

ности Татарстана с позиции системного подхода: автореф. дис. док-ра мед. наук. – Казань, 2007. – 46 с.

9. Сапожников В. М. Некоторые особенности ЖКБ у лиц молодого возраста // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова – 1978. – № 7. – С. 18–21.

10. Цицеров В. И. Распространенность холелитиаза и его ультразвуковая диагностика: дис. канд. мед. наук. – М., 1996. – 181 с.

11. Kratzer W., Walcher T., Arnold F., et al. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents // Z. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 48 (6). – P. 683–687.

12. Shaffer E. A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20 (6). – P. 981–996.

13. Shengelia M., Intskirveli N., Gogebashvili N. Inflammatory markers of gallstones disease in menopausal women // Georgian Med News. – 2012. – Vol. 208. – P. 52–55.

14. Ursafalk: Primary Biliary Cirrhosis. Dyspeptic Complaints. Cholesterol Gallstones. Dr. Falk Pharma GmbH. – 2008. – 198 p.

15. Xu Q., Tao L. Y., Wu Q., et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population // HPB (Oxford). – 2012. – Vol. 14 (6). – P. 373–381.

Координаты для связи с авторами: Трифонова Элла Викторовна – канд. мед. наук, докторант, научный сотрудник ЦНИЛ КГМА, врач-терапевт МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, тел. +7-919-620-52-62, e-mail: rgsbancorp@mail.ru; Сайфутдинов Рафик Галимзянович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии КГМА, тел. +7-917-391-11-24; Сайфутдинова Татьяна Васильевна – ассистент кафедры врачей общей практики и терапии КГМА, тел. +7-917-878-51-09.



УДК 612.017:611.018.74:613.84

Е. В. Фефелова, С. В. Измestьев, П. П. Терешков, А. А. Дутов, А. В. Мартынова, Н. Н. Цыбиков

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ И АУТОАНТИТЕЛ К АЛЬБУМИНУ, МОДИФИЦИРОВАННОМУ ГОМОЦИСТЕИНОМ, У НИКОТИНЗАВИСИМЫХ ЛИЦ

Читинская государственная медицинская академия, 672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, г. Чита

Резюме

Исследовали уровень интерлейкинов 1b, 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухолей, циркулирующих эндотелиальных клеток с определением процента живых и мертвых клеток, гомоцистеина и аутоантитела к альбумину, модифицированному гомоцистеином у курящих и не курящих молодых людей. Показано, что в крови у курящих концентрация гомоцистеина, интерлейкинов 10, 8, 4 и фактора некроза опухолей выше, чем у не курящих. В слюне наблюдался высокий уровень аутоантител класса IgAs к модифицированному альбумину. Выявлено семикратное увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток у курильщиков с резким увеличением процента мертвых эндотелиоцитов.

Ключевые слова: гомоцистеин, цитокины, аутоантитела, циркулирующие эндотелиальные клетки.

E. V. Fefelova, S. V. Izmetjev, P. P. Tereshkov, A. A. Dutov, A. V. Martynova, N. N. Tsybikov

THE EVALUATION OF CYTOKINES, CIRCULATING ENDOTHELIOCYTES AND AUTOANTIBODIES LEVEL TO HOMOCYSTEINE MODIFIED ALBUMIN IN SMOKING PEOPLE

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The level of 1b, 4, 6, 8, 10 interleukins, the tumors necrosis factor, circulating endotheliocytes with percentage of alive and dead cells, homocysteine level, homocysteine antibodies, modified albumin were evaluated in smoking and non-smoking young people. Homocysteine level, interleukin 10, 8, and 4 levels as well as tumor necrosis factor level were higher in smoking people than in non-smoking. The saliva of smoking group contained high level of IgAs autoantibodies to homocysteine modified albumin. The level of circulating endotheliocytes with high percentage of dead cells was seven times higher in smoking population than in non-smoking.

Key words: homocysteine, cytokines, autoantibodies, circulating endotheliocytes.

Курение является одной из основных причин возникновения и прогрессирования ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, расстройств периферического кровообращения и поражения вен нижних конечностей у женщин молодого возраста [3, 7].

