

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) ДО И ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (АКШ)

© 2018 г. Е. В. Маркелова\*, А. А. Зенина, О. Н. Сидорова

\*E-mail: markev2010@mail.ru

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Владивосток, Россия

Исследованы показатели уровней TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2 в сыворотке крови у пациентов с ИБС после АКШ. Было обследовано 30 пациентов от 60 до 75 лет, которым было выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения. I группу составили 17 пациентов с ухудшением показателей MoCa теста после АКШ менее 3 баллов, а во 2 группу вошли 13 пациентов со снижением этого показателя более 3 баллов. Определение уровня TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2 в сыворотке крови проведено методом ИФА до операции, после операции, на 1-е и 7-е сутки после операции. У всех пациентов было выявлено повышение в сыворотке крови TNF $\alpha$  и INF $\gamma$ , однако более выраженный воспалительный ответ зарегистрирован у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией. У этой же группы пациентов отмечался недостаточность противовоспалительной реакции со стороны холинэргической системы после операции, что проявлялось снижением TGF $\beta$ 2.

**Ключевые слова:** TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2, ИБС, аортокоронарное шунтирование, послеоперационная когнитивная дисфункция

DOI: 10.31857/S102872210002642-1

### Авторы:

**Маркелова Е. В.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Зенина А. А.**, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

**Сидорова О. Н.**, к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия.

**Введение.** Проблема церебральных осложнений всегда представляла большой интерес у пациентов с ИБС после АКШ. Совершенствование методик реваскуляризации миокарда и анестезиологического обеспечения позволило снизить количество грубых неврологических осложнений. Поэтому в настоящее время активно проявляется интерес к проблеме ПКД, которые являясь более легким проявлением неврологических нарушений, приводят к ухудшению качества жизни пациентов и увеличению затрат на лечение [1].

ПКД как многофакторное осложнение представляет собой совокупность различных патофизиологических процессов. В качестве его основного механизма рассматривается нейро-

воспаление и нейрогуморальные изменения, возникающие в ответ на операцию. Активация микроглии, сопровождающаяся мощным иммунным ответом с выбросом провоспалительных цитокинов, вызывает нарушение функции нейронов и развитие ПКД [1, 2]. Массивное высвобождение медиаторов воспаления усугубляет процессы тканевого повреждения вследствие избыточного повышения уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ . А перекисное окисление липидов вызывает окислительное повреждение нейронов, приводящее к их гибели и продукции высокоактивных веществ, обладающих нейротоксическими свойствами [2, 4]. Общие анестетики вызывают повышение проницаемости мембран митохондрий, угнетают энергетические процессы, запускают процессы апоптоза нервных клеток, влияют на центральную холинэргическую передачу, снижая высвобождение ацетилхолина [3].

Среди биомаркеров повреждения головного мозга активно исследуется содержание цитокинов с разными функциями. В нашем исследовании мы рассматриваем такие цитокины как TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2.

**Цель исследования:** исследовать особенности показателей системного воспаления у пациентов с ПКД после АКШ.

**Материалы и методы.** Было обследовано 30 пациентов обоего пола от 60 до 75 лет с ИБС, которым было выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения. Для скрининга когнитивных нарушений использовалась Монреальская шкала когнитивного обследования (MoCa тест) до операции и на 7-е сутки после операции. Пациенты были разделены на две группы на основании данных MoCa теста. Первую группу составили 17 пациентов у которых наблюдалось ухудшение показателей MoCa теста после АКШ менее 3 баллов, а во 2-ю группу входили 13 пациентов со снижением этого показателя более 3 баллов. Определение уровня TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TGF $\beta$ 2 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА (R & D Systems, USA) до операции, сразу после операции, на 1-е и 7-е сутки после операции. Статистический анализ проводился с помощью непараметрических критериев. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Значение  $p$  менее 0,05 считалось статистически значимым. Результаты выражали в пг/мл.

