

УДК 612.17

**АССОЦИАЦИЯ ЦИТОКИНОВ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ФАКТОРАМИ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

*Л.Г. Цой, Т.Б. Залова, Н.С. Сатиева, Ф.Т. Рысмазова,
А.Г. Полупанов, И.С. Сабиров*

Изучена ассоциация уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Определена значимая ассоциация массы ФНО- α с уровнем артериального давления у пациентов с тремя и более факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; цитокины; ФНО- α ; ИЛ-10.

**ASSOCIATION OF CYTOKINE HEMODYNAMIC AND METABOLIC FACTORS
IN INDIVIDUALS AT HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS**

*L.G. Tsoi, T.B. Zalova, N.S. Satieva, F.T. Rysmatova,
A.G. Polupanov, I.S. Sabirov*

The association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) levels with hemodynamic and metabolic factors in individuals with a high and very high risk of developing cardiovascular complications has been studied. A significant association of TNF- α mass with the level of arterial pressure was determined in patients with three or more risk factors for cardiovascular complications.

Keywords: cardiovascular disease; cytokines; TNF- α ; IL-10.

В последние годы сформулирована концепция выделения лиц, имеющих более высокие риски развития ССЗ и неблагоприятного исхода, поэтому мы все чаще говорим о “кардиоваскулярном риске”, который позволяет прогнозировать вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений и в некоторой мере судить о состоянии пациента на момент осмотра. Определенный уровень риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений присутствует у “практически здоровых” людей, т. е. в медицинском представлении эти лица не являются практически здоровыми. У них присутствуют те или иные нарушения регуляции (повышение артериального давления (АД); липидного обмена (дислипидемия), ожирение; углеводного обмена (инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам). Учитывая значимость выделения категории пациентов высокого и очень высокого риска развития ССЗ, с точки зрения вероятности развития тяжелых осложнений, возможность отчетливого доминирования в клинической картине, а также высокую частоту, следует считать указанные категории пациентов самостоятельным

предметом для диспансерного наблюдения, где особенно активно должны проводиться профилактические и терапевтические вмешательства [1–3].

В последние годы сформировалась иммунопатологическая концепция развития ССЗ, согласно которой важную роль в их патогенезе отводят изменению уровня про- и противовоспалительных цитокинов [4–5]. Чрезвычайно сложно предсказать развитие той или иной реакции организма на действие цитокинов, так как некоторые типы реакций организма обеспечиваются активностью двух или более цитокинов, и для осуществления таких реакций отсутствие одного из них может компенсироваться наличием другого, обладающего той же активностью в отношении конкретной функции. Цитокины могут индуцировать продукцию других, а взаимодействие нескольких приводит к различным биологическим эффектам, зависящим от особенностей клеток-мишеней, экспрессии рецепторов, путей передачи внутриклеточного сигнала. Некоторые цитокины могут взаимодействовать с клеткой через один и тот же рецептор, но при этом биологические ответы на них будут различны.

Наиболее изученным является провоспалительный цитокин ФНО- α . Доказано, что ФНО- α способствует повышению генерации свободных радикалов и является причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии [6]. В то же время в публикациях последних лет отмечаются противоречивые данные о взаимосвязи уровня указанного цитокина с традиционными факторами риска, в частности с уровнем АД [7–8] и рядом метаболических риск-факторов ССЗ [8]. Значительно менее изученной в развитии сердечно-сосудистой патологии представляется роль ИЛ-10.

Один из наиболее важных цитокинов – ИЛ-10 – обладает противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, уменьшает активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. ИЛ-10 выступает в качестве кофактора ИЛ-2 и ИЛ-7, служит синергистом ИЛ-4, усиливает пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза и повышает синтез иммуноглобулинов М и А [9]. Более того, ИЛ-10 уменьшает продукцию свободных радикалов кислорода, усиливает высвобождение растворимых рецепторов ФНО, что ведет к уменьшению активности ФНО- α . Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. В то же время у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечается сниженный риск смерти или повторного инфаркта миокарда [10]. Увеличение уровня ИЛ-10 наблюдается также при улучшении эндотелиальной функции у пациентов с ИБС.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации уровня ФНО- α и ИЛ-10 с гемодинамическими и метаболическими факторами у лиц с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы исследования. Обследован 81 пациент с наличием 3-х и более факторов риска ССЗ в возрасте 40–70 лет (средний возраст на $56,8 \pm 7,1$ года), в том числе 52 мужчины и 29 женщин, сопоставимых по возрасту. Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, имеющие печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания.

Клинико-биохимические измерения. Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и объема талии, измерение АД и ЧСС, а также определение ряда биохимических показателей: уровня сахара и креатинина крови и липидного спектра (уровни ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов).

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью анеиридного сфигмоманометра в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростометра и взвешивание на весах. Рассчитывали индекс Кеттелле: вес (кг)/рост (м)². Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см – у женщин диагностировали абдоминальное ожирение. Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва в приеме пищи. Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли на биохимическом автоанализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы “Beckman” (США). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле W.T. Friedewald (1972): ЛПНП = ОХ – (ТГ/2,2) – ЛПВП.

