

КИСЕЛЕВ

Николай Сергеевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА
ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ
ФАКТОРОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Базарный Владимир Викторович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Макеев Олег Германович**

Доктор медицинских наук, профессор **Кривохижина Людмила Владимировна**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «26» мая 2010 года в «10» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, а с авторефератом на сайте www.usma.ru

Автореферат разослан «24» апреля 2010 г.

Ученый секретарь Совета
по защите докторских диссертаций
Доктор медицинских наук, профессор



Базарный В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по данным популяционных исследований неуклонно растет (Rosamond W. et al., 2008; Lloyd-Jones D. et al., 2009). ССЗ по-прежнему лидируют среди причин смертности людей во всем мире, и такая тенденция по прогнозам исследователей будет сохраняться ближайшие 15 лет. Только в России в 2007 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 734 случая из 1460 в расчете на 100 000 населения, что составляет 50,3% (Бокерия Л.А. и соавт., 2009). Это диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития данной патологии, поиска и разработки новых патогенетических средств их коррекции, что, безусловно, является одной из приоритетных задач медицины XXI века. Решение данной проблемы невозможно без глубокого понимания механизмов патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что в ее основе лежат развитие атеросклероза и нарушения коронарного кровотока (Гуревич В.С., 2006; Stary H.C. et al., 1995; Han S.H. et al., 2009). Результаты исследований последних лет убедительно показали, что в патогенезе ИБС немаловажную роль играют также иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины. В частности, нейтрофилы участвуют в формировании и прогрессировании атеросклеротического повреждения в стенке сосудов, их активация патогенетически связана с развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Эти данные перевернули имеющиеся на рубеже XX века представления о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и опровергли оптимистичные прогнозы о том, что лечение гиперхолестеринемии и гипертензии может привести к полному устранению ИБС в ближайшие два-три десятилетия (Hansson G.K., 2005).

Современными патофизиологами предложен новый подход к коррекции поражений сердца и других органов, основанный на стимуляции восстановительных процессов с помощью клеточных и биотехнологий:

трансплантация стволовых клеток, использование рекомбинантных белков и пептидов, в частности, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), и генная терапия (введение плазмидных или вирусных генных конструкторов, кодирующих терапевтические белки). Их применение при сердечно-сосудистой патологии в эксперименте, а также в единичных пилотных клинических исследованиях в ряде случаев позволяло добиться стимуляции регенераторных процессов в миокарде (Grauss R.W. et al., 2008; Boudoulas K.D. et al., 2009), частичного или полного восстановления способности сердечной мышцы к сокращению (Bartunek J. et al., 2005; Kang H.J. et al., 2006), активации ангиогенеза в поврежденном участке и перинфарктной зоне (Askari A.T. et al., 2002; Ohtsuka M. et al., 2004), предотвращения повторных случаев инфаркта или других нарушений деятельности сердца (Ellis G., 2006). Однако другие авторы отмечают, что использование клеточной терапии не всегда эффективно и предсказуемо, а иногда может сопровождаться значительным риском (Рубина К.А. и соавт., 2007; Kang H.J. et al., 2004; Meyer G.P. et al., 2006; Lamontagne F. et al., 2008). Множество вопросов вызывает и применение в клинической практике ростовых факторов. В частности имеются попытки использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) для лечения болезней сердца, в том числе инфаркта миокарда. Однако, сведения о влиянии Г-КСФ на морфо-функциональное состояние миокарда, процессы его ремоделирования фрагментарны и противоречивы.

Таким образом, недостаток клинико-экспериментальных данных, их систематизации и осмысления ограничивает возможности разработки новых технологий коррекции восстановительных процессов в сердце и сосудах. Поэтому дальнейшие исследования в этом направлении не теряют своей актуальности.

Цель исследования – оценить влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на восстановительные процессы в миокарде при его повреждении.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние Г-КСФ на миокард интактных экспериментальных животных.
2. Изучить влияние Г-КСФ на морфо-функциональные особенности сердечной мышцы при постстрессорной миокардиодистрофии.
3. Разработать модель повреждения миокарда на крысах.
4. Оценить влияние Г-КСФ на восстановительные процессы в миокарде при экспериментальном инфаркте миокарда.

Научная новизна. Впервые показано влияние Г-КСФ на морфо-функциональное состояние миокарда экспериментальных животных. Выявлены особенности восстановительных процессов в миокарде при постстрессорной миокардиодистрофии и при инфаркте миокарда под влиянием Г-КСФ. Впервые описана возможность коррекции острых повреждений миокарда с помощью Г-КСФ. Предложен «Способ коррекции постстрессорных нарушений функции миокарда» (Патент РФ № 2364414).

