

**СОСТОЯНИЕ ГЕНА РАННЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ C-FOS
У СУБЪЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА
ГИПОТАЛАМУСА В УСЛОВИЯХ РАЗНОЙ
ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЦИКЛА СВЕТА-ТЕМНОТА**

Р. Е. Булык

Резюме. Исследовано влияние модификаций нормальной фотопериодики на состояние гена ранней функциональной активности c-fos в нейронах субъядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена – белка c-Fos – у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. В то же время, изменение длительности цикла свет-темнота приводит к выраженному десинхронозу. Определяющим фактором, повлиявшим на индекс интегральной плотности c-Fos в исследуемых структурах ПВЯ гипоталамуса крыс были изменения концентрации белка и индекса содержания c-Fos в субъядрах нейронов

Ключевые слова: ген c-fos, иммуноспецифический белок c-Fos, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, световая депривация.

**THE ACTIVITY OF THE C-FOS GENE IN THE
SUBNUCLEI OF THE HYPOTHALAMIC
PARAVENTRICULAR NUCLEI UNDER AN ALTERED
DURATION OF THE LIGHT-DARKNESS CYCLE**

R. Ye. Bulyk

Abstract. The influence of modifications of normal photoperiodicity on the state of c-fos (gene of immediate functional response) in neurons of the subnuclei of paraventricular nuclei (PVNs) of the rat hypothalamus was examined; samples were taken during the subjective day and night. In animals kept under normal conditions of alternation of light and darkness, expression of the product of this gene and marker of its activation (c-Fos protein) demonstrated a rather clear circadian pattern. Simultaneously, a change of the light-darkness cycle results in marked desynchronization. The decisive factors that influenced on the index of the integral density of c-Fos in the rat hypothalamic PVN structures under study were changes of the concentration of this particular protein and the index of the c-Fos content in the subnuclei of the neurons.

Key words: c-fos gene, immunospecific c-Fos protein, hypothalamic paraventricular nuclei, permanent lighting, light deprivation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №1. - P.09-15.
Надійшло до редакції 26.02.2009*

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

УДК 616.127-005.4-071- 072.7

О. П. Дінова

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

**ВМІСТ НЕОПТЕРИНУ КРОВІ ТА ЗМІНИ
КЛІНІЧНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ
І ПОКАЗНИКІВ СТРЕС-ТЕСТУ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Ключові слова: стабільна стенокардія, велоергометрія, неоптерин.

Резюме. Для оцінки впливу вмісту неоптерину сироватки крові та змін клінічно-функціонального статусу, показників стрес-тесту в хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з метою покращання ефективності діагностики обстежено 26 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Доведено, що вищий функціональний клас стенокардії вірогідно поєднується із більшим рівнем неоптерину сироватки крові із прямим кореляційним зв'язком між рівнем даного показника та сумарною депресією сегмента ST на електрокардіограмі спокою і зворотнім кореляційним зв'язком між рівнем неоптерину та показниками досягнутого навантаження і виконаної роботи. Виявлено також, що за тривалого спостереження зростання неоптерину асоціюється із частішим розвитком більш тяжкої серцевої недостатності.

Вступ

За останні роки особливого значення набула запальна теорія атерогенезу [3]. Оцінка вираженості запалення та імунної відповіді тільки за концентрацією окремих цитокінів не може бути повноцінною, оскільки важливо дослідити клі-

тинну ланку імунної відповіді. Найбільш оптимальним є вимірювання рівня неоптерину – [2-аміно-4-гідрокси-6-(D-еритро-1',2',3'-тригідроксипіпіл)-птерину] – похідної гуанозинтрифосфату, що продукується макрофагами та клітинами судинного ендотелію при активації останніх інтер-