**Результаты.** В проведенном исследовании выявлено, что в обеих группах отмечалось повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и INF $\gamma$  после АКШ. Содержание TNF $\alpha$  до операции у пациентов I группы составило 2,08 [2,02;2,3] пг/мл, что было ниже, чем во II группе 2,5 [1,56;3,92] пг/мл,  $p < 0,05$ . После операции концентрация этого цитокина повышалась в обеих группах по сравнению с дооперационным периодом, однако в I группе его уровень 3,75 [2,68;4,61] пг/мл статистически значимо выше, чем во II группе 3,07 [1,88;4,61] пг/мл ( $p < 0,05$ ). Через сутки после операции содержание TNF $\alpha$  в I-группе составило 1,82 [1,68;1,91] пг/мл, что оказалось ниже, чем в период до и после операции, а во II группе, напротив, отмечалось дальнейшее повышение этого показателя до 3,12 [2,84;4,56] пг/мл, но его значение все же не достигало уровня после операции в I группе. На 7-е сутки после операции в I группе происходит повышение TNF $\alpha$  до 2,62 [2,35;3,13] пг/мл, что выше чем в дооперационный период и ниже чем после операции, а также ниже чем во II группе на 7-е сутки после операции 3,12 [2,84;4,56] пг/мл,  $p < 0,05$ . Значение TNF $\alpha$  во II группе на 1-е и 7-е сутки было одинаково высоким. Содержание INF $\gamma$  до операции было в I группе было несколько выше,

чем во II группе и составило соответственно 6,6 [6,4;6,7] пг/мл и 5,67 [4,7;7,75] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

После операции уровень INF $\gamma$  повышался в обеих группах по сравнению с дооперационным периодом, но его значение во II группе 8,03 [5,47;8,31] пг/мл было выше, чем в I группе 7,82 [6,91;9,55] пг/мл,  $p < 0,05$ . В 1-е сутки после операции отмечено снижение этого показателя по сравнению с уровнем после операции, однако в I группе его уровень 5,54 [4,6;7,5] пг/мл,  $p < 0,05$  ниже, чем в период до операции, а во II группе – 6,87 [5,67;6,94] пг/мл,  $p < 0,05$  выше, чем до операции. На 7-е сутки после операции концентрация INF $\gamma$  повышалась по сравнению с уровнем на 1-е сутки после операции в обеих группах, но не достигала значений периода после операции. В I группе на 7-е сутки после операции содержание INF $\gamma$  составило 6,27 [5,32;6,37] пг/мл, что все же ниже периода до операции, во II группе – 7,55 [4,95;9,57] пг/мл,  $p < 0,05$ , что выше периода до операции.

Содержание TGF $\beta$ 2 было исходно выше в дооперационный период во второй группе 22,67 [5,51;29,82] пг/мл, чем в I группе 18,44 [14,26;31,99] пг/мл,  $p < 0,05$ . После операции концентрация TGF $\beta$ 2 в I группе значительно увеличивалась до 31,26 [14,95;51,1] пг/мл,  $p < 0,05$  и в дальнейшем снижалась в 1-е сутки после операции до 29,82 [10,84;122,45] пг/мл,  $p < 0,05$  и к 7 суткам его уровень падал до 17,74 [13,58;30,54] пг/мл,  $p < 0,05$ , что ниже дооперационного периода. Во II группе содержание этого цитокина после операции было значительно ниже 13,58 [8,82;20,54] пг/мл дооперационного уровня и его концентрации в этот период в I группе. Максимальное цифры TGF $\beta$ 2 наблюдались в этой группе на 1-е сутки после операции 40,1 [15,65;42,21] пг/мл, на 7-е сутки его концентрация несколько снижалась до 31,9 [16,34;69,14] пг/мл, но все же оставалась выше дооперационного периода и периода после операции в I группе ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение/выводы.** Любое оперативное вмешательство сопровождается системной воспалительной реакцией организма, которая и лежит в основе послеоперационных осложнений, в том числе когнитивной дисфункции. После любой операции отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления в периферической крови и его степень связана с частотой и выраженностью осложнений [2]. Нейровоспаление после операции проходит две фазы – провоспалительную и противовоспалительную [4]. В I фазе происходит

выделение провоспалительных цитокинов, в том числе и  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{INF}\gamma$ . Эти процессы приводят к активации глии, миграции лейкоцитов и повреждению гематоэнцефалического барьера. В противовоспалительную фазу происходит холинэргическое влияние на иммунное воспаление и выделение противовоспалительных цитокинов, в том числе и  $\text{TGF}\beta 2$ . Недостаточность противовоспалительной реакции со стороны холинэргической системы играет ключевую роль в патогенезе ПКД.

