

УДК [616.12 – 005.4: 616.379 – 008.64: 616.132.2] – 078

Уровни фрактаклина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий

Fractalkine and asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary artery disease depending on the presence type 2 diabetes mellitus and the character of coronary arteries lesions

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Zhuravlyova L., Lopina N.

Харьковский национальный медицинский университет,

Аннотация. Цель исследования - оценить уровни фрактаклина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий. Было обследовано 131 пациента с ишемической болезнью сердца (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа ($n = 70$) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа ($n = 61$) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни фрактаклина и АДМА. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без были достоверно повышены уровни фрактаклина и АДМА в сравнении с группой контроля ($p < 0.05$). У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фрактаклина, в то время как уровень АДМА достоверно не различался между группами больных в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фрактаклина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ($p < 0.05$). У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов ($p < 0.05$). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов ($p > 0.05$). Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне СД. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Resume. The purpose of research - to assess fractalkine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the presence type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the character of coronary arteries lesions. 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group ($n = 70$) - patients with concomitant T2DM, 2nd group ($n = 61$) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of fractalkine and ADMA. The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of fractalkine and ADMA compared with the control group ($p < 0.05$). In patients with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries were significantly elevated levels of fractalkine ($p < 0.05$), while ADMA levels were not significantly different between subgroups based on the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries ($p > 0.05$). In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ($p < 0.05$). In patients with diffuse CAD and concomitant T2DM were significantly elevated levels of ADMA compared with patients without diffuse coronary vessels ($p < 0.05$). In patients with diffuse coronary artery disease without concomitant T2DM was observed nonsignificant trend raising the levels of ADMA in diffuse lesions of the coronary arteries ($p > 0.05$). The study results demonstrate the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction especially in patients with concomitant T2DM. The study demonstrated a trend of unfavorable course of atherosclerosis in patients with CAD and more severe endothelial dysfunction especially in patients with T2DM that must be considered when conducting early diagnosis in order to improve primary prevention of atherosclerotic vascular lesions, cardiovascular events, and the development of effective therapeutic strategies.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, фрактаклин, асимметричный диметиларгинин, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Keywords: endothelial dysfunction, fractalkine, asymmetric dimethylarginine, coronary artery atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, markers of endothelial dysfunction.

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, причём в подавляющем большинстве основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения на ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [Бідучак А.С. и др., 2013]. Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн. и к 2035 году составит 592 млн. [EASD/ESC, 2014; Standards of medical care in diabetes, 2016]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, 2016]. СД 2-го типа характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие наличия у этих больных диабетической дислипидемии (повышение уровней ХС ЛПНП, триглицеридов, снижение ХС ЛПВП), гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса, дисфункции эндотелия [Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу, 2012]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов при СД 2-го типа. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу, 2012; EASD/ESC, 2014; Standards of medical care in diabetes, 2016]. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [Huang Y., 2014].

Семейство хемокинов в целом имеет большое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так как активирует лейкоциты и способствует их адгезии к сосудистой стенке, то есть усиливает воспаление в эндотелии, играет важную роль на всех этапах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний от образования атеросклеротической бляшки до её разрыва [Jones B. A., 2010; Apostolakis S., 2013; Franco L., 2013]. По данным Shah R. и соавт. было показано, что хемокин фракталкин (CX3CL1), источником которого является эндотелий также вырабатывается жировой тканью при ожирении [Shah R., 2011;]. Он был описан как многодоменный белок большого размера, молекулярной массой 95 кДа. Фракталкин вырабатывается в многочисленных клетках, но, более всего в активированных эндотелиальных клетках, гладко-мышечных клетках и макрофагах [Kim K-W., 2011; White G.E., 2010].