Практическая значимость. Разработана новая экспериментальная модель острого инфаркта миокарда, которая позволяет проводить тестирование различных физических и биологических факторов на процессы саногенеза в условиях восстановленного коронарного кровотока. Патогенетически обоснована терапия острых нарушений миокарда человеческим рекомбинантным Г-КСФ – нейпогеном.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследований внедрены в исследовательскую практику ГУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи Институт медицинских клеточных технологий», отдела общей патологии ЦНИЛ и в учебный процесс на кафедрах нормальной и патологической физиологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, а также на кафедре биологии ГОУ ВПО Нижнетагильской государственной социально-педагогической академии.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (С.-Петербург, 2009),

на научных конференциях отдела общей патологии ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава (Екатеринбург, 2008, 2010).

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфо-функциональное состояние миокарда изменяется при хроническом воздействии Г-КСФ.
2. Введение Г-КСФ при остром повреждении миокарда оптимизирует течение восстановительных процессов.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 116 страниц печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 55 отечественных и 114 иностранных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 29 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала. Исследование проведено на экспериментальных животных – 126 крысах породы Вистар стадного разведения и 62 беспородных мышах. Исследование проспективное по типу «случай-контроль». Для решения задач работы было проведено три серии исследований по оценке действия препарата на миокард животных в условиях однократного и длительного введения, на моделях постстрессорной миокардиодистрофии и острой ишемии миокарда.

Животных содержали в стандартных условиях вивария, предусмотренных «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения». Манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с положениями Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии.

Все эксперименты проведены в весенний период, биологический материал получали в утренние часы. Эвтаназию животных осуществляли путем дислокации шейных позвонков под глубоким эфирным наркозом по окончании серии эксперимента.

Г-КСФ в виде препарата нейпоген (Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд., Швейцария) вводили животным в дозе 1,68 МЕ, разведенный стерильным физиологическим раствором до 0,2 мл в различных режимах в зависимости от задач исследования.

Постстрессорную миокардиодистрофию вызывали путем моделирования травматического стресса.

Моделирование инфаркта миокарда выполняли интрамиокардиальным введением 0,015 мг адреналина. Наличие инфаркта миокарда верифицировали на основании комплекса методов – электрофизиологического исследования (в частности, изменение комплекса QRS и подъем сегмента ST), биохимического анализа крови (в том числе – достоверное повышение активности МВ фракции креатинфосфокиназы), а также результатами морфологического исследования сердечной мышцы.

Лабораторные исследования. Для оценки общей реактивности организма и, в частности, контроля стресс-реакции использовали общий анализ крови. Кровь для исследования получали из каудальной вены общепринятым способом. Исследование выполняли на гематологическом анализаторе МЕК 6400 (Япония), с помощью которого оценивали уровень гемоглобина и количество клеток крови в соответствии с руководством к прибору. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных азур-эозином по Романовскому, используя стандартную методику.

Кровь для биохимических исследований получали путем прямой пункции нижней полой вены в вакуумные пробирки Sarstedt Monovette (Германия). Уровень С-реактивного белка анализировали полуколичественным методом латекс-агглютинации («Ольвекс», Санкт-Петербург). Изофермент МВ креатинфосфокиназы [ФК; КФ 2.7.3.2] определяли методом ферментативного

ингибирования. Активность ферментов – маркеров повреждения тканей: лактатдегидрогеназы [ЛДГ; КФ 1.1.1.27], аспаратаминотрансферазы [АСТ; КФ 2.6.1.1] и аланинаминотрансферазы [АЛТ; КФ 2.6.1.1] определялись в сыворотке крови кинетически методами, основанными на рекомендациях Международной федерации по клинической химии (IFCC). На основании полученных результатов рассчитывали индекс АЛТ/АСТ, косвенно характеризующий повреждение сердечной мышцы. Определения ферментов проводились на биохимическом анализаторе Olympus (Япония) с использованием тест-систем, рекомендованных фирмой-производителем прибора. Система оксида азота (NO_x) определялась с помощью реакции Грисса.

Для морфологического исследования готовили гистологические срезы миокарда по стандартным методикам, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Морфометрическое исследование включало определение количества сечения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) на единицу площади и объемные доли клеточного инфильтрата с помощью 100-точечной окулярной сетки.

Лабораторные и морфологические исследования проводились в отделе общей патологии ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава (главный научный сотрудник – профессор, докт.мед.наук В.В. Базарный) и биохимической лаборатории ГУЗ «СОКБ №1» (старший врач Е.А. Карбовничая).

Электрофизиологические исследования. Запись элетрокардиограммы выполнялась в стандартных и усиленных по Гольдбергеру отведениях от конечностей с использованием электрокардиографа ЭК 3/6Т – «ВИТА».

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи персонального компьютера IBM PC под управлением операционной системы Microsoft Windows XP. Для ввода первичных данных использовался табличный процессор Microsoft Excel 2000, а для обработки – статистический программный пакет NCSS&PASS 2001.

Так как гипотеза о том, что выборка извлечена из нормально распределенной совокупности не была подтверждена ни для одного из

исследуемых параметров, для проверки статистических гипотез использованы непараметрические критерии - χ^2 , Уилкоксона-Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, z-критерий с поправкой Бонферрони. Для выявления связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. После одной инъекции препарата Г-КСФ интактным животным активность ферментов, характеризующих реакции повреждения миокарда, существенно не менялась. Не выявлено и каких-либо морфологических нарушений в гистологических препаратах стенки сердца. На электрокардиограмме также не было зарегистрировано каких-либо изменений.

