteaneous rheolytic thrombectomy for peripheral major arterial lesions V.V.Demin, V.V.Zelenin, A.N.Zheludkov, I.P.Kicha, V.N.Skovorodnikov, A.G.Degtyarev	55
Хронический отграниченный разрыв аневризмы брюшной аорты Л.Давыдович, С.Лотина, И.Чинара, Д.Здравкович, Т.Симич, П.Дьерич, С.Путник	64	Chronic contained rupture of an abdominal aortic aneurysm L.Davidovic, S.Lotina, I.Cinara, D.Zdravkovic, T.Simic, P.Djoric, S.Putnik	64
Аорто-подвздошно-бедренные реконструкции методом эверсионной эндартерэктомии. Разумный возврат к прошлому П.О.Казанчян, В.А.Попов, Ю.В.Дебелый, О.А.Алухьян	71	Aorto-ilio-femoral reconstructions by eversion endarterectomy. Rational return to the past P.O.Kazanchan, V.A.Popov, Yu.V.Debely, O.A.Aluhyanan	71
<u>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</u>		<u>PRACTICAL MEDICINE</u>	
Ангиопластика и стентирование сонных артерий в кстракраниальном сегменте Часть I М.Анри, М.Амор, И.Анри, И.Массон, К.Цветанов	81	Angioplasty and stenting of the extracranial carotid arteries Part I M.Henry, M.Amor, I.Henry, I.Masson, K.Tzvetanov	81
Эффективность высоких доз курантила при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей А.П.Баранов, А.А.Кириченко, А.Г.Бузин, И.Н.Абрукина, Ю.Б.Белуосов	93	High doses of dipyridamole in lower limb arteriosclerosis obliterans A.P.Baranov, A.A.Kirichenko, A.G.Buzin, I.N.Abrukina, Yu.B.Belousov	99
Лечебно-диагностическая тактика у пациентов с поражением аорты и патологией аорто-подвздошного региона и артерий нижних конечностей при наличии язвенных изменений пищеварительного тракта Е.Р.Олевская, А.А.Фокин, Л.А.Орехова, И.А.Андриевских, И.М.Сахнин, В.Н.Кокшаров	100	The treatment and diagnostic tactics in patients with lesions of the aorta and lower extremity arteries in case of ulcerous lesions of the gastrointestinal tract Ye.B.Olevskaya, A.A.Fokin, L.A.Orekhova, I.A.Andrievskikh, I.M.Sakhnin, V.N.Koksharor	100
<u>ЛЕКЦИЯ</u>		<u>LECTURE</u>	
Показано ли маммарокоронарное шунтирование у больных с мультифокальным атеросклерозом? Ю.В.Белов, А.Б.Степаненко, Е.В.Россейкин	107	Can mammary-to-coronary artery bypass berecommended forpatients with multifocalatherosclerosis? Yu.V.Belov, A.B.Stepanenko, E.B.Rosseilkin	107
Успешное стентирование суженной внутренней сонной артерии у больного с ишемической болезнью сердца Б.Г.Алекян, Ю.И.Бузиашвили, С.Г.Амбатъелло, А.В.Тер-Акопян, М.В.Шумилина	112	Successful stenting of stenosed internal carotid artery in patient with ischemic heart disease B.G.Alekyan, Yu.I.Buziashvili, S.G.Ambatjello, A.V.Ter-Akopyan, M.V.Shumilina	112
Диагностика артериальных гипертоний Понятие артериальной гипертонии и классификация (1 Часть) Г.Г.Арабидзе, Гр.Г.Арабидзе	116	Forthcoming events	119
Календарь будущих конгрессов и конференций	119		

РОЛЬ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНЫХ АДГЕЗИВНЫХ И ЦИТОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ*

А.И.ТЕПЛЯКОВ, Н.Г.КРУЧИНСКИЙ, Е.В.ПРИЩЕПОВА,
Т.И.ЧЕГЕРОВА, Д.В.ТЕПЛЯКОВА

*Лаборатория гематологии и межклеточных взаимодействий
Белорусского НИИ экологической и профессиональной патологии,
Могилев, Республика Беларусь*