Фракталкин усиливает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в ткани за счет повышения селектин-опосредованного связывания, вызывая адгезию и, в конечном итоге, миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой. В последнее время в некоторых исследованиях на культурах гладкомышечных клеток продемонстрировано, что CX3CL1 обладает антиапоптотическими свойствами, и влияет на пролиферацию гладко-мышечных клеток, и, как следствие, может иметь важное значение в развитии и прогрессировании сосудистой патологии, где баланс пролиферации гладко-мышечных клеток и процессы апоптоза играют важнейшую роль в развитии стенозирования сосудов [Liu H., 2010; Roupel L., 2013].

Shah R. и соавт. в своём исследовании показали, что фракталкин является адипохемокином, который вырабатывается адипоцитами и клетками стромы сосудов в ответ на системное воспаление в организме и находится в больших концентрациях в подкожной жировой ткани у лиц с ожирением [Shah R., 2011]. Авторы продемонстрировали, что у лиц с СД 2-

го типа имеют большие значения уровня CX3CL1 в сравнении с лицами без сопутствующего СД. Известно, что высокая концентрация глюкозы, способствует экспрессии фракталкина гладко-мышечными клетками и эндотелиальными клетками в экспериментах (in vitro), что способствует усилению адгезии моноцитов и потенциально вызывает развитие и прогрессирование атерогенеза [Shah R., 2011; Laake K., 2015]. Возможная связь между уровнем фракталкина, СД и атерогенезом в настоящее время до конца не изучена, показано, что увеличение уровней фракталкина у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа может способствовать замедлению разрушения моноцитов, и тем самым способствовать развитию и прогрессированию атерогенеза [Dragomir E., 2008; Xueyao Y., 2014; Njerve U., 2012; Maegdefessel L., 2009; Ebert T., 2014].

Эндотелиальная дисфункция также сопровождается нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота - один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток [Sibal L., 2010]. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, оксид азота, образующийся в эндотелиальных клетках при помощи синтазы оксида азота, препятствует развитию атеросклероза благодаря другим свойствам: снижению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, содержания провоспалительных цитокинов, контролю пролиферации гладко-мышечных клеток, агрегации тромбоцитов, сохранению баланса свёртывающей и противосвёртывающей систем крови [Xuan C., 2016].

Субстратом для синтеза оксида азота под действием синтазы оксида азота выступает аминокислота L-аргинин - основная эндогенная аминокислота. Помимо участия в обмене оксида азота L-аргинин является продуктом процесса детоксикации аммиака, метаболитом цикла мочевого кислоты, предшественником орнитина, мочевины и креатинина, участником формирования активных центров некоторых ферментов. Данные экспериментов на животных, а также исследований in vitro показали комбинированное антиагрегационное, антикоагуляционное и профибринолитическое действие L-аргинина [Maas R., 2007]. Назначение L-аргинина в качестве субстрата образования оксида азота приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает АД и общее периферическое сопротивление сосудов, как у здоровых лиц, так и у пациентов с заболеваниями ССС, улучшает функцию эндотелиальных клеток, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и снижает интенсивность окисления ХС-ЛПНП при стенокардии напряжения, уменьшает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у людей in vivo [Maas R., 2007; Wang D. 2007]. В организме L-аргинин, как и другие аминокислоты, подвергается различным метаболическим изменениям. В частности на L-аргониновые остатки, входящие в состав различных белков как в эндотелии, как и в других тканях, под действием ферментов переносят металльные группы, и образуют метилированные аминокислоты, в том числе асимметричный диметиларгинин (АДМА), который может конкурировать с L-аргином в качестве субстрата синтазы оксида азота и приводить к развитию эндотелиальной дисфункции [Maas R., 2007]. В 1992 году было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки оксида азота. АДМА представляет собой производное аминокислоты L-аргинин, в молекуле которой у одного атома азота два атома водорода замещены металльными группами. АДМА обладает способностью ингибировать синтазу оксида азота, что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей привлекает потенциальная роль АДМА в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликовано более 800 экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам метаболизма АДМА и роли данного вещества в механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний [Wang D. 2007].