При хроническом воздействии Г-КСФ в течение 6 месяцев у мышей наблюдались косвенные признаки ухудшения состояния здоровья по сравнению с контрольной группой – более часто встречались желтушность склер, изменения состояния кожных покровов и шерсти: сухость, мацерация, нарушение плотности и пигментации волосяного покрова, а также значительно чаще наблюдалось повреждение резцов, замедлялась прибавка в весе. В этой группе также была выше и летальность животных (рис. 1).

При морфологическом исследовании у животных через 6 месяцев после введения Г-КСФ в сердце отмечались лимфо-плазмочитарная инфильтрация и более выраженный, чем в контрольной группе, интерстициальный склероз. При этом отмечалось увеличение числа сосудов микроциркуляторного русла.

На основании полученных данных нами сделан вывод о том, что однократное введение Г-КСФ интактным животным не вызывает морфо-функциональных изменений в миокарде. В тоже время при хроническом введении эффекты этого цитокина на организм и, в частности, на структуру тканей сердца неоднозначны. С одной стороны, его действие приводит к активизации микроциркуляторного русла, с другой – при использовании

Г-КСФ в сердце развивается хронический воспалительный процесс и более выраженный, чем в контроле, кардиосклероз.

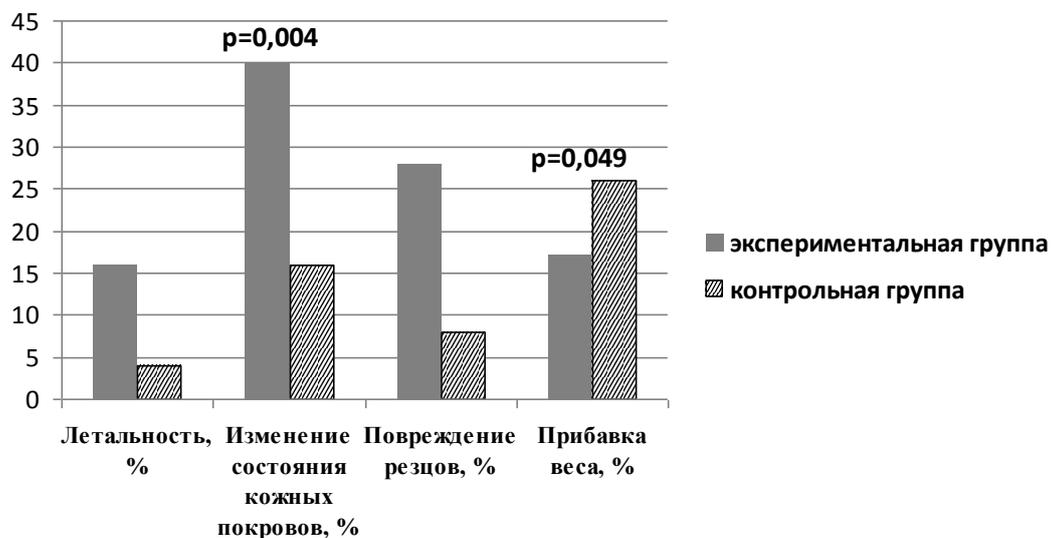


Рис. 1. Сравнительная характеристика некоторых показателей состояния животных при длительном (в течение 6 месяцев) введении Г-КСФ.

Следующий раздел работы был посвящен изучению влияния Г-КСФ на миокард при постстрессорной миокардиодистрофии. В контрольной группе лабораторных животных на 10-е сутки после моделирования стресса в стенке сердца наблюдались умеренно выраженные структурные нарушения реактивного характера. В частности, в эндокарде отмечались отек, сегментарная деструкция эндотелия, а в миокарде – расстройства кровообращения и очаговые дистрофические изменения в кардиомиоцитах.

При введении препарата Г-КСФ наблюдались дистрофические изменения в миокарде, а нарушения микроциркуляции были менее выражены. Этот феномен можно объяснить исходя из имеющихся данных о механизмах влияния данного регулятора на функции организма.

Для решения одной из задач исследования была разработана оригинальная экспериментальная модель инфаркта миокарда, менее травматичная по сравнению с известными ранее (перевязка коронарных артерий, электро- или крио- повреждение сердечной ткани и т.д.). Это достигнуто интрамиокардиальным введением 0,015 мл 0,1 % адреналина в переднюю

стенку левого желудочка сердца крыс в проекции проксимальной части передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, что приводит к формированию зоны ишемии и некроза. Наличие острого инфаркта миокарда было доказано морфологически, повышением активности ферментов (КФК-МВ, ЛДГ, АСТ) и электрокардиографически (рис. 2, 3).