Исследованы механизмы нарушения регуляции межклеточных взаимодействий в атерогенезе у 29 пациентов с атеросклеротическим поражением магистральных артерий (подтвержденным эхокардиографическое и ультразвуковым доплерографическим исследованием магистральных артерий), среди них 10 пациентов с осложненным течением атеросклероза (у 4 — прогрессирующая стенокардия, у 6 — острое нарушение мозгового кровообращения). Представлены результаты исследования исходного уровня цитокинов (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, эндотелии-1), циркулирующих (растворимых) форм молекул, определяющих клеточную адгезию (P-, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1), и изменения их концентрации в ответ на процессы свертывания крови и реологическое воздействие. Установлено, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки характеризуется концентрацией всех молекул межклеточной адгезии и провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6). Обнаружен выраженный рост концентрации всех исследуемых цитокинов и разнонаправленное изменение концентрации молекул клеточной адгезии в ответ на оба воздействия. Предполагаемая патофизиологическая роль свободных молекул, ответственных за клеточную адгезию, заключается в снижении степени секреции цитокинов в обоих тестах. Предлагаемый междисциплинарный подход является адекватным для углубления представлений о молекулярных и клеточных механизмах атерогенеза и требует дальнейшего развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, молекулы клеточной адгезии, цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез многих общепатологических процессов (атерогенез и тромбоз в частности) может рассматриваться с принципиально новых позиций — как результат нарушения «привычных» межклеточных взаимодействий [1], которые обеспечиваются четырьмя классами веществ: молекулами клеточной адгезии, внеклеточным матриксом, цитокинами и протоонкогенами [1, 2]. Взаимодействия «клетка-клетка» и «клетка-субстрат» обеспечиваются различными семействами молекул клеточной адгезии (селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов). Адгезия клеток к матриксу и межклеточная адгезия индуцируют синтез различных цитокинов и факторов роста [1–3].

Согласно гипотезе Р.Росса, в инициации атерогенеза важнейшая роль отводится тромбоцитарному фактору роста, высвобождающемуся при адгезии тромбоцитов к матриксу поврежденной сосудис-

той стенки, особенно коллагену [4, 5]. Обнаружена структурная идентичность В-цепи этого цитокина и протоонкогена c-sis, который индуцирует сигнальный путь с вовлечением других протоонкогенов и сигнальных молекул [1, 2], что хорошо согласуется с работами, показавшими, что пролиферирующие субинтимальные гладкомышечные элементы, формирующие атерому, имеют моноклоновое происхождение [4].

Анализ механизмов нарушения регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе явился целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования явились 29 пациентов. Диагноз уточнялся с помощью общепринятых клинических, инструментальных (электрокардиография, эхокардиография с доплеровским исследованием, ультразвуковая доплерография магистральных артерий) и лабораторных тестов (ли-

* — работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Фундаментальных Исследований НАН Беларуси (грант № МП-71) и доложена на V Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство».

пидных и углеводный обмен, маркеры повреждения миокарда, острофазовые реактанты, маркеры гепатитов при необходимости для исключения сопутствующих воспалительных процессов). Клинически пациенты распределялись следующим образом: у 16 пациентов диагностирована ИБС (у 4 — прогрессирующая стенокардия, у остальных — стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов), у 13 — дисциркуляторная энцефалопатия, осложненная в 6 случаях ишемическим инсультом. У всех пациентов с ИБС обнаружены гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения магистральных артерий головы, что отражает системный характер поражения сосудов при атеросклерозе.