Недавно проведенный мета-анализ Xuan C. и соавт., включавший 4713 участников, продемонстрировал, что повышение уровня АДМА сопровождается повышенным риском ИБС [Xuan C., 2016]. В частности активно изучалась роль эндотелиальной вазодилатации, роль асимметричного диметиларгинина (АДМА) в качестве конкурентного ингибитора оксида азотсинтазы, вследствие гиперпродукции которого снижается образование оксида азота, уменьшается вазодилатация и потенцируется дисфункция эндотелия. Но до сих пор четко не определена роль АДМА как маркера прогрессирования атеросклеротического поражения артерий у больных ИБС. Также недостаточно известна диагностическая значимость уровней хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него. Отсутствуют прямые исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей поражения сосудов.

Цель

Цель работы - оценить уровни фракталикина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий.

Задачи исследования:

1. Изучить уровни фракталикина и асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови больных с ишемической болезнью сердца, как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него.
2. Определить особенности изменений уровней фракталикина и асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови больных с ишемической болезнью сердца как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

Материалы и методы

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6± 9,11 лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клиничко-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, 2016; Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця, 2016]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу, 2012; Standards of medical care in diabetes, 2016]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталикина определялся с помощью набора реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США), уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik» K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%). Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%). В подгруппах с гемодинамически незначимыми стенозами 1а и 2а возраст, стаж ИБС, в 1а подгруппе стаж СД 2-го типа были ниже, чем аналогичные показатели в подгруппах с гемодинамически значимыми стенозами 2а и 2б, однако данная тенденция достоверной не была, возможно, из-за недостаточного количества наблюдений в 1а и 2а подгруппах.

Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 1 г подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий; 2в подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 2 г подгруппа - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий. Диффузный характер поражения коронарных артерий подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (Табл.1.).

Табл.1
Table. 1

Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов и сахарного диабета 2-го типа

Distribution of patients with coronary artery disease depending on the severity of atherosclerotic vascular lesions and the presence of type 2 diabetes mellitus

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [Москаленко В.Ф. и др., 2009].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталикина и АДМА. Кроме того у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены уровни фракталикина (611.84 ± 123.94 пг/мл vs 495.36 ± 95.56 пг/мл; $p_{12} = 0.00001$). Достоверных различий в уровне АДМА между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было (Табл.2.).

Табл.2

Table. 2

Уровни фракталикина и АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой

The levels of fractalkine and ADMA in CAD patients compared with the control group

Группы Показатель	Контроль (n _к =20)	1 группа (n ₁ =70)	2 группа (n ₂ =61)	Достоверность
Уровень фракталкина, пг/мл	384±69.86	611.84±123.94	495.36±95.56	p ₁₂ = 0.00001 p _{к1} =0.00001 p _{к2} =0.00001
Уровень асимметричного диметиларгинина, мкМ/л	0.46±0.12	2.22±0.58	2.29±0.61	p ₁₂ = НД p _{к1} =0.00001 p _{к2} =0.00001

НД – не достоверно, p > 0,05

При оценке показателей фракталкина у пациентов 1-ой группы выявлено его достоверное повышение у лиц 1б подгруппы с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (630.22±135.46 пг/мл vs 562.53±66.24 пг/мл; p_{1a1б}=0.0413). У лиц 2б подгруппы также была отмечена достоверная тенденция к повышению уровня фракталкина при большей выраженности атеросклеротического процесса (514.66±80.88 пг/мл vs 430.57±114.58 пг/мл; p_{2a2б}=0.0026). У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА. Данный показатель был повышен во всех подгруппах у всех пациентов с ИБС (Табл.3.).