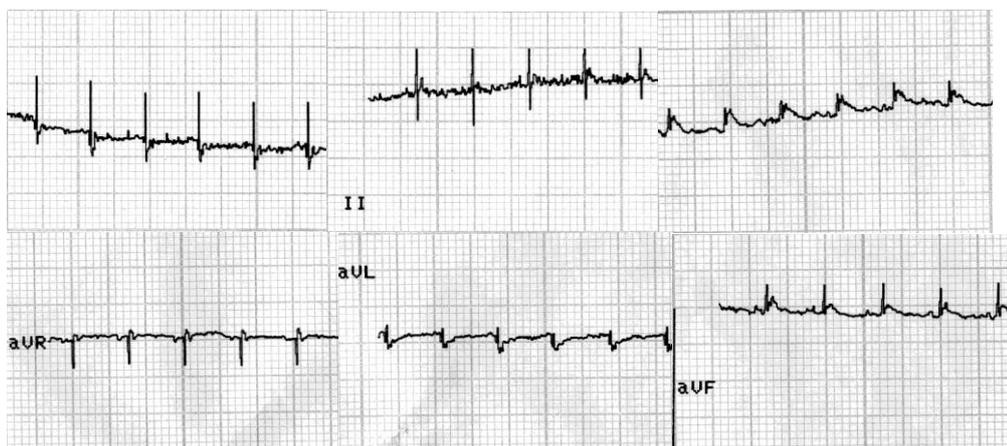


Рис. 2. Электрокардиограмма, снятая до интрамиокардиального введения адреналина.

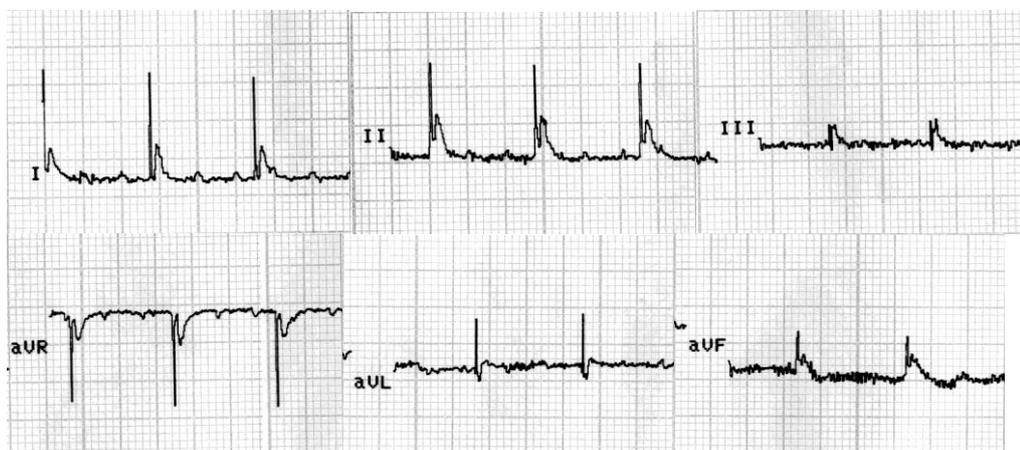


Рис. 3. Электрокардиограмма, снятая через 5 минут после интрамиокардиального введения адреналина.

Введение Г-КСФ заметно изменило течение постинфарктного периода. К концу первых суток у животных обеих групп зафиксировано повышение уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) – одного из наиболее

чувствительных и специфичных лабораторных признаков инфаркта миокарда, а также АСТ и ЛДГ, обладающих меньшей диагностической эффективностью, но входящих в традиционные диагностические панели инфаркта миокарда. Кроме того, в этом же сроке отмечается значительное увеличение концентрации СРБ и оксида азота (рис. 4), вероятно, указывающее на активизацию механизмов воспаления и иммунного ответа. Как в одной, так и в другой группе, регистрируются аналогичные изменения, достоверно превышающие исходный (дооперационный) уровень в несколько раз. Выявлено статистически значимое различие между группами по уровню оксида азота, что, вероятно, свидетельствует о мобилизации механизмов регенерации тканей у животных экспериментальной группы. Характер корреляционных связей также указывает на различия в механизмах реализации патологического процесса у крыс на фоне приема препаратов Г-КСФ и плацебо (рис. 5 А).