Для изучения регуляции межклеточных взаимодействий нами разработана методика исследования влияния процессов свертывания крови (модель тромбообразования) и изменений вискозиметрических параметров (модель постстенотической сепарации кровотока) на секрецию цитокинов и свободных форм клеточной адгезии, что позволило оценить характер изменений их концентрации в ответ на процессы свертывания крови и фибринолиза (инкубация сгустка в течение 6 часов при 37°C). Параллельно образцы крови подвергались исследованию реологических свойств стандартизированным вискозиметрическим методом (реологическое воздействие) на ротационном вискозиметре АКР-2 («Комед», Москва) при скорости сдвига 100 1/с (экспозиция 60 с при 37°C) с оценкой изменения содержания цитокинов и растворимых форм молекул клеточной адгезии также после 6 часов инкубации по сравнению с исходными значениями.

Уровень циркулирующих (растворимых) форм клеточной адгезии Р-(тромбоцитарного) и Е-(эндоте-

лиального) селектинов, а также членов суперсемейства иммуноглобулинов — ICAM-1 и VCAM-1 в исходных образцах плазмы крови, сыворотке после инкубации сгустка) и плазме (после реологического воздействия) исследован с помощью иммуноферментного (анализатор «Biomek-1000») метода (набор фирмы R&D, Англия). Концентрация интерлейкинов (IL) 1a, 1b, 6, 8 и 10 определялась иммуноферментным методом ELISA (наборы фирмы «Immunotech», Франция). Концентрация эндотелина-1 (ЕТ-1) оценивалась также методом ELISA (набор фирмы R&D, Англия). Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью прикладного пакета программ «Statistica 4.2».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования исходного содержания цитокинов и изменения их концентрации в ответ на процессы свертывания крови и воздействие вискозиметрического течения с высоким напряжением сдвига представлены в таблице 1.

Исходное содержания цитокинов в плазме пациентов характеризуется повышенным уровнем основных провоспалительных интерлейкинов (IL): IL-1 (преимущественно IL-1b) и IL-6 даже без функциональной нагрузки при отсутствии острых и обострения хронических воспалительных процессов.

Процессы свертывания крови и сдвиговая активация значительно повышают уровень секреции всех определяемых цитокинов. Резкий достоверный рост концентрации IL-1a и IL-8 в обоих тестах не показал статистических различий между ними. В то же время, реологическое воздействие вызвало значительно более выраженное высвобождение IL-1b, IL-6 и IL-10 при сдвиговой активации.

Таблица 1
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ОТВЕТ НА ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (Хср±SD)

Исследуемый цитокин	Исходная концентрация в плазме	Концентрация в плазме после реологического воздействия	Концентрация в сыворотке после свертывания крови	Нормальный диапазон значений для используемых наборов
IL-1a (нг/мл)	12,90±6,72	62,09±51,63*	51,68±48,54*	0–10
IL-1b (нг/мл)	55,28±14,09	680,95±589,97*	133,98±132,68*,**	0–10
IL-6 (нг/мл)	65,16±55,66	1610,81±650,78*	847,55±676,21*,**	0–10
IL-8 (нг/мл)	0,00	60,25±42,75*	51,98±44,46*	0–10
IL-10 (нг/мл)	0,81±1,40	158,14±112,62*	9,72±4,78*,**	0–10
ЕТ-1 (пг/мл)	15,88±15,83	35,46±11,49*	17,89±15,16 **	0–30

Примечание: * — достоверные (p<0,05) различия по сравнению с исходными значениями;

** — достоверные различия между ответами на реологическое воздействие и на процессы коагуляции и фибринолиза (t-тест).

Таблица 2

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В ОТВЕТ НА ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (Хср±SD)

Клеточные адгезивные молекулы	Исходные значения	Значения после процесса коагуляции	Значения после реологического воздействия	Нормальный диапазон значений для используемых наборов
P-селектин (нг/мл)	168,16±127,62	589,67±301,50*	118,54±72,97*,**	20–44
E-селектин (нг/мл)	90,70±67,93	80,87±47,93*	91,85±63,39	29–63
ICAM-1 (нг/мл)	515,65±124,49	550,38±237,83*	700,22±105,63*,**	115–306
VCAM-1 (нг/мл)	1039,74±528,87	1087,12±300,13	1263,29±239,91	395–714

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с исходными значениями;
** — достоверные различия между изменениями концентраций в пробах (t-тест)

Результаты исследования изменения концентрации растворимых форм молекул клеточной адгезии представлены в таблице 2.