ферону- γ , відіграє важливу роль в атерогенезі та дестабілізації бляшки, прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2]. Патогенетичні механізми пов'язані із синергічною активністю фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) в кардіоміоцитах та ендотеліоцитах мікросудин міокарда, що суттєво знижує скоротливу здатність міокарда. ФНП- α -залежна експресія індуцибельної синтетази NO має значення у розвитку зниження толерантності до фізичного навантаження [4]. З надлишком ФНП- α асоціюється розвиток лівошлуночкової дисфункції, ремоделювання шлуночків [5]. У клітинах коронарного ендотелію неоптерин має здатність спричиняти клітинний апоптоз [4] та індукувати проатеротромботичний фенотип [2]. У пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) доведена кореляція рівня неоптерину зі зростанням ризику розвитку ускладнень, наявністю коронарного стенозу та множинного ураження судин [1, 6], що вказує на можливість розглядати неоптерин як маркер активності атеросклеротичної бляшки у даній категорії хворих [8]. Однак потребує подальшого вивчення вплив даного чинника на клінічно-функціональний статус хворих із хронічними формами ІХС з метою ідентифікації осіб із найвищим ризиком несприятливих серцево-судинних подій.

Мета дослідження

Підвищити ефективність діагностики хронічної ішемічної хвороби серця з урахуванням клінічно-функціонального статусу хворих, показників стрес-тесту залежно від вмісту неоптерину.

Матеріал і методи

Обстежено 26 хворих на стабільну стенокардію (СС) напруження, які знаходилися на лікуванні у відділенні хронічної ІХС Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру. Згідно з літературними даними про зростання ризику розвитку ГКС за рівня даного маркера вище 7,6 нмоль/л [10], на початку дослідження усі хворі були розподілені на дві групи: 1-а – ті, у яких цей показник становив менше 7,6 нмоль/л (в середньому $5,76 \pm 0,41$ нмоль/л) – 61,54% (16 пацієнтів), та 2-а – з рівнем неоптерину, який дорівнював та переважав 7,6 нмоль/л (із середнім значенням $17,71 \pm 2,69$ нмоль/л) – 38,46% (10 осіб). Згідно з результатами госпітального етапу спостереження (14 діб) за динамікою рівня неоптерину було виділено дві рівнокількісні (по 12 осіб) групи пацієнтів: 1-а – із зростанням даного показника, 2-а – із зниженням рівня цього маркера. За остаточними результатами амбулаторного етапу спостереження (9 міс) за такими ж характеристиками

виділені групи мали наступний вигляд: 1-а – із збільшенням рівня неоптерину – 14 пацієнтів (53,85%), 2-а – із його зменшенням – 12 пацієнтів (46,15%).

Усім хворим проведено клінічне, лабораторне (загальний холестерол (ЗХС) та інструментальне дослідження (електрокардіографія (ЕКГ) з визначенням сумарної депресії сегмента ST (Σ ST), велоергометрія (ВЕМ) на велоергометрії «ВЭ-02» (Україна) з визначенням співвідношення розрахованих та досягнутих гемодинамічних показників, величини досягнутого навантаження (ДН), виконаної роботи, при надходженні та на фоні лікування і спостереження впродовж 9 міс. Кількісне визначення неоптерину в сироватці крові проводили за допомогою тест-набору ELISA (виробник IBL Німеччина) методом імуноферментного аналізу. Для статистичного аналізу отримані дані оброблені за допомогою програм «Statistica for Windows v. 5.0». Обраховувалися середні арифметичні значення (M), стандартні відхилення (m) та відносні величини з поданням даних у таблицях у вигляді $M \pm m$. Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента. Для оцінки зв'язку кількісних показників розраховувався коефіцієнт кореляції Пірсона.

Обговорення результатів дослідження

Відмічено невірогідно вищий вихідний рівень неоптерину сироватки крові у жінок порівняно з чоловіками (відповідно $12,80 \pm 2,63$ проти $7,92 \pm 1,46$ нмоль/л, $p > 0,1$), а також в осіб старшого віку порівняно із молодшими (відповідно $11,04 \pm 1,87$ та $7,50 \pm 1,57$ нмоль/л, $p > 0,1$). Отже, в старших пацієнтів можна передбачити дещо гірший прогноз відносно прогресування ІХС та виникнення в них ГКС.

Пацієнти із клінічними проявами вищого функціонального класу (ФК) стенокардії мають вірогідно вищий рівень неоптерину ($11,41 \pm 1,46$ проти $6,85 \pm 1,06$ нмоль/л у хворих із нижчим ФК стенокардії, $p < 0,05$).

