

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- β 1 ПРИ РАЗЛИЧНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Корженевская К.В.¹, Гавришева Н.А.², Панов А.В.¹,
Сесь Т.П.², Алутишвили М.З.¹, Козлов В.В.¹

¹ ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлен анализ динамики содержания трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) в сыворотке крови и определена его взаимосвязь с особенностями клинического течения ишемической болезни сердца на разных сроках (6, 12, 24, 48 месяцев) после хирургической реваскуляризации миокарда у 130 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Выявлено, что рецидив ишемии миокарда в послеоперационном периоде ассоциирован с повышением уровней TGF- β 1. Установлено, что содержание TGF- β 1 после коронарного шунтирования в динамике достоверно повышается, достигая дооперационного значения к окончанию наблюдения.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста- β 1, воспаление, коронарное шунтирование, рецидив ишемии миокарда.

Korzhenevskaya K.V., Gavrisheva N.A., Panov A.V., Ses' T.P., Alugishvili M.Z., Kozlov V.V.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA-1 BY DIFFERENT CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY

Abstract. The article presents data on the levels of transforming growth factor-beta-1 (TGF- β 1) in blood serum and their correlation with clinical features of coronary artery disease in 130 patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (non-ST ACS), who underwent coronary artery bypass grafting surgery (CABG), at different terms (6, 12, 24, 48 mo) following surgical intervention. It was revealed that a recurrent myocardial ischemia is associated with increased levels of TGF- β 1. Following CABG, the TGF- β 1 levels are significantly increasing, and reach their preoperative values by the end of observation period. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 6, pp 521-528)

Keywords: transforming growth factor-beta-1, inflammation, coronary artery bypass grafting, recurrent myocardial ischemia.

Введение

Представители семейства трансформирующих ростовых факторов бета (TGF- β) впервые были описаны в 1978 г., а выделены из тромбоцитов и охарактеризованы немногим более 15 лет назад. Свое название эта группа ростовых фак-

торов получила из-за способности индуцировать трансформацию фенотипа нормальных в культуре клеток [22]. TGF- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [21, 19].

Источниками TGF- β являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации [40]. Кроме того, TGF- β могут продуциро-

Адрес для переписки:

Корженевская Карина Вячеславовна
197183, Санкт-Петербург, ул. Школьная, 9-60.

вать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [2, 11].

Три изоформы TGF- β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF- β 1, поэтому именно эта изоформа представляет наибольший интерес для исследователей. Важным механизмом регуляции продукции TGF- β является изменение его формы (активная и латентная). TGF- β обычно секретируется в биологически неактивной форме, называемой латентным TGF- β , который не способен взаимодействовать с соответствующим рецептором. Активация гена TGF- β 1 происходит в ответ на повреждение тканей [20].

Обнаружено, что TGF- β 1 является многофункциональным фактором с разнонаправленным действием. Для одних и тех же физиологических процессов были выявлены стимулирующие и ингибирующие эффекты TGF- β 1, а в некоторых случаях и отсутствие его влияния.

При остром воспалении описано участие TGF- β 1 в регуляции экспрессии адгезионных молекул, их лигандов и ускорении процессов репарации [8, 2, 9, 15]. Показано, что TGF- β 1 оказывает угнетающее действие на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, подавляет гемопоэз, цитотоксическую активность CD8⁺ лимфоцитов, натуральных киллеров и ингибирует синтез воспалительных цитокинов и секрецию некоторых иммуноглобулинов [10, 24].

В пользу противовоспалительных свойств TGF- β 1 свидетельствуют данные о том, что у «нокаутных» по TGF- β 1 животных была обнаружена фатальная генерализованная воспалительная патология аутоиммунной природы. TGF- β -дефицитные мыши погибали *in utero* и в перинатальном периоде от множественных обширных неконтролируемых очагов воспаления. Мышине гетерозиготы по делеции гена TGF- β имели высокий уровень адгезионных молекул и более сильную инфильтрацию макрофагов, чем мыши с нормальным геном TGF- β , после 12 дней пребывания на диете, обогащенной холестерином [21]. Данные результаты показывают, что присутствие эндогенного TGF- β препятствует развитию воспаления в сосудистой стенке.