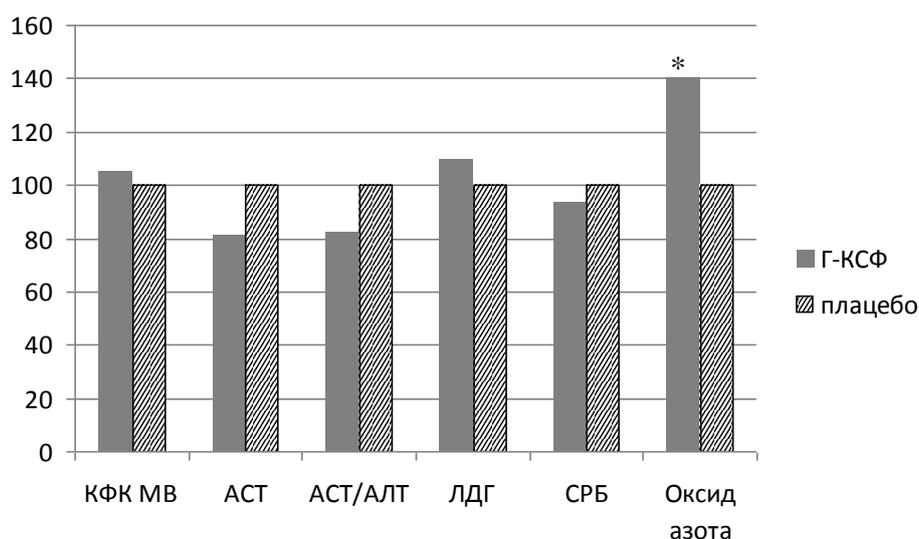
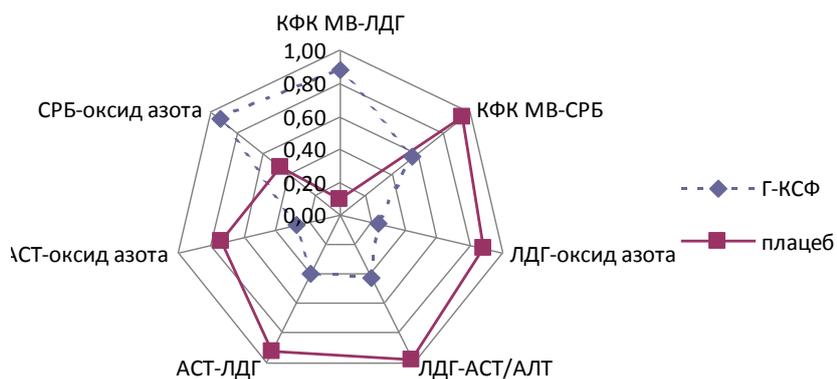
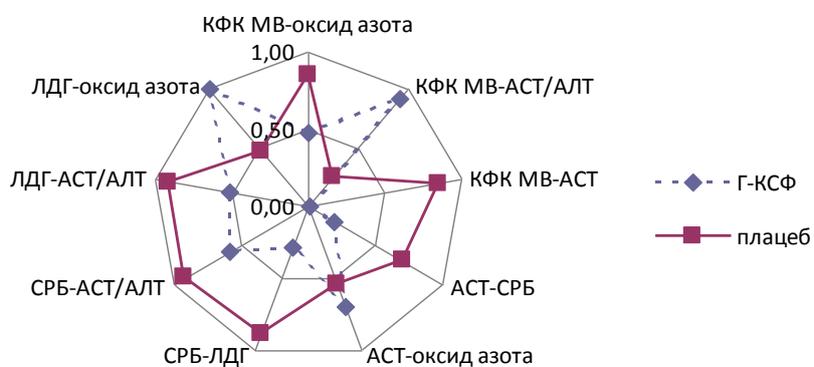


Рис. 4. Биохимические показатели у животных через 1 сутки после моделированного инфаркта миокарда.

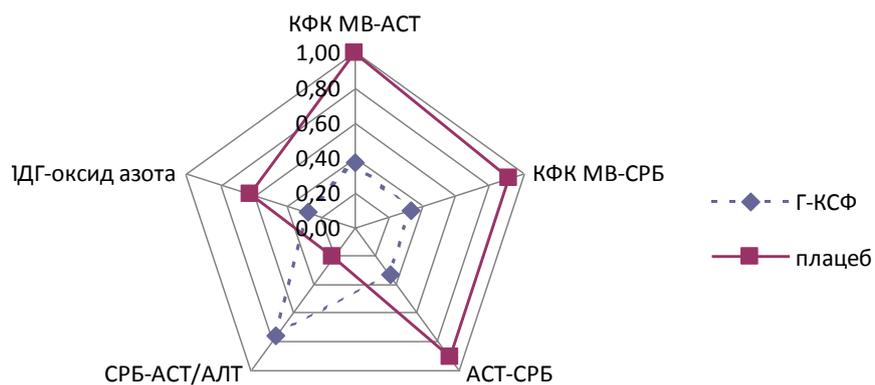
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо.



А)



Б)



В)

Рис. 5. Характер корреляционных связей биохимических показателей крови крыс после моделированного инфаркта миокарда:

А) в сроке 1 суток; Б) в сроке 7 суток; В) в сроке 14 суток.

Так, в группе животных, получавших Г-КСФ, установлена прочная корреляционная связь между признаками в паре «СРБ-оксид азота» ($r=0,92$, $p<0,05$), в отличие от контроля, где было отмечено большее количество значимых корреляционных взаимосвязей – «КФК МВ-СРБ» ($r=0,95$, $p<0,05$), «АСТ-ЛДГ» ($r=0,92$, $p<0,05$), «АСТ-оксид азота» ($r=0,73$, $p<0,05$), «ЛДГ-оксид азота» ($r=0,89$, $p<0,05$), «ЛДГ-АСТ/АЛТ» ($r=0,98$, $p<0,05$).

