УДК 616.12-008.331.1-056. 2:577.21:576.34:616.13-004.6-018.74-07-097

ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Хусаинова Л.Н., ²Исламгалеева З.М., ³Беляева И.Г., ¹Мингазетдинова Л.Н., ¹Муталова Э.Г.

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа; ²ГБУЗ РБ Иглинская ЦРБ, Уфа, e-mail: islamgaleevazm@mail.ru; ³ГБУЗ РБ Туймазинская ЦРБ

В статье рассматривается особенности влияния цитокинов на функцию эндотелия у больных артериальной гипертонией и острым коронарным синдромом. Представлены результаты экспрессии провоспалительных цитокинов и белков моноцитов/макрофагов в развитии эндотелиальной дисфункции. Показано, что сердечно-сосудистое нарушения протекают с нарастанием провоспалительных цитокинов. Особое значение уделяется уточнению медиаторов воспаления эндотелиоцитов, что позволяет определить коррегирующую терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболические нарушения, противоспалительные цитокины

EXPRESSION OF CYTOKINE NETWORK IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Khusainova L.N., ²Islamgaleyeva Z.M., ³Belyaeva I.G., ¹Mingazetdinova L.N., ¹Mutalova E.G.

¹Bashkortostan State Medical University, Ufa; ²The Central District Hospital of Iglino, Republic of Bashkortostan, Ufa, e-mail: islamgaleevazm@mail.ru; ³The Central District Hospital of Tuimazinskoye, Republic of Bashkortostan

The paper describes the peculiarities of cytokine effect on endothelial function in patients with arterial hypertension and acute coronary syndrome. We present the results of expression of proinflammatory cytokines and monocyte proteins/ macrophages in development of endothelial dysfunction. It is proved that cardiovascular diseases develop with proinflammatory cytokines increase. Special attention is paid to specifying of endotheliocytes inflammatory mediators that allows to provide corrective therapy.

Keywords: arterial hypertension, metabolic disorders, anti inflammatory cytokines

Атеросклероз является системным заболеванием, поражающим артериальное русло любой локализации. Артериальная гипертония (АГ) считается одним из основных факторов риска атеросклероза, где наиболее часто основной причиной клинической манифестации в виде острого коронарного синдрома или ишемического инсульта является атеротромбоз [5]. Причем АГ остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно — сосудистой системы, известным фактором риска сердечных осложнений.

Хорошо известно, что АГ часто сочетается с избыточной массой тела (ожирение), а метаболические нарушения встречаются довольно часто у лиц с общими соматическими заболеваниями. Например, по данным ГНИЦ профилактической медицины среди лиц с АГ не менее 5 лет метаболические факторы риска наблюдаются в 70% случаев, в большинстве случаев они сочетаются [4].

Если учесть, что в основе атеросклероза лежат два таких взаимосвязанных процесса как нарушение метаболизма и транспорта

липидов, так и воспаление сосудистой стенки, индуцированное хроническими инфекциями и связанное с аутоиммунными механизмами, то сосудистое воспаление имеет существенное патогенетическое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [4, 6].

В регуляции воспалительного процесса активное участие принимает Т-клеточное звено иммунной системы, а субпопуляции Т-лимфоцитов участвуют в экспрессии противоспалительных цитокинов (интерлейкин 1- $I\ell$ -1, фактор некроза опухоли - α -TNF- α , интерферон -γ-IFN-γ), которые активируют и эндотелиоциты, макрофаги, продукцию свободных радикалов, протеолитических ферментов и значительно повышают коагуляционную активность [2, 3]. Наиболее изученный цитокин - фактор некроза опухоли $-\alpha$ -TNF-а, а точками приложения его считают отрицательное инотропное действие на миокард, усиление процессов апоптоза и дисфункции эндотелия, где его высокая концентрация становится независимым неблагоприятным фактором у больных с ИБС, превосходя по своей специфичности даже фракцию выброса [1].

Однако, не до конца изучены взаимодействия воспаления с иммунокомпетентными клетками и механизмами цитокинового влияния при различных формах ИБС и АГ. Учитывая, что работы по разработке эффективных мероприятий по ранней диагностике, лечению и профилактике сердечно – сосудистых заболеваний с дальнейшим изучением иммунной системы недостаточны, подобные исследования являются актуальными.

Цель работы: исследование содержания некоторых цитокинов в течении и прогнозе острого коронарного синдрома и артериальной гипертонии.

Материалы и методы исследования

В открытое клиническое исследование включено 46 пациентов с АГ и острым коронарным синдромом (ОКС) в возрасте от 36 до 58 лет (средний возраст 47,3 \pm 7,6 лет). Первую группу составили 26 больных только с АГ и метаболическими нарушениями (ожирение, гипергликемия), вторую — 20 пациентов с ОКС. Диагноз основывается на общепринятых критериях ВОЗ (1999). Контрольную группу составили 20 условно здоровых донора того же пола и возраста без признаков АГ и ОКС.