В настоящее время активно изучается роль TGF- β 1 в атерогенезе [15]. Предполагают, что ингибирование сигнальных путей TGF- β 1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов на фоне усиления воспаления и снижения содержания коллагена, ведущее к ослаблению атеромы [25, 36]. Установ-

лено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровни TGF- β 1 в сыворотке крови достоверно выше, чем у здоровых лиц [39].

Результаты исследований последних лет показывают, что активность воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке определяет тяжесть сердечно-сосудистых осложнений [28, 38], одним из которых является развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Важную роль в генезе ОКС помимо рыхлого тромбообразования отводят развитию воспаления в сосудистой стенке у основания бляшки [18, 35].

Стабильность атеросклеротической бляшки зависит от состояния ее фиброзной капсулы, основным компонентом которой являются коллагеновые волокна, определяющие ее структурную целостность и устойчивость к механическим воздействиям. По современным представлениям, большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление. Результаты клинических исследований указывают на наличие более стабильного фенотипа бляшки у пациентов с повышенным уровнем TGF- β 1 [17, 29, 12]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что дефицит TGF- β 1 является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Еще одним фактором нестабильности атеромы можно рассматривать ее васкуляризацию или неоангиогенез, в процессе которого ведущую роль играют различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов), в том числе и TGF- β . Это обусловлено тем, что новообразованные тонкостенные сосуды являются легко ранимыми, что может приводить к кровоизлияниям внутри бляшки и способствовать доступу новых медиаторов воспаления в центр атеромы [18].

Показано, что TGF- β 1 вместе с другими цитокинами, такими как фактор некроза опухолей- α и IL-1, вовлечен в процесс ремоделирования сосудов. Положительная противовоспалительная роль TGF- β 1 становится проблематичной в тот момент, когда степень активации клеток, продуцирующих этот цитокин, перестает быть адекватной, и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (TGF- β 1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей [5, 13]. Ряд авторов рассматривает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в сторону последних основой развития и поддержания хронического

воспаления [26, 34], исходом которого является фиброзирование.

Важной задачей лечения острых форм ИБС является устранение патогенетических звеньев, лежащих в основе симптомов жизнеугрожающего заболевания. Одним из наиболее эффективных методов лечения ОКС без подъема сегмента ST (ОКС БПСТ) в настоящее время считается коронарное шунтирование (КШ), позволяющее увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациента. Однако КШ не устраняет атерогенез. Прогрессирование ИБС происходит и после оперативного лечения, что в настоящее время связывают с процессами хронического воспаления как в нативных коронарных артериях, так и шунтах [23, 30].

Отечественными учеными было показано, что ишемия миокарда сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина TGF- β 1 в сыворотке крови, а операция КШ не оказывает влияния на его содержание в раннем послеоперационном периоде [7].

Работы по оценке отдаленных результатов КШ, включающих описание содержания TGF- β 1 в сыворотке крови у больных, перенесших данный тип операции, практически отсутствуют. Между тем, на наш взгляд, эти сведения имеют важное значение для решения вопроса о прогнозировании осложнений и определения тактики ведения больных как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

Нами обследовано 130 пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования на фоне ОКС БПСТ, из них 37 (28,5%) – с инфарктом миокарда без зубца Q, 93 (71,5%) с нестабильной стенокардией; 106 (81,5%) мужчин и 24 (18,5%) женщины. Возраст больных на момент коронарного шунтирования составил в среднем $58,4 \pm 0,8$ года (от 33 до 79 лет). У всех пациентов до операции и через 6, 12, 24 и 48 месяцев после коронарного шунтирования определяли содержание в сыворотке крови цитокина TGF- β 1.