При морфологическом исследовании на первые сутки после экспериментального воздействия у животных обеих групп обнаружены диффузные дистрофические изменения кардиомиоцитов на фоне интерстициального отека. Гистологическая картина значимо коррелирует в группе Г-КСФ с уровнем КФК МВ ($r=0,69$, $p<0,05$) и индексом АСТ/АЛТ ($r=0,61$, $p<0,05$), а в группе плацебо с содержанием КФК МВ ($r=0,61$, $p<0,05$) и СРБ ($r=0,81$, $p<0,05$), что также указывает как на некоторые сходства, так и на различия в механизмах восстановления миокарда у животных исследуемых групп.

К 7 суткам постинфарктного периода обнаружены более выраженные отличия между исследуемыми группами. Так, у животных, получавших Г-КСФ, в крови отмечается нормализация биохимических показателей. В другой группе тенденция к снижению концентрации обнаруживается не по всем исследуемым параметрам. Так, отмечается достоверное по сравнению с группой Г-КСФ увеличение к этому сроку содержания КФК-МВ ($p<0,05$). Кроме того, значимо высоким по сравнению с дооперационным остается уровень СРБ, ЛДГ и индекс АСТ/АЛТ ($p<0,05$) (рис. 6). Изменяется и характер корреляционных связей между биохимическими показателями в этот период наблюдения (рис. 5 Б), что указывает на фазность и разнонаправленность процессов, протекающих в миокарде в постинфарктном периоде у животных в исследуемых группах. При морфологическом исследовании препаратов сердца крыс, получавших плацебо, выявлено, что через 7 суток после экспериментального воздействия у них развивается очаговый некроз миокарда на фоне выраженных расстройств кровообращения (рис. 7).

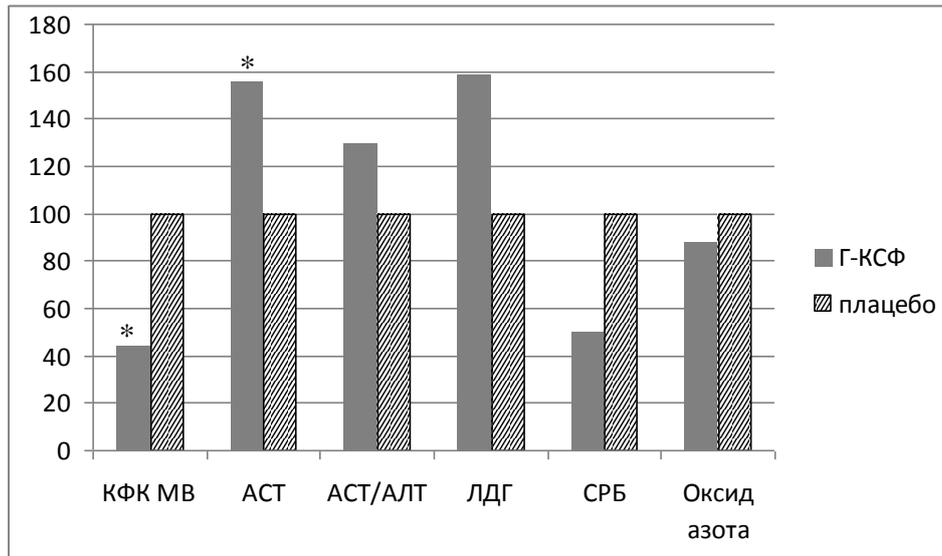


Рис. 6. Биохимические показатели крови крыс через 7 суток после моделированного инфаркта миокарда.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо.

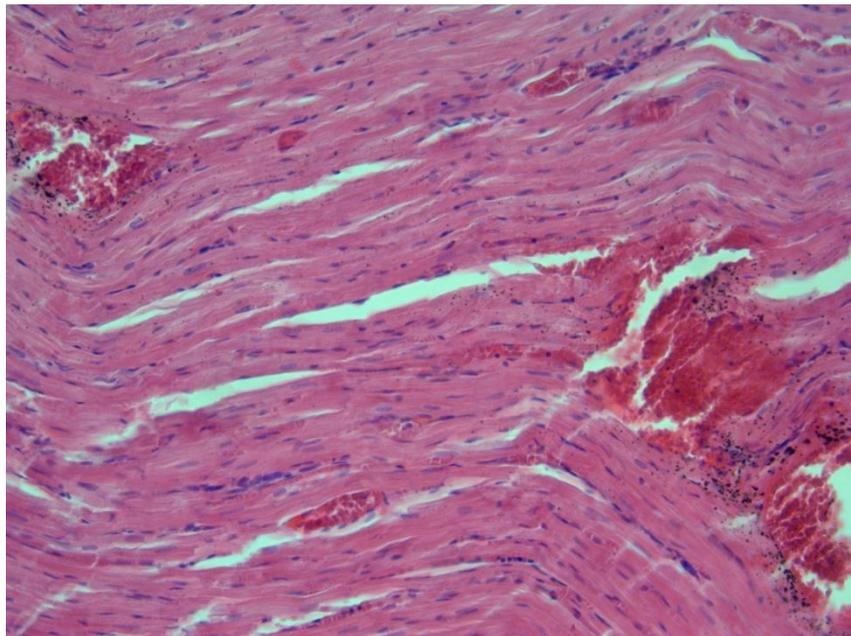


Рис. 7. Сердце крысы, 7 суток после повреждения. Инфаркт миокарда с геморрагическим пропитыванием и перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилин-эозин. x200.