На початку дослідження не виявлено вірогідної різниці між рівнями вихідного неоптерину сироватки крові у пацієнтів із різною вираженістю серцевої недостатності (СН). Так, у хворих із СН I стадії (ст) даний показник становив $11,65 \pm 2,73$ проти $9,42 \pm 1,85$ нмоль/л у осіб із СН IIa ст ($p > 0,5$). Наприкінці госпітального етапу також не відмічено значних розбіжностей у динаміці показника серед пацієнтів із різними стадіями СН. Серед тих, хто мав зниження цього маркера протягом перших двох тижнів спостереження, СН I ст розвивалася у $33,33 \pm 13,61\%$ випадків, тоді як серед осіб із збільшенням вихідного рівня

неоптерину СН I ст було діагностовано у $58,33 \pm 14,23\%$ ($p > 0,2$). СН ІА ст виявлено відповідно у $66,67 \pm 13,61$ та $41,67 \pm 14,23\%$ випадків ($p > 0,2$). Однак, вже по закінченню амбулаторного етапу спостереження в пацієнтів зі зростанням даного показника вірогідно більшою стала частота розвитку більш вираженої СН. СН ІА ст визначено відповідно в $25,00 \pm 12,50$ та $85,71 \pm 9,35\%$ випадків ($p < 0,001$), а СН I ст – в $75,00 \pm 12,50$ та $14,29 \pm 9,35\%$ випадків відповідно ($p < 0,001$).

Вихідний рівень ЗХС практично однаковий незалежно від того, чи перевищував рівень неоптерину $7,6$ нмоль/л (у цьому випадку ЗХС становив $5,29 \pm 0,28$ ммоль/л), чи був меншим за $7,6$ нмоль/л (ЗХС визначений на рівні $5,61 \pm 0,33$ ммоль/л, $p > 0,2$). Протягом госпітального етапу спостереження зменшення рівня ЗХС крові відбувалося вірогідно у $66,67\%$ пацієнтів із зростанням вихідного рівня неоптерину сироватки крові ($p < 0,05$) та невірогідно у 75% з тих, хто мав зниження даного маркера ($p > 0,1$) невірогідно за відсутності розбіжностей у частоті виявлення зниження ЗХС між групами ($p > 0,5$). Однак, при тривалому спостереженні пацієнти з подальшим зниженням рівня неоптерину зберігали невірогідну тенденцію до зменшення рівня ЗХС ($p > 0,1$, що спостерігалось в 75% випадків), в той час як хворі зі зростанням рівня даного маркера демонструють незмінний рівень ЗХС ($p > 0,5$).

Значні розбіжності виявлені при аналізі початкового рівня неоптерину залежно від ішемічних змін ЕКГ спокою при першому огляді. Визначено, що середня ΣST є вірогідно більшою в пацієнтів із вмістом неоптерину, більшим $7,6$ нмоль/л ($6,00 \pm 2,00$ мм) при $1,60 \pm 0,24$ мм в осіб із рівнем неоптерину менше $7,6$ нмоль/л ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено слабкий прямий вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові та ΣST ($r = 0,3$, $p < 0,05$), як наведено на рисунку 1.

При оцінці результатів ВЕМ-проби виявлено, що на початку спостереження незалежно від вихідного рівня неоптерину хворі виконали практично однакове навантаження. В групі з рівнем сироваткового неоптерину більше $7,6$ нмоль/л ДН становило $60,10 \pm 10,61$ Вт, і в пацієнтів із рівнем неоптерину менше $7,6$ нмоль/л – $69,07 \pm 12,13$ Вт ($p > 0,5$). Те ж стосувалося і виконаної роботи (відповідно $17,44 \pm 4,35$ та $21,32 \pm 4,99$ кДж, $p > 0,5$). Через 14 діб зростання даних показників відмічене як у хворих поряд із збільшенням рівня неоптерину вірогідно (ДН до $99,00 \pm 11,75$ Вт, $p < 0,05$, виконаної роботи до $33,14 \pm 5,05$ кДж, $p < 0,05$), так і при його зменшенні (відповідно до $91,50 \pm 10,38$ Вт ($p > 0,1$) та $30,57 \pm 4,41$ кДж ($p > 0,1$)).

Однак через 9 міс. хворі зі зростанням рівня неоптерину продемонстрували невірогідне зниження ДН до $73,79 \pm 7,98$ Вт ($p > 0,1$), тоді як зменшення рівня неоптерину асоціюється з вірогідним збільшенням ДН до $126,54 \pm 8,52$ Вт ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено слабкий зворотній вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові на момент завершення спостереження та показником ДН ($r = -0,3$, $p < 0,05$), як наведено на рисунку 2.