Группу сравнения (контрольная группа) составили 28 пациентов со стабильным течением ИБС (средний возраст $50,9 \pm 1,2$ года), перенесшие инфаркт миокарда не ранее, чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Забор крови всем исследуемым группам пациентов проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены, самотеком, после 14-часового голодания. Сыворотку крови получали с помощью центрифугирования в течение 5 мин при

1500 об/мин, полученные образцы которой разливали по 1,0 мл и хранили при -25°C .

Определение концентрации TGF- β 1 проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Использовались тест-системы производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия) для количественного определения TGF- β 1 в сыворотке и плазме крови человека. Порог чувствительности тест-системы: 1,9 пг/мл; специфичность: кросс-реактивность с TGF- β 2 и TGF- β 3 отсутствует. Принцип метода заключается в определении TGF- β 1 твердофазным иммуноферментным методом типа «сэндвич». Непосредственно перед проведением анализа к сывороткам разведенным буфером добавляли 1N раствор соляной кислоты для превращения латентного L-TGF- β 1 в активный TGF- β 1. После нейтрализации 1N раствором гидроксида натрия подготовленные образцы, а также стандарты для построения калибровочной кривой с известными концентрациями TGF- β 1 вносили в лунки стрипов. Набор рассчитан на одновременное использование 12 стрипов по 8 лунок в каждом, всего 96 лунок, на дне которых сорбированы анти-TGF- β 1 антитела («твердая фаза»). В ходе 16-часовой инкубации при температуре 4°C молекулы TGF- β 1 из исследуемых образцов и стандартов связывались с антителами в лунках, а несвязанный материал удалялся путем декантирования с трехкратной промывкой лунок буфером.

Затем в лунки вносили специфические моноклональные мышинные антитела к TGF- β 1 и проводили инкубацию в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывки для удаления не связавшихся антител в лунки вносили антимышинные антитела IgG, конъюгированные с биотином, затем, после короткой инкубации и промывки – ферментный комплекс стрептавидин-пероксидаза. После инкубации и промывки количество связанного в лунке фермента становится пропорциональным содержанию антигена (TGF- β 1) в исследуемом образце. На последнем этапе вносили субстрат (тетраметилбензидин), который, окисляясь под воздействием находящейся в лунке пероксидазы, изменял оптическую плотность раствора. Торможение цветовой реакции осуществлялось внесением в лунки 0,5 М раствора серной кислоты.

Измерение оптической плотности выполняли с помощью фотометра «DRG ELISA-MAT 3000», производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), при длине волны 450 нм. При этом на основании показателей оптической плотности стандартов с известными концентрациями вещества строили калибровочную кривую. Автоматически производился пересчет показателей

оптической плотности в единицы концентрации (пикограммы на миллилитр, затем в нанограммы на миллилитр [нг/мл]).

По результатам опыта измеренная оптическая плотность контрольных растворов совпала с указанными в сопроводительных документах значениями с погрешностью, не превышающей $\pm 5\%$, что позволяет считать результаты определения содержания TGF- $\beta 1$ в исследуемых сыворотках достаточно точными и воспроизводимыми.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Как показали результаты нашего исследования, содержание TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови больных на всех сроках после операции значительно варьировало. Данная высокая индивидуальная вариабельность отмечалась и некоторыми авторами [1, 3]. При использовании стандартного подхода, основанного на расчете средних арифметических значений, не удалось обнаружить сколько-нибудь существенной разницы в уровнях изучаемого цитокина у исследуемых групп больных. В то же время использование непараметрических методов, применение которых не ограничено условиями нормальности статистического распределения исходных величин, дало возможность выявить тенденцию к повышению содержания TGF- $\beta 1$ ($r_s = 0,17$; $p = 0,074$) по мере увеличения времени, прошедшего с момента операции КШ. Эти обстоятельства побудили нас рассмотреть вопрос о необходимости преобразования исходных абсолютных значений показателя (TGF- $\beta 1$) для целей последующего анализа цитокинового статуса у больных ИБС, перенесших операцию КШ.