Гистологическая картина у животных этой группы значимо коррелирует с увеличением уровня КФК-МВ ($r=0,98$, $p<0,05$), а также с изменениями содержания АСТ ($r=0,90$, $p<0,05$) и оксида азота ($r=0,75$, $p<0,05$) в этом сроке наблюдения.

Подобных морфологических изменений в сердце через 7 суток постинфарктного периода на фоне терапии Г-КСФ не выявлено.

На рисунке 8 представлена сравнительная характеристика изменения концентрации ферментов, СРБ и оксида азота по отношению к дооперационному уровню в крови животных на фоне приема препаратов Г-КСФ и плацебо через 14 суток наблюдения после моделированного инфаркта миокарда.

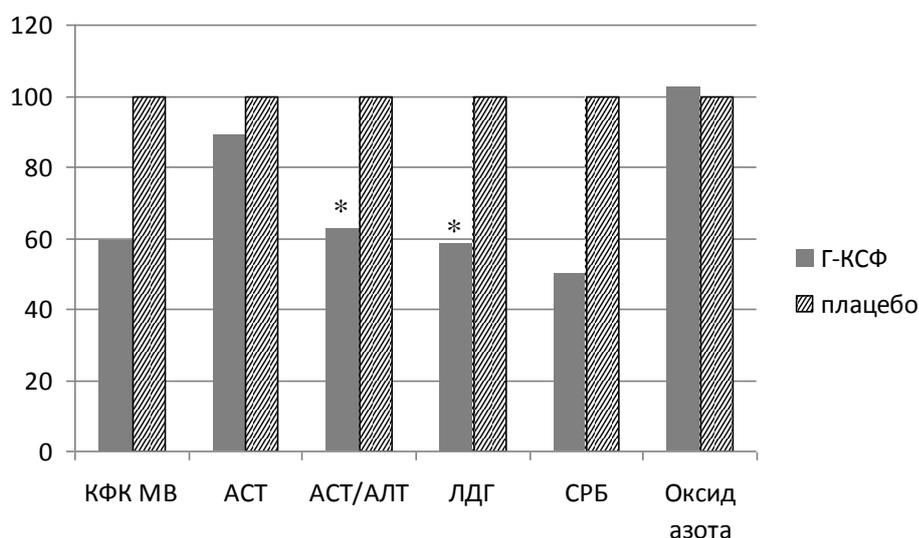


Рис. 8. Биохимические показатели крови через 14 суток наблюдения после моделированного инфаркта миокарда.

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с группой плацебо.

В этот период в группе животных, принимавших препараты Г-КСФ, уровень биохимических показателей практически не отличается от исходного (дооперационного) уровня. В контрольной группе отмечается тенденция к снижению уровня определяемых биохимических показателей, однако некоторые из них (ЛДГ, индекс АСТ/АЛТ) остаются еще достоверно высокими как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с группой

Г-КСФ. В этом сроке отмечается снижение количества значимых корреляционных связей, особенно в группе животных, получавших цитокиновую терапию (рис. 5 В).

Через 14 суток после экспериментального инфаркта при морфологическом исследовании в миокарде крыс ишемических некрозов не обнаружено, однако в группе животных, получавших плацебо, отмечаются дистрофические и атрофические изменения кардиомиоцитов, а в условиях применения Г-КСФ – диффузная компенсаторная гипертрофия миокарда при наличии в интерстиции макрофагальных инфильтратов.

Результаты нашего эксперимента позволяют сделать следующее заключение. Введение при экспериментальном инфаркте миокарда Г-КСФ достоверно снижает некротические и дистрофические изменения в кардиомиоцитах, в более ранние сроки вызывает нормализацию микроциркуляции.

Данные, полученные на модели постстрессорной миокардиодистрофии и инфаркта миокарда в значительной степени совпадают, что указывает на универсальный характер репаративных процессов в миокарде при его повреждении под влиянием Г-КСФ.

Положительное влияние Г-КСФ на восстановительные процессы в сердечной мышце может быть связано с различными механизмами. Один из них реализуется через воздействие на клетки-предшественники миелопоэза. На основании данных литературы можно предположить, что под влиянием Г-КСФ при повреждении миокарда происходит «осаждение» клеток костного мозга в участках поврежденного миокарда, их трансдифференцировка в кардиомиоциты (Gleissner C.A. et al., 2007; Westerweel P.E. et al., 2008; Bearzia C. et al., 2009). В нашем исследовании мы не установили новообразования кардиомиоцитов, однако выявленное снижение дистрофических изменений, вероятно, связано с влиянием Г-КСФ на процессы апоптоза и некроза.