Критериями включения были нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда без Q, отсутствие вторичной $A\Gamma$.

Исследуемые пациенты дали согласие на проведение исследования.

Всем больным проводилось клиническое обследование, определение липидного спектра, уровня глюкозы, креатинина, инсулина (ИРИ), теста на толерантность.

Суточное мониторирование (СМАД) проводилось в автоматическом режиме, где оценивали среднесуточные, дневные и ночные величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, вариабельность (ВАР), величину утреннего подъема, индекс времени (ИВ), степень ночного снижения.

Повышение массы тела изучали по индексу массы тела (ИМТ), где ИМТ $\geq 30~{\rm kr/~m^2}$ оценивали, как ожирение.

У больных со стенокардией определили уровень тропонина 1.

ЭХО КГ выполняли по стандартной методике секторным мультичастотным датчиком 39. На основании обобщенных критериев были выделены типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дилатацией, эксцентрическая гипертрофия без дилатации. Миокардиальный стресс рассчитывали как АДс/×КСР/4×3Cc×(1 + 3Cc/КСР).

Содержание провоспалительных цитокинов (1ℓ-1β, TNF-α) и хемокинов VEGF и G-CSF исследовали при помощи иммуноферментного анализа в плазме крови с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест (С.-Петербург) и коммерческих тестов Pro Con (Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы Statistica 6.0 Windows, использовали парный непараметрический метод Вилксона, критерии Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп. Различия считали достоверными при p < 0.05. Для оценки различий использовали критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждения

Клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1.

Характеристика исследуемых больных

Таблица 1

	Артериальная гипертония		
Показатели	АГ + ожирение	OKC	
	n = 26	n = 20	
Пол (М/Ж);%	10(38,5)/16 (61,5)	16(80,0)/4 (20,0)	
Возраст, годы	$51,4 \pm 6,3$	$53,2 \pm 2,9$	
Абдоминальное ожирение	26 (100)	9(45,0)	
ИМТ h%	$31,6 \pm 2,1$	$28,1 \pm 1,8$	
САД/ДАД мм рт. ст.	$163,7 \pm 2,4/93,8 \pm 1,2$	$142,4 \pm 1,6/82,7 \pm 0,9$	
Общий холестерин (OXC), ммоль/л	$6,34 \pm 0,12$	$,82 \pm 0,08$	
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	$3,98 \pm 0,08$	$3,68 \pm 0,06$	
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	$2,26 \pm 0,11$	$2,09 \pm 0,09$	
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$6,58 \pm 0,22$	$6,09 \pm 0,18$	
Креатинин сыворотки, ммоль/л	$78,6 \pm 1,6$	$83,2 \pm 1,20$	

Показатели внутрисердечной гемодинамики выявили следующие изменения (табл. 2).

Нарушения гемодинамики, вероятно, становятся одним из пусковых механизмов экспрессии провоспалительных цитокинов, что подтверждается положительным корреляционным анализом между изучаемы-

ми показателями. В группе больных с концентрической гипертрофией содержание TNF- α и IL- 1β положительно связаны с Q-TS (r=0,36;r=0,32 соответственно), а в группе больных с эксцентрической гипертрофией с дилатацией ЛЖ отмечены положительные связи средней силы между содержанием TNF- α и ММИ (r=0,31), КДО (r=0,42).

Контроль ΑГ Окс Параметры n = 20n = 20n = 26 $\overline{5},32 \pm 0,18$ КДР (см) $5, 3 \pm 0.13$ $5,62 \pm 0,17$ KCP (cm) $3,6 \pm 0,11$ 3.5 ± 0.11 $3,85 \pm 0,12$ $102,3 \pm 4,32$ $118.5 \pm 4.9*$ КДО (мл) 93.8 ± 4.2 $48,7 \pm 2,91$ $59,7 \pm 4,12*$ КСО (мл) $51,6 \pm 2,86$ ФВ (%) $58,7 \pm 3,2$ $49,2 \pm 2,41*$ $55,8 \pm 2,6$ УО (мл) $73,1 \pm 3,9$ $66,1 \pm 3,58$ $62,4 \pm 3,92$ ММИ (Γ/M^2) 82.1 ± 4.9 $112,5 \pm 4,9$ $129,7 \pm 5,27*$ $117,3 \pm 4,9$ MC (дин/см²) $158,3 \pm 5,64$ $161.3 \pm 6.3*$ 10.2 ± 2.9 53.8 ± 3.9 $75.0 \pm 5.1*$ Q-Ts, Mc

Таблица 2 Показатели гемодинамики у больных артериальной гипертонией

Примечание: МС – миокардиальный стресс, Q-Тs-интервал от зубца Q ЭКГ до начала систолического допплеровского артефакта S, ММИ-масса миокарда ЛЖ.