Известно несколько гипотез, обосновывающих основные пути цитотоксического влияния компонентов дыма сигарет на эндотелий сосудов: прямое повреждение эндотелиоцитов; изменение структуры и функции лейкоцитов крови – трансформация моноцитов в макрофаги секреторного типа и продуцирование ими цитокинов; иммунотоксический путь повреждения клеток – фиксация гликопротеидов табака на поверхности эндотелиоцитов (гаптена) и образование к ним антител; иммуноаллергический механизм – образование антител к гликопротеинам табака и секреция медиаторов повреждения [10]. Возможным повреждающим механизмом является повышение уровня гомоцистеина. Никотин вызывает снижение концентрации витамина В₆, необходимого для превращения гомоцистеина в цистотинин и тем самым приводит к повышению уровня гомоцистеина. А это оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада [4, 5, 7, 8]. Однако в ряде проспективных исследований статистически значимой корреляционной связи между уровнем ГЦ и риском развития ИБС обнаружено не было [6].

Цель исследования – изучение уровня цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином, у никотинзависимых лиц.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 2 группах добровольцев (n=10, в каждой группе), мужчин, средний возраст которых составил 20±1 год. В первую группу вошли курящие, (средний показатель индекса курения – 4,9 пачка/лет), во 2 группу – некурящие. Концентрацию гомоцистеина в образцах определяли методом ВЭЖХ [1]. Уровень аутоантител к модифицированному альбумину гомоцистеином определялся по оригинальной методике. В сыворотке определяли содержание IgG, в слюне – IgAs. Уровни интерлейкинов (IL) определяли иммуноферментным способом с диагностическими наборами производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) определяли методом проточной цитофлюориметрии на аппарате ВТ 5000 с антителами к CD146+, CD45, также использовался ионный краситель 7AAD для выявления живых и мертвых клеток эндотелия. Определялось количество CD146+CD45- клеток на 500 000 клеток крови.

Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го, 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

Результаты и обсуждение

Содержание общего гомоцистеина как в сыворотке, так и в слюне не выходило за пределы референсных

значений, но при этом имело статистически значимое различие в исследуемых группах. При этом титр аутоантител (IgG) к альбумину, модифицированному гомоцистеином в сыворотке крови не отличался у курящих и некурящих молодых людей. Содержание же аутоантител (IgAs) в слюне имело статистически значимое различие (таблица).

У курящих молодых людей уровень интерлейкина 10 увеличивался более чем в 25 раз, интерлейкина 8 – в 3,5 раз. Менее значимо возросли концентрации интерлейкина 4 и TNFα – их концентрация составила у курильщиков 0,48 и 1,0 пкг/мл соответственно (таблица).

Некоторые биохимические и иммунологические показатели у никотинзависимых молодых людей

Параметры	Некурящие (n=10)	Курящие (n=10)
Общий гомоцистеин сыворотки (мкмоль/л)	7,83 (6,08; 10,55)	12,22 (10,89; 15,31) p=0,0031
Общий гомоцистеин слюны (мкмоль/л)	0,48 (0,28; 1,02)	2,13 (1,83; 2,69) p<0,001
Аутоантитела (IgG) сыворотки (МЕд/мл)	0,061 (0,038; 0,084)	0,06 (0,038; 0,074)
Аутоантитела (IgAs) слюны (МЕд/мл)	0,0 (0,0; 0,0)	0,005 (0,001; 0,027) p=0,013
IL 1 b (пкг/мл)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
IL 4 (пкг/мл)	0,0 (0,0; 0,0)	0,48 (0,32; 0,65) p=0,000127
IL 6 (пкг/мл)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
IL 8 (пкг/мл)	2,0 (1,86; 2,49)	7,29 (5,29; 7,35) p<0,001
IL 10 (пкг/мл)	2,08 (0,0; 5,0)	57,37 (50,0; 67,06) p<0,001
TNFα (пкг/мл)	0,0 (0,0; 0,05)	1,00 (0,00; 1,3) p=0,09
ЦЭК	5,00 (4,00; 6,00)	36,00 (32,50; 43,00) p<0,001
Процент живых ЦЭК	92,54 (92,44; 93,78)	57,33 (56,38; 61,37) p=0,005
Процент мертвых ЦЭК	7,46 (6,22; 7,46)	42,67 (38,63; 43,62) p<0,001