Исходный уровень всех растворимых форм молекул клеточной адгезии оказался неожиданно высоким. Уровень E-селектина после свертывания крови достоверно снижается, тогда как после «сдвиговой активации» повышается в 13 и снижается в 16 образцах. Концентрация свободного P-селектина в процессе коагуляции возрастает однонаправленно и резко, и, в то же время достоверно снижается после реологического воздействия.

Проведенный корреляционный анализ еще раз продемонстрировал плеiotропность цитокинов и регуляторный характер изменения их концентрации в разработанной нами модели. Так, исходный уровень IL-1b оказался тесно связанным с ET-1 в процессах свертывания крови и в реологическом тесте: $r=0,61$ и $0,69$, соответственно, $p<0,02$ при $n=29$. Уровень IL-1b также тесно и положительно коррелировал с остальными провоспалительными цитокинами и оказался тесно связанным с уровнем секреции IL-8 в обоих тестах. В процессах свертывания крови IL-1b и IL-6 статистически значимо и тесно коррелировал с уровнем IL-8 ($r=0,83$ и $0,63$, соответственно $p<0,001$ и $p<0,02$).

Однако, наибольший интерес представляет анализ зависимостей между секрецией цитокинов и молекул клеточной адгезии. Так, исходный уровень свободного ICAM-1 достоверно отрицательно коррелировал с уровнями IL-1b, IL-8 и IL-10 в реологическом тесте ($r=-0,76$, $-0,74$ и $-0,71$, $p<0,02$ соответственно при $n=29$), а исходный уровень VCAM-1 оказался отрицательно связанным с секрецией IL-8. Обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между исходным уровнем IL-10 и ICAM-1 в процессе свертывания

крови ($r=-0,65$, $n=29$, $p<0,05$), сильная обратная связь между содержанием исходного E-селектина и ET-1 в реологической и коагуляционной пробах ($r=-0,9$, $-0,89$, $p<0,002$). Уровень VCAM-1 статистически значимо отрицательно коррелировал со степенью и скоростью адгезии тромбоцитов (первая фаза ристоцетин-агрегации, $r=-0,85$ и $r=-0,59$, $n=29$, $p<0,05$), оказался тесно связанным со временем адреналин-агрегации ($r=0,71$, $n=12$, $p<0,05$). E-селектин оказался отрицательно связанным с активированным частичным тромбопластиновым временем ($p<0,05$), а уровень P-селектина коррелировал с агрегационной активностью тромбоцитов ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение концентрации IL-1 и IL-6 (даже без функциональной нагрузки) является, на наш взгляд, доказательством воспалительной природы атеросклеротического поражения сосудистой стенки [3, 6].

При отсутствии известных различий в биологических функциях IL-1a и IL-1b [2, 6], тем не менее можно предположить, что реологическое воздействие явилось источником повышения секреции преимущественно IL-b. Следовательно, постоянное изменение состояния кровотока, характерное для атеросклеротического процесса, является также дополнительным активирующим фактором, повышающим функциональную готовность иммунокомпетентных клеток крови к секреции медиаторов в смоделированных экстремальных гемореологических условиях, соответствующим окклюзионно-тромботическим осложнениям атеросклероза.

Высокий исходный уровень растворимых форм молекул клеточной адгезии при атеросклерозе свидетельствует о значительных изменениях клеточной координационной коммуникации и

предполагает перспективность их использования для диагностики и оценки эффективности проводимого лечения.

Считается, что Е-селектин экспрессируется только эндотелиоцитами при активации эндотелия [1]. Однако, источник повышения уровня свободного Е-селектина в 13 образцах и снижения его в 16 из 29 образцов остается неясным и не описан в доступной нам литературе. Можно предположить несколько возможных механизмов его возникновения: во-первых, изменение равновесия между шеддингом и реинтернализацией при изменении avidности рецепторов, связанной с высоким уровнем цитокинов; во-вторых, наличие другого, отличительного от эндотелия, источника Е-селектина в периферической крови; и в третьих, наличие в образце циркулирующих эндотелиоцитов, оторвавшихся от матрикса.