После проведения преобразования (путем логарифмирования исходных значений) удалось

привести числовой ряд трансформированных величин TGF- $\beta 1$ к нормальному распределению. Значения $\ln$ (TGF- $\beta 1$) имели нормальное (гауссовское) распределение и далее выражались в условных единицах (усл. ед.).

Таким образом, при анализе результатов исследования оказалось, что у больных с ОКС БПСТ до операции отмечалось более высокое значение преобразованного показателя $\ln$ (TGF- $\beta 1$) по сравнению с контрольной группой больных стабильной ИБС ($4,6 \pm 0,1$ усл. ед. и $4,1 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно; $p < 0,05$). Через 6 месяцев после операции значение $\ln$ (TGF- $\beta 1$) достоверно снижалось по сравнению с дооперационным уровнем ($3,8 \pm 0,1$ усл. ед. и $4,6 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$). При этом среднее значение $\ln$ (TGF- $\beta 1$) в послеоперационном периоде не отличалось от контрольной группы ($4,0 \pm 0,1$ усл. ед. и $4,1 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно; $p > 0,10$).

Анализ послеоперационных значений $\ln$ (TGF- $\beta 1$) выявил достоверное повышение этого цитокина с течением времени после КШ ($r = 0,20$; $p = 0,034$) (табл. 1).

За весь период наблюдения после КШ клинический рецидив ишемии миокарда развился у 35 (26,9%) больных. Средний срок возобновления ишемии миокарда составил $13,6 \pm 2,0$ месяцев. Для определения зависимости между противовоспалительным цитокином TGF- $\beta 1$ и возобновлением ишемии миокарда после КШ на фоне ОКС БПСТ все пациенты были разделены на две группы: с рецидивом и без рецидива ишемии миокарда.

Анализ факторов, связанных с риском рецидива ишемии миокарда, показал, что у пациентов с рецидивом ишемии миокарда после операции среднее значение $\ln$ (TGF- $\beta 1$) оказалось значительно выше ($4,3 \pm 0,1$ усл. ед.), чем у пациентов с сохраненным положительным эффектом КШ ($3,9 \pm 0,1$ усл. ед.; $p = 0,014$). В группе больных с рецидивом ишемии миокарда значение $\ln$ (TGF- $\beta 1$) после КШ ($4,3 \pm 0,13$ усл. ед.) было примерно таким же, как у пациентов контрольной группы ($4,1 \pm 0,2$ усл. ед.; $p > 0,10$), но ниже, чем до операции ($4,6 \pm 0,1$ усл. ед.; $p = 0,018$). При благоприятном течении ИБС значение логарифмированно-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ $\ln$ (TGF- $\beta 1$) У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ

Цитокин	ОКС БПСТ до КШ	Время после операции, мес.			
		6	12	24	48
$\ln$ (TGF- $\beta 1$), усл. ед.	$4,6 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1^{***}$	$4,0 \pm 0,1^{***}$	$4,0 \pm 0,1^{***}$	$4,2 \pm 0,1^{\#}$

Примечание. *** – $p < 0,01$ по сравнению с ОКС БПСТ; # – $p < 0,05$ по сравнению со сроком 6 месяцев после КШ.

$\ln$ (TGF- $\beta 1$) – логарифмированное значение трансформирующего фактора роста- $\beta 1$; TGF- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста- $\beta 1$; ОКС БПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; усл. ед. – условные единицы.