Следовательно, как и все операции, АКШ сопровождается развитием системной воспалительной реакцией, которая более выражена у пациентов с когнитивными нарушениями. У всех пациентов было выявлено повышение в сыворотке крови  $\text{TNF}\alpha$  и  $\text{INF}\gamma$ , однако более выраженный воспалительный ответ наблюдался у пациентов с выраженной ПКД. У этой же группы пациентов отмечался недостаточность противовоспалительной реакции со стороны холинэргической системы в динамике после операции, что проявлялось снижением  $\text{TGF}\beta 2$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хатинский А. С., Фурсов А. А. Применение севофлурана в перфузионном периоде при операциях на открытом сердце // Тихоокеанский медицинский журнал.—2012.—№ 4.—С. 29–31. [Khatinsky A. S., Fursov A. A. The Administration of Sevofluran in Perfused Period at Open Heart Surgery // Pacific Medical Journal.—2012.—№ 4.—P. 29–31.
2. Новицкая-Усенко Л. В. ПКД в практике врача-анестезиолога // Медицина неотложных состояний.—2017.—№ 4(83)—С. 9–15. [Novitskaya-Usenko L. V. Post-operative Cognitive Dysfunction in an Anesthesiologist's Practice // Emergency Medicine.—2017.—№ 4(83)—P. 9–15].
3. Vacas S., Degos V., Feng X. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline // Br Med Bull.—2013.—V106N4.—P. 161–178.
4. Овчинников Д. А., Амосов Д. Д., Воробьев Е. А., Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших АКШ // Журнал неврологии и психиатрии.—2017.—№ 4.—С. 5–10. [Ovchinnikov D. A., Amosov D. D., Vorob'yev E. A. Cognitive Dysfunction and Blood Circulation of the Markers of Inflammatory Response in Patient after CABG // Neurology and Psychiatry Journal —2017.—№ 4.—P. 5–10].

## THE TIME OF $\text{TNF}\alpha$ , $\text{INF}\gamma$ , $\text{TGF}\beta 2$ IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) PRIOR AND FOLLOWING THE CORONARY BYPASS GRAFT SURGERY (CABG)

© 2018 E. V. Markelova\*, A. A. Zenina, O. N. Sidorova

\*E-mail: markev2010@mail.ru

FSBEU HPE "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russia, Vladivostok, Russia

The indices of  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TGF}\beta 2$  in patients with IHD after CABG were investigated. 30 patients aged from 60 to 75 with IHD, subjected to CABG with cardiopulmonary bypass were under research. The 1<sup>st</sup> group included 17 patients with degradation of MoCa test results after CABG for less than 3 points, the 2<sup>nd</sup> group included 13 patients with degradation for more than 3 points. The determination of  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{TGF}\beta 2$  levels before the surgery, immediately after the surgery and on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day after the surgery by means of polarization fluoroimmunoassay. All the patients demonstrated the increase of  $\text{TNF}\alpha$  and  $\text{INF}\gamma$  in the blood serum. However a vivid inflammatory response was registered in patients with expressed postoperative cognitive dysfunction. The same group of patients has shown the insufficiency of anti-inflammatory response on the part of the cholinergic system after the operation, which is revealed in the decrease of the  $\text{TGF}\beta 2$  level.

*Key words:*  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TGF}\beta 2$ , IHD, coronary artery bypass graft surgery, postoperative cognitive dysfunction

### Authors:

**Markelova E. V.**, ✉ Dr Sci, professor, head the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Vladivostok, Russia; **E-mail:** markev2010@mail.ru;

**Zenina A. A.**, post-graduate student of the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Vladivostok, Russia;

**Sidorova O. N.**, PhD, associate of the department of Normal and Pathological physiology, FSBEU HPE "Pacific State Medical University", Vladivostok, Russia.