Следует обратить внимание и на аналогичную картину при исследовании изменения ЕТ-1. Рост его концентрации в реологической пробе коррелировал с индексом деформируемости эритроцитов ($r=0,55$, $n=25$, $p=0,02$). С учетом периода жизни около 50 мин и временем инкубации 6 часов, можно прийти к предположению о том, что именно эритроциты являются источником предшественника ЕТ-1, который в последующем под влиянием протеолиза из предшественника превращается в ЕТ-1.

Исходный уровень Р-селектина характеризует активность не только тромбоцитов, но и эндотелия, так как в отличие от тромбоцитов под влиянием тромбина, гистамина и окисленных липопротеинов низкой плотности обратимо транслоцируются на поверхность [7]. Обнаруженные явления имеют важное практическое значение: ни один из известных антиагрегантов не предотвращает активацию тромбоцитов под влиянием высоких напряжений сдвига [8].

Представляет интерес и высокий исходный уровень ICAM-1 и VCAM-1. В отличие от ICAM-2, постоянно экспрессируемого на покоящемся эндотелии, ICAM-1 на нем практически не представлен, а VCAM-1 просто отсутствует [1, 7]. Напротив, активация эндотелия приводит к быстрой экспрессии этих молекул клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов [9]. Среди исследованных классов молекул клеточной адгезии следует остановиться на значимости уровня VCAM-1 как маркера раннего атеросклероза (клеточная его экспрессия на эндотелии является пусковым моментом для адгезии и трансмиграции моноцитов с их последующим превращением в макрофаги и пенистые клетки).

Биологическое и патофизиологическое значение свободных форм изучено недостаточно, од-

нако результаты проведенного исследования позволяют выделить 2 важных аспекта этой проблемы: во-первых, клеточные адгезивные молекулы, экспрессируемые на клеточной поверхности, вызывают свойственные им активационные эффекты по так называемому юкстакринному (явление адгезии и активации клеток-мишеней мембрано-связанными молекулами других клеток); во-вторых, концентрация растворимых форм молекул клеточной адгезии оказалась тесно связанной с концентрацией цитокинов и их секрецией в обоих тестах, что может указывать на плейотропный механизм действия растворимых молекул клеточной адгезии.

Эти молекулы, согласно результатам настоящего исследования, изменяют характер реакции, что предполагает следующую гипотезу: они остаются функционально активными и, вероятно, способны связываться с рецепторами эффекторных клеток и клеток мишеней. Так, ICAM-1 в свободной форме, возможно, сохраняет способность связываться с интегрином LFA-1 (CD11a/CD18), а VCAM-1 с VLA-4 гранулоцитов и моноцитов, что требует проведения дальнейших исследований. Следовательно, появление свободных молекул клеточной адгезии может быть результатом не только шеддинга, но и секреции, что может являться еще одним механизмом контроля межклеточных взаимодействий.

ВЫВОДЫ

1. Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки характеризуется высоким уровнем растворимых молекул, определяющих клеточную адгезию: селектинов (Р-, Е-), суперсемейством иммуноглобулинов (ICAM-1 и VCAM-1) и провоспалительных цитокинов (IL- β и IL-6).

2. Патофизиологическая роль растворимых, в отличие к экспрессируемых на клеточной поверхности, молекул клеточной адгезии на примере Е-селектина и эндотелина-1 (ЕТ-1) может быть связана с сохранением их функциональной активности и влиянии на секрецию цитокинов (посредством связывания и блокирования юкстакринного активационного механизма). Циркулирующие молекулы клеточной адгезии обладают основными свойствами цитокинов — плейотропностью, растворимостью, индуцибельностью и избыточным синтезом.

3. Тромбообразование и высокие реологические напряжения являются адекватными стимулами для включения иммунокомпетентными клетками провоспалительной цитокиновой программы при атеросклерозе.