Виконана робота вірогідно зросла поряд зі зменшенням рівня неоптерину до $46,57 \pm 3,62$ кДж ($p < 0,05$) та невірогідно знизилася при зростанні рівня неоптерину до $22,32 \pm 3,09$ кДж ($p > 0,1$). При проведенні кореляційного аналізу виявлено слабкий зворотній вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові на момент завершення спостереження та показником виконаної роботи ($r = -0,3$, $p < 0,05$) (рис. 3).

Таким чином, зіставлення результатів клінічного та інструментального обстеження відібраних для обстеження пацієнтів із хронічною ІХС залежно від вихідного рівня неоптерину сироватки крові та змін його вмісту протягом тривалого спостереження, свідчить про наступне. Вищий ФК стенокардії вірогідно поєднується із збільшенням вмісту неоптерину сироватки крові ($p < 0,05$) з прямим кореляційним зв'язком між рівнем неоптерину сироватки крові та “ ΣST ” ($r = 0,3$, $p < 0,05$). За даними літератури, підвищення концентрації неоптерину виявляється у хворих на атеросклероз, а його рівень корелює з поширеністю атеросклеротичного ураження та є вищим у пацієнтів з ГКС при порівнянні з хронічною ІХС. Також доведено, що ризик прискорення атерогенезу зростає вп'ятеро при рівні неоптерину більше $7,5$ нмоль/л [4].

Через 9 міс спостереження в пацієнтів зі зростанням неоптерину вірогідно більшою стала і частота розвитку більш вираженої СН ($p < 0,001$). Отримані результати корелюють із літературними даними, згідно яких підвищення концентрації циркулюючого неоптерину сироватки крові прямо пропорційні вираженості СН у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) та з постінфарктним кардіосклерозом [2], і щільно корелює із ризиком тромболізація при ІМ [7]. При огляді літератури виявлені відомості про збільшення концентрації неоптерину сироватки крові в пацієнтів із СН, що корелює з функціональним класом СН та розвитком кахексії [4].

Зниження рівня сироваткового неоптерину передбачало вірогідне зростання показників ДН ($p < 0,05$) та виконаної роботи ($p < 0,05$) при зворотньому кореляційному зв'язку між вмістом неоп-

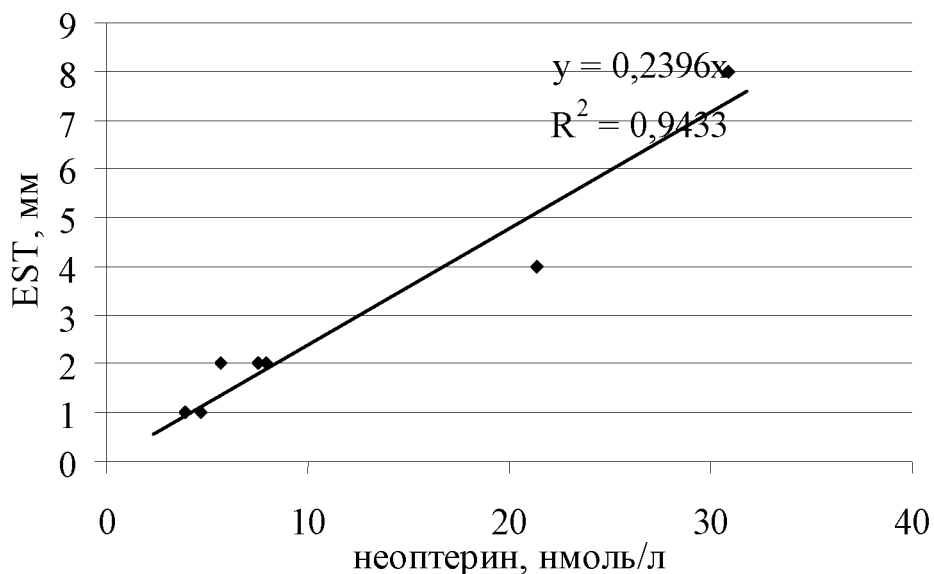


Рис. 1. Зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові та сумарної депресії сегмента ST.