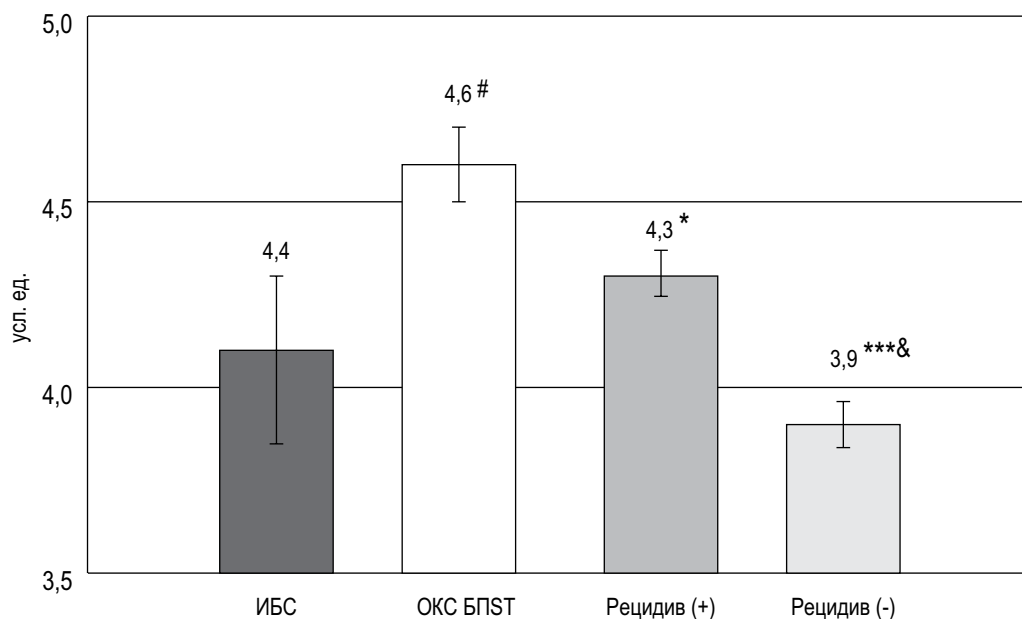


Рисунок 1. Значение ln (TGF- β 1) у пациентов разных групп до и после КШ

Примечание. * – $p < 0,05$ и *** – $p < 0,001$ по сравнению с ОКС БПСТ до операции; # – $p < 0,05$ относительно группы сравнения (стабильная ИБС); & – $p < 0,05$ по сравнению с рецидивом ишемии миокарда; ln (TGF- β 1) – логарифмированное значение трансформирующего фактора роста- β 1; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС БПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; усл. ед. – условные единицы; рецидив (+) – пациенты с возобновлением ишемии миокарда после операции; рецидив (-) – пациенты без ишемии миокарда после операции.

го показателя противовоспалительного цитокина ($3,9 \pm 0,1$ усл. ед.) не отличалось от контрольной группы ($4,1 \pm 0,2$ усл. ед.; $p > 0,10$), но было достоверно ниже дооперационных значений ($4,6 \pm 0,1$ усл. ед.; $p < 0,001$) (рис. 1).

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие атеросклероза и воспалительного процесса в нативных коронарных сосудах и анастомозах является причиной возобновления клинических проявлений ИБС после КШ [14, 31]. Известно также о наличии активного воспаления, наблюдаемого после оперативного вмешательства, особенно при проведении операции в условиях искусственного кровообращения [16, 27].

Как было установлено в настоящем исследовании, развитие ОКС БПСТ сопровождалось достоверным повышением уровня медиатора воспаления TGF- β 1. Полученные результаты, на наш взгляд, могут быть обусловлены проявлением компенсаторных механизмов, поскольку, как известно, иммунный ответ организма определяется балансом между про- и противовоспалительными факторами [4, 26, 33].

Анализ динамики TGF- β 1 в нашем исследовании показал, что у пациентов через 6 месяцев после КШ уровни этого фактора в сыворотке крови достоверно снижаются по сравнению с дооперационными значениями, возможно, вследствие восстановления коронарного кровотока. Однако

по мере увеличения срока после КШ у пациентов отмечалось постепенное повышение уровней TGF- β 1, которые к концу наблюдения достигали значений, установленных до операции.

Как отмечалось ранее, TGF- β 1 участвует в ремоделировании сосудов и миокарда, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза [6, 18]. Развитие фиброза связано с избыточным образованием соединительной ткани в результате усиления продукции коллагена и нарушения деградации белков внеклеточного матрикса. Также TGF- β 1 увеличивает содержание коллагена за счет прямого влияния на миофиibroбласты, способствуя процессу фиброобразования [6, 2, 32]. В частности, этот цитокин регулирует экспрессию генов, кодирующих фибриллярный коллаген I и III типов [37].