4. Представления о селектиновом механизме активации при воздействии высоких реологи-

ческих напряжений представляет большой практический интерес: ни один из анитагрегантов не блокирует селектин-зависимую адгезию. Это предполагает перспективность поиска антиселективных препаратов в качестве принципиально новых антитромботиков.

5. Предлагаемый новый междисциплинарный подход подтвердил гипотезу о нарушении регуляции межклеточных взаимодействий и в настоящее время является адекватным для углубления представлений о молекулярных и клеточных механизмах атерогенеза и требует дальнейшего развития в нескольких направлениях:

— исследование диагностической значимости циркулирующих молекул клеточной адгезии и возможности их использования для фармакологического мониторинга;

— исследование возможности использования растворимых рецепторов к цитокинам и препаратов, созданных на основе антител к молекулам адгезии (ингибиторы интегринов тромбоцитов), для подавления запуска механизма тромбообразования при осложнениях атеросклероза и препаратов для профилактики синдрома «ишемии-реперфузии».

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина. 1995; 224.
2. Nicola N.A. Guidebook to Cytokines and Their Receptors. Oxford: A Sambrook and Tooze Publication and Oxford University Press. 1994; 261.
3. Marcus A.J., Safier L.B., Broeckman M.J. et al. Thrombosis and inflammation as multicellular process: significance of cell-cell interactions. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 213–217.
4. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с англ. М.: Медицина. 1986; 336.
5. Santoro S.A., Zutter M.M. The $\alpha 2b 1$ integrin: a collagen receptor on platelets and other cells. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 3: 813–822.
6. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991; 77: 1627–1652.
7. Furie B., Furie V.C. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and P-selectin ligand, PSGL-1. *Blood.* 1989; 74: 224–227.
8. O'Brien J.R. Shear-induced platelet aggregation. *Lancet.* 1990; 335: 8691: 711–713.
9. Shatil S.J. Function and regulation of $\beta 3$ integrins in haemostasis and vascular biology. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 213–217.

SUMMARY

THE ROLE OF CELL ADHESION MOLECULES AND CYTOKINES IN REGULATION OF INTERCELLULAR INTERACTION IN ATHEROSCLEROTIC DISEASE

A.I. Teplyakov, N.G. Kruchinsky, E.V. Prishchepova,
T.I. Chegerova, D.V. Teplyakova

*Laboratory of Hematology and Intercellular Interaction
Belorussian Scientific Research Institute of Ecological and Professional Pathology.
Mogilev, Republic of Belarus*

Mechanisms of intercellular communication disturbances during atherogenesis were investigated in 29 patients with atherosclerotic lesions of major arteries (verified by echocardiography and Doppler ultrasound) including 10 complicated cases (4 patients with progressive angina pectoris and 6 — with acute cerebrovascular disorders). Cytokine (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, endothelin-1) and soluble intercellular adhesion molecules (P-, E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) baseline levels and concentration changes during blood coagulation and standard high-shear stress were determined. Atherosclerotic lesions of vascular wall were shown to correlate with increased levels of all inter-

cellular adhesion molecules and inflammatory cytokines (IL-1b, IL-6). Distinct elevation of all cytokines and bidirectional concentration changes of intercellular adhesion molecules in both tests was demonstrated. Soluble intercellular adhesion molecules were proposed to play a pathophysiological role in downregulation of cytokines secretion. Thus, proposed interdisciplinary approach appeared to be an adequate instrument for investigation of molecular and cell mechanisms of atherogenesis and worth further development.

KEY WORDS: atherosclerotic, cell adhesion molecules, cytokines.

Адрес для корреспонденции:
Тепляков А.И.,
Витебский проспект, дом 70,
Могилев, 212004 Беларусь
Тел: (0222/ 42 06 85; факс 42 04 41)

Correspondence to:
Teplyakov A.I.,
Vitebsky pr. 70,
Mogilev, 212004 Republic of Belarus
Tel: (0222) 42 06 85, fax: 42 04 41