Если данный механизм и представляется гипотетичным, то бесспорно установлено влияние Г-КСФ на пролиферацию, дифференцировку и

функциональную активность нейтрофилов. Под влиянием данного цитокина они принимают участие в ранних стадиях реорганизации поврежденного миокарда, продуцируют различные биологически активные вещества, в том числе – васкулярный эндотелиальный фактор роста и оксид азота, обладающие ангиопротекторными свойствами (Марков Х. М., 2005; Ohtsuka M. et al., 2004; Harada M. et al., 2005; Pacher P. et al., 2007; Abdel-Latif A. et al., 2008). Этим можно объяснить улучшение микроциркуляции, увеличение числа сосудов микроциркуляторного русла, коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Следующий механизм действия Г-КСФ связан с его воздействием на рецепторы негемопозитических клеток. Таковые обнаружены на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, стромальных клетках, фибробластах, различных стволовых клетках (Козлов В.А., 2004; Ihsan S. et al., 2007). Непосредственная стимуляция рецепторов на кардиомиоцитах проявляется уменьшением дистрофических изменений в клетках и угнетением апоптоза.

Длительное воздействие Г-КСФ вызывает развитие в исходно интактном миокарде развитие хронического воспаления, и как его следствие – прогрессирование кардиосклероза. При этом несколько ускорились процессы возрастной инволюции лабораторных животных. Это позволяет сделать предположение о неэффективности Г-КСФ в коррекции склеротических и возрастных изменений в сердце.

Указанные механизмы влияния Г-КСФ на репаративные процессы в миокарде на основании данных литературы и проведенных исследований представлены на рисунке 9.



Рис. 9. Механизм влияния Г-КСФ на восстановительные процессы в миокарде.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не вызывает изменений морфо-функциональных характеристик миокарда лабораторных животных.

2. При длительном введении интактным животным гранулоцитарный колониестимулирующий фактор вызывает развитие хронического воспалительного процесса в миокарде и сокращение продолжительности жизни животных.

3. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор оказывает корригирующее воздействие при острых постстрессорных дистрофических

изменениях миокарда, которое реализуется через восстановление нарушений микроциркуляции.

4. Введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в постинфарктном периоде приводит к более ранней нормализации биохимических маркеров повреждения миокарда, уменьшению объема некроза сердечной мышцы и стимуляции ангиогенеза, что указывает на интенсификацию восстановительных процессов в миокарде.

5. Одним из механизмов влияния гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на миокард является активация нейтрофилов и усиление продукции оксида азота.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интрамиокардиальное введение 0,015 мл 0,1% раствора адреналина крысам создает эффективную экспериментальную модель острого инфаркта миокарда, которая позволяет проводить тестирование различных физических и биологических факторов на процессы саногенеза в условиях восстановленного коронарного кровотока.

2. В экспериментальной разработке новых методов лечения острого инфаркта миокарда следует предусмотреть использование ростовых факторов, в частности Г-КСФ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Базарный В.В., Киселев Н.С., Крохина Н.Б. Коррекция постстрессорных нарушений миокарда гранулоцитарным колониестимулирующим фактором // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 4. – С. 31-32.

2. Киселев Н.С., Крохина Н.Б., Базарный В.В. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на морфофункциональные особенности миокарда мышцей в условиях возрастной инволюции // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 212-213.

3. Базарный В.В., Береснева О.Ю., Валамина И.Е., Исайкин А.И., Киселев Н.С., Крохина Н.Б., Мельникова Т.М., Самойлов Д.С., Селянина О.Н., Тихонина Е.А., Щеколдин П.И. Экспериментальное обоснование иммуноориентированных технологий для коррекции восстановительных процессов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 118-121.

4. Киселев Н.С., Исайкин А.И., Крохина Н.Б., Мельникова Т.М., Киселева Н.С., Базарный В.В. Экспериментальное обоснование кардиопротекторных свойств иммуномодулятора нейпоген // Российский аллергологический журнал. – 2009. – №3, выпуск 1. – С. 242.

5. Киселев Н.С., Крохина Н.Б., Базарный В.В. Иммунокоррекция постстрессорной миокардиодистрофии // Медицинская иммунология. – 2009. – Т.11, № 4-5. – С.319-320.

6. Тихонина Е.А., Кондрашов К.В., Шилко Ю.В., Мазеин Д.А., Маларева С.Я., Киселев Н.С., Базарный В.В. Клиническое значение определения оксида азота в ряду диагностических тестов при ишемической болезни сердца // Труды научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года». – 2009. – С.79.

7. Пат. 2364414 RU, МКП А61К 38/19 А61Р 9/10. Способ коррекции постстрессорных нарушений функции миокарда / Базарный В.В., Киселев Н.С., Крохина Н.Б. (RU); ГОУ ВПО УГМА Росздрава (RU) – 2008121097/14; Заяв.: 26.05.2008; Опубл. 20.08.2009, Бюл. №23.

КИСЕЛЕВ

Николай Сергеевич

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА
ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ
ФАКТОРОМ

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 13.04.2010г.