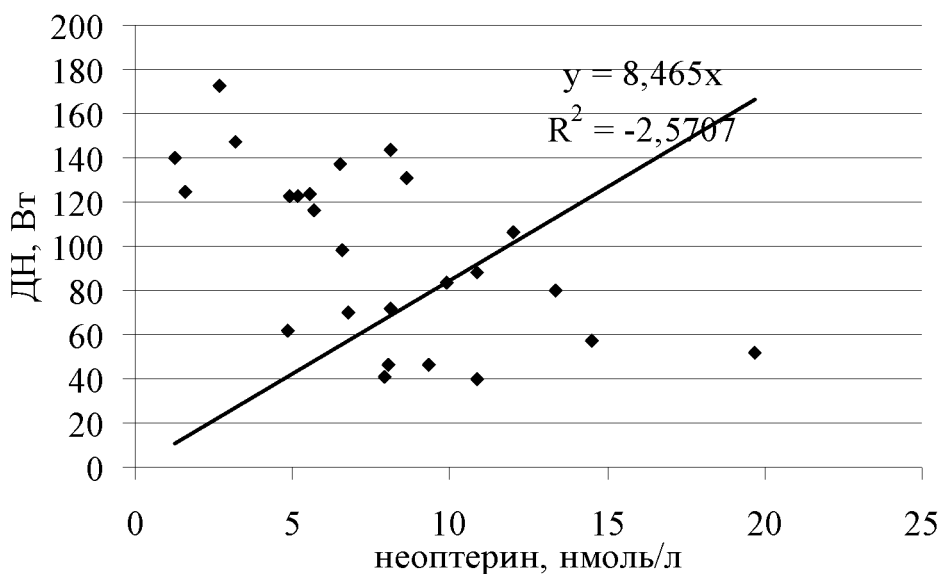


Рис. 2. Зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові та досягнутим навантаженням.

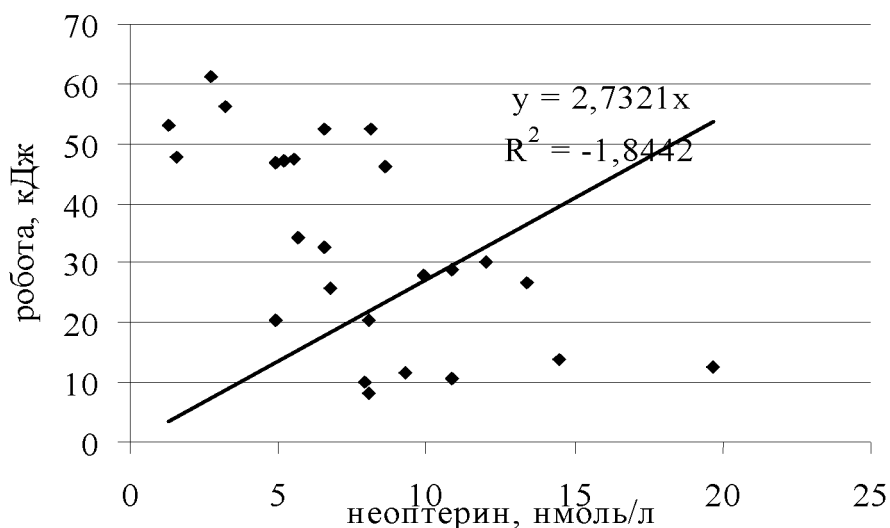


Рис. 3. Зв'язок між рівнем неоптерину сироватки крові та виконаною роботою.

терину та даними показників працездатності (в обох випадках $r=-0,3$, $p<0,05$).

Результати трайлу PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) свідчать про зростання ризику смерті або ГКС за збільшення концентрації неоптерину крові. Рівні даного маркера вище 12,11 нмоль/л розглядаються як предиктори смерті або ГКС [9]. При аналізі множинної регресії рівні неоптерину ($p=0,021$), тяжкість ІХС ($p=0,009$) та наявність в анамнезі ІМ ($p=0,001$) є незалежними предикторами несприятливих серцево-судинних подій [6].