При оценке результатов КШ, проведенного в нашей клинике, оказалось, что за 48 месяцев наблюдения среди пациентов не было отмечено случаев смерти, что подтверждает хороший эффект оперативного лечения пациентов с ОКС TGF- β 1 БПСТ. Через 2 года после операции у 86,8% больных сохранялся положительный эффект операции, который подтвердился результатами нагрузочных тестов.

Анализ значений TGF- β 1 в сыворотке крови у исследуемых пациентов и особенностей течения ИБС после операции показал, что рецидив ишемии миокарда ассоциирован с повышением уровня этого медиатора воспаления. У больных

с рецидивом ишемии миокарда после КШ содержание TGF-β1 было достоверно выше, чем у пациентов без рецидива ишемии миокарда. Данный факт указывает, вероятно, на обострение хронического воспаления, которое проявляется возобновлением клинической симптоматики. Также, исходя из биологических особенностей TGF-β1, можно предположить, что повышенное содержание этого фактора на поздних сроках после операции отражает степень ремоделирования сосудов и миокарда. Кроме того, известно, что в основе хронического воспаления имеется увеличение всех ростовых факторов, которые отвечают в том числе за васкуляризацию. В настоящее время роль неоангиогенеза рассматривается как одно из патогенетических звеньев обострения воспаления. Новообразованные тонкостенные сосуды легко ранимы, что может приводить к кровоизлияниям внутри бляшки и способствовать доступу новых медиаторов воспаления в центр атеромы [18].

Следует отметить, что на наш взгляд, значимым результатом является приближение уровня TGF-β1 у пациентов с рецидивом ишемии миокарда к дооперационным значениям (на фоне ОКС БПСТ), а у больных с благоприятным течением ИБС после КШ содержание этого показателя

практически не отличалось от контрольной группы больных со стабильной ИБС.

При использовании множественного регрессионного анализа была установлена зависимость между уровнем TGF-β1 и рецидивом ишемии миокарда после КШ, а также наличием отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям ($R^2 = 0,08$; $F = 6,36$; $p < 0,003$). Данная зависимость представлена графически на рисунке 2 и описывается формулой, из которой следует, что при наличии у пациента рецидива стенокардии после КШ уровень TGF-β1 в сыворотке крови в отдаленном послеоперационном периоде увеличивается, а при отягощенной наследственности в анамнезе — наоборот, уменьшается:

$$TGF-\beta 1 = \exp (4,13 + 0,40 \times Rec - 0,33 \times Nasled),$$

где TGF-β1 — уровень TGF-β1 в сыворотке крови (нг/мл);

exp — основание натурального логарифма ($e = 2,72...$);

Rec — клинический рецидив ишемии миокарда (нет — 0; есть — 1);

Nasled — наследственность по ИБС (нет — 0; есть — 1).