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

IL-10 является ключевым регулятором иммунного ответа: он супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, ингибирует клеточный иммунитет и стимулирует гуморальный иммунитет. IL-8 усиливает миграцию и дегрануляцию нейтрофилов. Кроме этого он активизирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, модулирует продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. TNFα вызывает индукцию экспрессии хемокинов и продукции адгезивных молекул, приводящих к накоплению мононуклеаров в месте повреждения эндотелия сосудов. Он необходим для оптимальной координации в дифференцировке специфических Т-клеток. Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность активировать пролиферацию и функциональную активность как В-лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов [2]. Выраженное повышение уровней данных цитокинов у курящих молодых людей характеризует развитие хронического воспаления поврежденного гомоцистеином эндотелия сосудов. Синтез IL-1b и IL-6 начинается в ответ на повреждение тканей и необходим для осуществления

острофазового ответа [2]. Их концентрация достаточно быстро возвращается к исходному уровню, видимо поэтому, в нашем исследовании мы не зарегистрировали увеличения уровня данных цитокинов.

Наиболее существенные изменения отмечались в количестве циркулирующих эндотелиальных клеток (таблица). В группе курящих наблюдается семикратное повышение ЦЭК ($p < 0,001$), при этом значительно увеличен процент мертвых ЦЭК.

Выводы

Таким образом, у курящих молодых людей повышается уровень общего гомоцистеина, интерлейкинов 10, 8, 4, фактора некроза опухолей, увеличивается количество циркулирующих эндотелиальных клеток со значительным процентом мертвых эндотелиоцитов, что может потенцировать развитие атеросклероза.

Литература

1. Дутов А. А. Определение гомоцистеина и цистеина в плазме/сыворотке крови ВЭЖХ методом с УФ детекцией и твердофазной экстракцией на полимерном сорбенте // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 609–615.

2. Кетлинский С. А. Цитокины: монография. – Фолиант, 2008. – 552 с.

3. Синьков А. В. Оценка прогностической значимости факторов общего сердечно-сосудистого риска для развития инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 12–14. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.

4. Скворцов Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.

5. Шмелева В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза: автореф. дис. ... док-ра мед. наук: 10.01.10. – СПб., 2010. – 47 с.

6. Hackam D.G. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L // Amer. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13. – P. 105–110.

7. Lang D. Homocysteine – induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta Role for superoxide anions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – P. 367–373.

8. Kockx M.M. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? / Cardiovasc Res. – 2000. – Vol. 45. – P. 736–746.

9. McCarron P. Smoking in adolescence and young adulthood and mortality in later life: Prospective observational study // J Epidemiol Community Health. – 2001. – Vol. 55 (5). – P. 334–335.

10. Sceffler S.I. Cigarette smoking potentates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patient with COPD // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 54. – P. 346–354.

Координаты для связи с авторами: *Фефелова Елена Викторовна* – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ЧГМА, тел. +7–924–271–48–24, e-mail: fefelova.elena@mail.ru; *Измestев Сергей Валерьевич* – ассистент кафедры патофизиологии ЧГМА, тел. +7–924–471–76–35, e-mail: Izmestev.Sergej@mail.ru; *Терешков Павел Петрович* – канд. мед. наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, тел. +7–924–271–69–15, e-mail: trp6915@mail.ru; *Цыбиков Намжил Нанзатович* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ЧГМА, тел. +7–914–144–86–53, e-mail: thybikov@mail.ru; *Дутов Алексей Александрович* – д-р мед. наук, профессор лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, тел. +7–914–455–81–59, e-mail: Dutovaa@yandex.ru; *Мартынова Анастасия Владимировна* – аспирант кафедры химии ЗабГУ, тел. +7–914–455–81–59.