Висновки

1. Підвищений вміст неоптерину сироватки крові корелює із сумарною депресією сегмента ST ($r=0,3$, $p<0,05$) на електрокардіограмі спокою, визначеними під час проби із дозованими фізичними навантаженнями показниками досягнутого навантаження та виконаної роботи ($r=-0,3$, $p<0,05$), що вказує на роль запалення в прогресуванні атерогенезу при ішемічній хворобі серця.

2. Зниження рівня неоптерину сироватки крові асоціюється зі зростанням показників працездатності ($p<0,05$). Кореляція рівнів неоптерину та визначених за результатами стрес-тесту показників досягнутого навантаження та виконаної роботи робить можливим використання цього маркера для оцінки функціонального стану та стратифікації ризику у хворих з ішемічною хворобою серця при неможливості виконання проби із дозованим фізичним навантаженням.

3. Рівень неоптерину сироватки крові є предиктором вищого функціонального класу стенокардії та може бути використаним як маркер значнішого ризику та більш тяжкого перебігу ішемічної хвороби серця.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено подальше вивчення впливу динаміки маркерів запалення на зміни показників працездатності та коронарного резерву в пацієнтів з ІХС з метою удосконалення діагностики та прогнозування перебігу даної патології.

Література. 1. Дегтярева О.В. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / О.В. Дегтярева // Укр. терапевт. журнал. – 2007. – № 3. – Ст. 25-27. 2. Копица Н.П. Роль неоптерина в прогнозировании сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / Н.П. Копица, Е.И. Литвин, О.В. Петголина [и др.] // Укр. терапевт. журнал. – 2006. – № 4. – Ст. 19-21. 3. Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезу / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардиол. журнал. – 2007. – № 5. – Ст. 37-47. 4. Насонов Е.Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – Том 1, № 4. – Стр. 28-36. 5. Озова Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2007. – №1. – Стр. 52-64. 6. Avanzas P. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris / P. Avanzas, R. Arroyo-Espiguero, J.C. Kaski [et al.] // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 457-463. 7. Johnston D.T. Alterations in serum neopterin correlate with thrombolysis in myocardial infarction risk scores in acute coronary syndromes / D.T. Johnston, M. Gagos, N. Raio [et al.] // Coron. Artery. Dis. – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 511-516. 8. Pacileo M. The role of neopterin in cardiovascular disease / M. Pacileo, P. Cirillo, S. De Rosa [et al.] // Monaldi. Arch. Chest. Dis. – 2007. – Vol. 68, № 2. – P. 68-73. 9. Ray K.K. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome / K.K. Ray, D.A. Morrow, E. Braunwald [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 24. – P. 3071-3078.

СОДЕРЖАНИЕ НЕОПТЕРИНА КРОВИ И ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О. П. Динова

Резюме. Для оценки влияния содержания неоптерина крови и изменений клинико-функционального статуса и показателей стресс-теста у больных ишемической болезнью сердца с целью улучшения эффективности диагностики обследовано 26 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Доказано, что возрастающий функциональный класс стенокардии достоверно ассоциируется с большим уровнем неоптерина сыворотки крови с прямой корреляционной связью между уровнем данного показателя и суммарной депрессией сегмента ST на электрокардиограмме покоя и обратной корреляционной связью между уровнем неоптерина и показателями достигнутой нагрузки и работы. Выявлено также, что в длительном наблюдении увеличение неоптерина ассоциируется с более частым развитием выраженной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, велоергометрия, неоптерин.

NEOPTERIN CONTENT OF THE BLOOD AND CHANGES OF CLINICOFUNCTIONAL STATE AND STRESS-TEST INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

O. P. Dinova

Abstract. 26 patients with stable exertional angina have been examined to estimate the influence of neopterin content and stress-test indices in patients with ischemic heart disease for the purpose of improving diagnostic efficacy. It has been proved that the increasing functional class of angina pectoris is combined with the greater neopterin level of the blood serum direct correlative connection between the given level of this index and total depression of ST segment on electrocardiogram in the state of rest and a reverse correlative connection between the level of neopterin and indices of the attained loading and work. It has been also discovered, that neopterin increase is associated with more frequent development of the marked cardiac insufficiency during prolonged time of observation.

Key words: stable angina pectoris, bicycle ergometry, neopterin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №1. - P.15-19.
Надійшло до редакції 26.02.2009

Рецензент – проф. О. І. Волошин