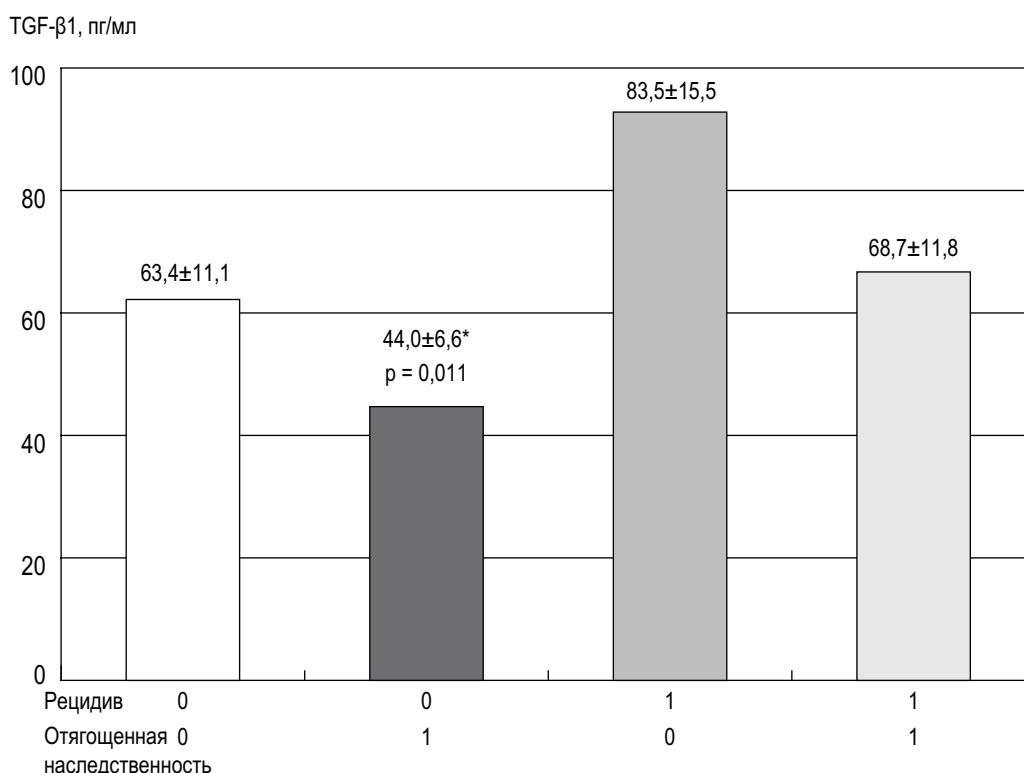


Рисунок 2. Зависимость содержания TGF-β1 в послеоперационном периоде от наличия рецидива ишемии миокарда и отягощенной наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы

Примечание. На фоне столбцов указаны значения, рассчитанные по формуле (1), над столбцами — фактические средние значения и их ошибки в 4 группах с различными сочетаниями анализируемых признаков (1 — признак присутствует, 0 — признак отсутствует).

* — $p < 0,05$ относительно больных без рецидива ишемии миокарда и без отягощенной наследственности по ИБС.

Полученные результаты показали, что содержание TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов через 6 месяцев после КШ достоверно уменьшается по сравнению с дооперационным периодом. По мере увеличения срока после операции уровень этого медиатора воспаления повышается. Обнаруженная нами ассоциация между содержанием TGF- β 1 и развитием рецидива ишемии миокарда после КШ позволяет рассматривать высокий уровень TGF- β 1 одним из факторов риска развития или возобновления симптоматики ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда на фоне ОКС БПСТ. Изучение динамики TGF- β 1 при ИБС, в том числе после КШ, безусловно, имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления, связанные с атеросклерозом.

Список литературы

1. Гавришева Н.А., Алексеева Г.В., Сесь Т.П., Беркович О.А., Панов А.В. Маркеры воспалительного процесса у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 184.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 551 с.
3. Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Гусев Е.Ю., Левит А.Л. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза // Инфекции в хирургии. — 2007. — № 1. — С. 33–37.
4. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 48–53.
5. Мамаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А., Лукина Е.Л., Ивашкин В.Г. Содержание противовоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 30–34.
6. Моисеева О.М., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В., Мартынова М.Г. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза. Клиническая и экспериментальная кардиология / Под ред. Е.В. Шляхто. — СПб., Академический медицинский центр, 2005. — С. 80–88.
7. Сергеев И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 12–17.
8. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
9. Bogavac-Stanojevic N., Djurovic S., Jelic-Ivanovic Z. Circulating transforming growth factor-beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease // Clin. Chem. Lab. Med. — 2003. — Vol. 41, N 7. — P. 893–898.
10. Chen Y.G., Meng A.M. Negative regulation of TGF-beta signaling in development // Cell. Res. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 441–449.
11. Dong Y., Zhang H.F., Chen H., Yang X.J., Li J., Shu C.L., Cheng Y. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV // Immunology. — 2004. — Vol. 20, N 3. — P. 331–333.
12. Doran A.C., Meller N., McNamara C.A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 812–819.
13. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L., Coelho O.R., Nicolau J.C., Blotta M.H., Serrano C.V. Jr. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease: a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. — 2008. — Vol. 196, N 1. — P. 434–442.
14. Gongora E., Sundt T.M. Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass // Cardiac Surgery in the Adult / Ed. By L. Cohn. — New York: McGraw-Hill, 2008. — P. 599–632.
15. Grainger D.J. TGF-beta and atherosclerosis in man // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 74, N 2. — P. 213–222.
16. Gu Y.J., Mariani M.A., van Oeveren W., Grandjean J.G., Boonstra P.W. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 65, N 2. — P. 420–424.
17. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N 16. — P. 1685–1695.
18. Hansson G.K., Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6, N 7. — P. 508–519.