Табл.3
Table. 3

Уровни фрактакина и АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий
The levels of fractalkine and ADMA in CAD patients depending on the presence of diabetes type 2 mellitus and hemodynamically significant and not significant coronary artery stenosis

Группы Показатель	1 (n=70)	1а (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2а (n=15)	2б (n=46)	Достовер- ность различий, p
Уровень фракталкина, пг/мл	611.84± 123.94	562.53 ± 66.24	630.22 ± 135.46	495.36± 95.56	430.57 ± 114.58	514.66 ± 80.88	p ₁₂ = 0.00001 p _{1a1б} = 0.0413 p _{2a2б} = 0.0026
Уровень асимметрич- ного диметил- аргинина, мкМ/л	2.22 ± 0.58	2.21 ± 0.64	2.22 ± 0.56	2.29 ± 0.61	2.11 ± 0.58	2.34 ± 0.62	p ₁₂ = НД p _{1a1б} = НД p _{2a2б} = НД

НД – не достоверно, p > 0,05

Также нами были проанализированы уровни фракталкина и АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий. Уровень фракталкина у лиц с наличием диффузного поражения коронарных артерий в подгруппах обеих групп был достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных сосудов – у пациентов 1в-подгруппы достоверно выше, чем у лиц 1г-подгруппы (657.57±131.53 пг/мл vs 543.25±69.65 пг/мл; p_{1в1г}=0.0001), у пациентов 2в –подгруппы достоверно выше, чем у пациентов 2г-подгруппы (558.50±44.12 пг/мл vs 485.83±97.81 пг/мл; p_{2в2г}=0.044). При анализе уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов в обеих подгруппах основных групп отмечалась тенденция к повышению его уровня при более тяжелом поражении коронарных артерий, а именно в 1в подгруппе уровень АДМА был достоверно выше, чем в 1г-подгруппе (2.39±0.57 мкМ/л vs 1.97±0.51 мкМ/л; p_{1в1г}=0.0024), во 2в подгруппе уровень АДМА был недостоверно выше, чем во 2г-подгруппе (2.62±0.44 мкМ/л vs 2.24±0.62 мкМ/л; p_{2в2г}>0.05) ввиду небольшого количества наблюдений в 2в подгруппе (Табл.4.).

Табл.4
Table. 4

Уровни фрактакина и АДМА у ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий
The levels of fractalkine and ADMA in CAD patients depending on the presence of diffuse coronary artery lesions

Группы Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения		Досто- вер- ность
		Да -1в (n=42)	Нет -1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет -2г (n=53)	
Уровень фракталкина, пг/мл	611.84± 123.94	657.57 ±131.53	543.25 ±69.65	495.36± 95.56	558.50 ±44.12	485.83± 97.81	p ₁₂ = 0.00001 p _{1в1г} = 0.0001 p _{2в2г} = 0.044
Уровень асимметрич- ного диметил- аргинина, мкМ/л	2.22 ±0.58	2.39 ±0.57	1.97 ±0.51	2.29 ±0.61	2.62 ±0.44	2.24 ±0.62	p ₁₂ =НД p _{1в1г} = 0.0024 p _{2в2г} =0.1 (НД)

НД – не достоверно, p > 0,05

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркеров эндотелиальной дисфункции – фракталкина и асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталкина и АДМА достоверно в сравнении с группой контроля.
2. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина (p<0.05), в то время как уровень АДМА достоверно не различался между подгруппами в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (p>0.05).
3. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий (p<0.05).
4. У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов (p<0.05). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов (p>0.05).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего сахарного диабета. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Список литературы