Средние показатели цитокиновой сети в исследуемых группах оценены в табл. 3.

Анализ проведенных исследований показал значительное повышение уровня IL- β . При АГ показатели IL- β превышали контрольные величины на 28,8% (p < 0,05), а с развитием острой ишемии миокарда β L- β увеличился до 48,5 ± 2,4 пг/мл (при контроле 21,7 ± 1,9 пг/мл, p < 0,01). Более значимыми оказались показатели экспрессии TNF- α . Во всех исследуемых группах он превышал данные группы контроля в 3–5 раз, причем увеличился у больных АГ в 3,2 раза (p < 0,01), а у пациентов с ОКС до 35,6 ± 3,6 пг/мл (в контроле 6,98 ± 0,52 пг/мл, p < 0,001). Уровень IFN- γ имел тенденцию к повышению у больных АГ и значимо превышал данные контрольных величин у ОКС в 1,3 раза.

 Таблица 3

 Уровень цитокинов и хемокинов у больных артериальной гипертонией

Группы больных	Уровень цитокинов пг/мл				
	IL-ļβ	IFN-γ	TNF-α	VEG-F	G-CSF
Контроль $n = 20$	$21,7 \pm 1,9$	$312,64 \pm 3,5$	$6,98 \pm 0,52$	$50,7 \pm 6,38$	$5,2 \pm 0,10$
$A\Gamma$ ожирение $n=26$	$30.5 \pm 6.8 * 45.0 \pm 10.1 \ 25.7 \pm 3.4 *$		120,5 ± 14,28*	$13,4 \pm 0,24$	
OKC $n = 20$	$48.5 \pm 2.4** 43.8 \pm 3.7 35.6 \pm 3.6**$		249,7 ± 19,68**	$9.3 \pm 0.12*$	

 Π р и м е ч а н и е . Достоверность различий показателей относительно группы контроля: *-p < 0.05; **-p < 0.01.

Известно, что IL-Iβ является медиатором развития местного воспаления, а его высоко значимое повышение можно рассматривать как адекватную реакцию организма на нарушения кровотока при ОКС. Нарастание TNF-α, по – видимому, связано с повышенной его экспрессией как проявление усиления апоптоза при ОКС, дестабилизации атеросклероза с накоплением миокардиального стресса до 161.3 ± 6.3 дин/см² (контроле – 117.3 ± 4.9 дин/см², p < 0.05) и усилением оксидантной функции эндотелия. Уровень IFN-у определяет степень защиты и нарастает с утяжелением сердечно-сосудистых показателей. Между TNF-а и показателями липидов (ОХС и ЛПНП) обнаружены положительные связи средней силы (r=0.46; r=0.39) соответственно), а в группе больных $A\Gamma$ с метаболическими нарушениями — с величинами $CA\Pi$ и $T\Gamma$ (r=0.33) и r=0.31 соответственно) и концентрацией глюкозы (r=0.38).

Содержание фермента VEG-F связано положительно с САД и ДАД (r=0,39 и r=0,35 соответственно), а при остром коронарном синдроме отмечены положительные связи средней силы между содержанием VEG-F и ММИ, КДО ЛЖ (r=0,39 и r=0,35 соответственно) В группе ОКС G-CSF положительно связан с Q-T $_{\rm s}$ (r=0,37).

Вывод

Одним из факторов, способствующих сохранению патологического уровня экс-

прессии TNF-α и VEG-F в плазме крови, является артериальная гипертония. Сочетание дилатации ЛЖ, нарастание атерогенных липидов, снижение сегмента ST и негативного действия провоспалительных цитокинов на сосудистую стенку способствуют развитию острой ишемии миокарда.

Список литературы

- 1. Лебедев К.А., Поняхина И.Д. Иммунная недостаточность М.: Мед. книга, $2003.-233~\mathrm{c}.$
- 2. Постнова Л.Б., Алексеева О.П., Кубышева Н. И. и др. Особенности метаболизма провоспалительных цитокинов

- и оксидативной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита // Тер. архив. 2004. N_2 3. C. 40—43.
- 3. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003.
- 4. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертонией, атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов // РМЖ. – 2001. – № 5(1). – С. 111–115
- 5. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия. М., 2005. 288 с.
- 6. Roth M. Js there a regulatory role of immunoglobulinis on tissue forming cell relevant in chronic inflammatory lung diseases? // J. Allergy. 2011. P. 721–517.