19. Itman C., Mendis S., Barakat B., Loveland K.L. All in the family: TGF-beta family action in testis development // *Reproduction*. – 2006. – Vol. 132, N 2. – P. 233-246.
20. Khalil N. TGF- β : from latent to active // *Microbes Infect.* – 1999. – Vol. 1, N 15. – P. 1255-1263.
21. Lawrence D.A. Transforming growth factor beta: a general review // *Eur. Cytokine Netw.* – 1996. – Vol. 7, N 3. – P. 363-374.
22. Leask A. TGF beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, N 2. – P. 207-212.
23. Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, N 25. – P. 3481-3488.
24. Licona-Lim n P., Soldevila G. The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights // *Immunol. Lett.* – 2007. – Vol. 109, N 1. – P. 1-12.
25. Mallat Z., Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, N 5. – P. 523-529.
26. Mallika V. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective // *Angiology*. – 2007. – Vol. 58, N 5. – P. 513-522.
27. Matata B.M., Sosnowski A.W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69, N 3. – P. 785-791.
28. Mauriello A., Sangiorgi G., Fratoni S., Palmieri G., Bonanno E., Anemona L., Schwartz R.S., Spagnoli L.G. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, N 10. – P. 1585-1593.
29. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85, N 1. – P. 1-31.
30. Niccoli G., Lanza G.A., Spaziani C., Altamura L., Romagnoli E., Leone A.M., Fusco B., Trani C., Burzotta F., Mazzari M.A., Mongiardo R., Biasucci L.M., Rebuzzi A.G., Crea F. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 117, N 3. – P. 306-311.
31. Padera R.F. Jr., Schoen F.J. Pathology of cardiac surgery // *Cardiac Surgery in the Adult* / Ed. By L. Cohn. – New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 111-178.
32. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis // *Acta Med. Indones.* – 2007. – Vol. 39, N 2. – P. 86-93.
33. Singh N.N., Ramji D.P. The role of transforming growth factor-beta in atherosclerosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2006. – Vol. 17, N 6. – P. 487-499.
34. Shen C.X., Chen H.Z., Ge J. The role of inflammatory stress in acute coronary syndrome // *Chin. Med. J.* – 2004. – Vol. 117, N 1. – P. 133-139.
35. Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48, N 11. – P. 1800-1815.
36. Tsuchida K., Sunada Y., Noji S., Murakami T., Uezumi A., Nakatani M. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, N 11. – P. 1255-1261.
37. Verrecchia F., Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 22. – P. 3056-3062.
38. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 8 – P. 13-18.
39. Wang X.L., Liu S.X., Wilcken D.E. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease // *Cardiovasc Res.* – 1998. – Vol. 37, N 3. – P. 829-830.
40. Zhang L., Yi H., Xia X.P., Zhao Y. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and immune tolerance // *Autoimmunity*. – 2006. – Vol. 39, N 4. – P. 269-276.

поступила в редакцию 30.09.2010

отправлена на доработку 02.10.2010

принята к печати 04.10.2010