References

- Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леоніць // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.
- Biduchak AS, Shkrobanets ID, Leonets SI. Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskiy region. [Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskiy region]. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2013; 17(3): 100-103. (in Ukrainian)
- Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. Біостатистика / За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
- Moskalenko VF, Hulchii OP, Holubchikov MV, Liedoshchuk BO, Liekhan VM, Ohniev VA, Lytvynova LO, Maksymenko OP, Tonkovyd OB, authors; Moskalenko VF, editor. Biostatystyka. [Biostatistics]. K.: Knyha plus, 2009. 184 p. (in Ukrainian)
- Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6 –70.
- EASD/ESC. Rekomendatsyy po dyabetu, predyabetu y serdechno-sosudystim zabolevaniyam. [Recommendations for management of diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Rossyyskiy kardyolohicheskiy zhurnal. 2014; 107 (3): 6 –70. (in Russian)
- Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. – К. – 177 с.
- Stabilna ishemichna khvoroba sertsia: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Stable ischemic heart disease: adapted, evidence based, clinical guidelines]. K: 2016. 177 p. (in Ukrainian)
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152. [Order of MOH Ukraine from 02.03.2016 № 152.] Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: Stabilna ishemichna khvoroba sertsia. [Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: Stable ischemic heart disease]. 61 p. (in Ukrainian)
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.12.2012 №1118. [Order of MOH Ukraine from 21.12.2012 №1118]. Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: tsukrovyyi diabet 2 typu. [Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: type 2 diabetes]. 115 p. (in Ukrainian)
- Apostolakis S. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway /S. Apostolakis, D. Spandidos //Acta Pharmacologica Sinica. – 2013. – Vol. 34. – p.1251-1256.
- Dragomir E. High glucose conditions induce upregulation of fractalkine and monocyte chemotactic protein-1 in human smooth muscle cells / E. Dragomir, I. Manduteanu, M. Calin et al.// Thrombosis and Haemostasis . – 2008. – Vol. 100, Suppl.6. . – pp. 1155–1165.
- Ebert T. Serum levels of fractalkine are associated with markers of insulin resistance in gestational diabetes/ T. Ebert, J. Hindricks, S. Kralisch, U. Lossner, B. Jessnitzer, J. Richter, M. Blüher, M. Stumvoll, M. Fasshauer // Diabetic Medicine. –2014 . – Vol. 31, Suppl. 10. –P. 1014-1017.
- Franco L. Elevated plasma fractalkine levels are associated with higher levels of IL-6, Apo-B, LDL-C and insulin, but not with body composition in a large female twin sample / Liran Franco, Frances M.K. Williams, Svetlana Trofimov, Gabriela Surdulescu, Timothy Spector, Gregory Livshits //Metabolism. – 2013 . – Vol. 62. – P.1081-1087.
- Jones B. A. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases / B. A. Jones, M. Beamer, S. Ahmed // Molecular Interventions. – 2010. – Vol. 10., Suppl. 5. – p. 263–270.
- Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. –2014. – Vol.46. –P.684–692.
- Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // Blood. – 2011. – Vol.118. – e156–e167.
- Laake K. Effects on Serum Fractalkine by Diet and Omega-3 Fatty Acid Intervention: Relation to Clinical Outcome/K. Laake, I. Seljeflot, M.W. Fagerland, I.U. Njerve, H. Arnesen, S.Solheim //Mediators of Inflammation. –2015. – Vol. 2015. – p. 1-6.
- Liu H. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2010. – Vol. 24. – P.17–24.
- Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol.191. – P.211–9.
- Maegdefessel L. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig, et al.// Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. –P.849–857.

Njerve U. Fractalkine and its receptor (CX3CR1) in patients with stable coronary artery disease and diabetes mellitus / U. Njerve, A. Å. Pettersen, T. B. Opstad, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2012. – Vol. 10. Suppl. 6. – p. 400–406.

Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P.2297–2305.

Shah R. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson et al. // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P.1512–1518.

Sibal L. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // L. Sibal, S.C. Agarwal, P.D Home, R.H. Boger // *Current Cardiology Reviews*. – 2010. – Vol. 6, Suppl.2. – P. 82–90.

Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.

Wang D. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor NO / D. Wang, P.S. Gill, T. Chabrashvili, M.L. Onozato, J. Raggio, M. Mendonca et al. // *Circulation Research*. – 2007. – Vol.101. – P.627–635.

White G.E. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John, C. Whatling, W.L. McPheat, D.R. Greaves // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 85. – P.825–835.

Xuan C. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C.Xuan, Q.W. Tian, H. Li, B.B. Zhang, G.W. He, L.M. Lun // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23, Suppl.5. – P.502–10.

Xueyao Y. Circulating Fractalkine Levels Predict the Development of the Metabolic Syndrome / Y.Xueyao, Z.Saifei, Y. Dan, P. Qianqian, D. Xuehong, Z. Jiaqiang, Z. Fenping, L. Hong // *International Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol.2014. – p. 1–9.