Определение массы ФНО- α и интерлейкина-10. Определение массы ФНО- α и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы “ЦИТОКИН – СТИМУЛ – БЕСТ”, г. Новосибирск (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0 и пакета стандартных статистических программ. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро – Уилка и Лиллиефорса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Уровень ФНО- α , гемодинамические и метаболические показатели у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Масса ФНО- α составила в среднем по группе составила $8,5 \pm 1,4$ пг/мл (рисунок 1) без существенных гендерных различий (у мужчин $8,4 \pm 1,5$ пг/мл, у женщин – $8,5 \pm 1,4$

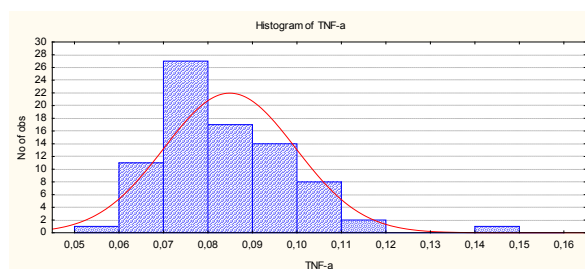


Рисунок 1 – Гистограмма распределения уровней ФНО-α в исследуемой группе пациентов

пг/мл, $p > 0,05$). Концентрация ФНО-α у наших пациентов не обнаруживала значимой корреляции с возрастом ($r = -0,05$; $p > 0,05$).

При анализе ассоциации уровня ФНО-α с гемодинамическими и метаболическими показателями были получены следующие результаты. Оказалось, что масса ФНО-α достоверно негативно коррелировала с уровнем как систолического ($r = -0,26$; $p = 0,021$), так и диастолического ($r = -0,19$; $p = 0,05$) АД.

В то же время нами не было выявлено существенных ассоциаций между массой ФНО-α, с одной стороны, и показателями липидного спектра, свертывающей системы крови и креатинина – с другой ($p > 0,05$).

Взаимосвязь концентрации ИЛ-10 с некоторыми показателями гемодинамики, липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Концентрация ИЛ-10 в среднем по группе составила $15,0 \pm 3,5$ пг/мл (рисунок 2) без существенных гендерных различий (у мужчин $15,3 \pm 3,3$ пг/мл, у женщин – $14,5 \pm 3,7$ пг/мл, $p > 0,05$). Не выявлено значимой ассоциации уровня ИЛ-10 с возрастом ($r = 0,06$; $p > 0,05$).

При проведении статистического анализа нами были выявлены гендерные различия в ассоциации уровня ИЛ-10 с показателями гемодинамики и данными липидного спектра. Так, оказалось, что у мужчин выявлялась существенная негативная корреляция с уровнем ХС-ЛПВП ($r = -0,31$; $p = 0,025$), в то время как у женщин – с уровнем систолического АД ($r = -0,37$; $p < 0,05$), общего холестерина ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и ХС-ЛПНП ($r = -0,44$; $p < 0,018$).

Однако нами не было выявлено существенной взаимосвязи между концентрацией ИЛ-10 другими показателями липидного спектра, свертывающей системы крови и креатинина ($p > 0,05$).

Выводы

1. У лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний концентрация ФНО-α значи-

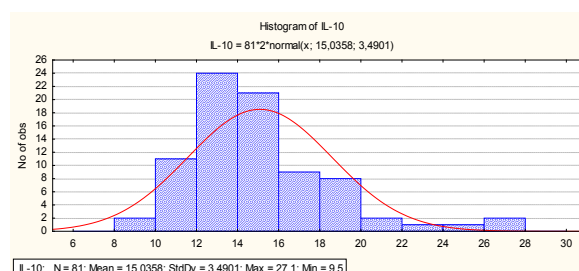


Рисунок 2 – Гистограмма распределения уровней ИЛ-10 в исследуемой группе пациентов

мо ассоциировалась с уровнем АД, что, возможно, свидетельствует о наличии гипотензивного эффекта у данного цитокина и предполагает его моделирующее действие при развитии сердечно-сосудистой патологии.

2. Выявлены гендерные различия во взаимосвязи уровня ИЛ-10 с показателями гемодинамики и липидного спектра: у мужчин отмечается корреляция с ХС-ЛПВП, у женщин – с уровнем систолического АД, уровнем общего ХС и ХС-ЛПНП.

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
2. ESC Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation. 2007; 4 (Suppl. 2).
3. The task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur Heart J. 2006. Vol. 27. P. 1341–1381.
4. *Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M. et al.* The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches // Hellenic J Cardiol. 2011. Vol. 52 (1). P. 30–40.
5. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии / А.А. Ярилин. М.: Медицина, 1999. 606 с.
6. *Березикова Е.Н.* Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов и соавт. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 3. С. 57–61.
7. *Драпкина О.М.* Статины при лечении хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина и др. // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 1. С. 32–36.
8. *Серик С.А.* Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при

- сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Серик, Т.А. Ченчик, Э.Н. Сердобинская-Канивец, Т.Н. Бондарь // Украинский терапевтический журнал. 2012. № 3–4. С. 58–63.
9. Ярлова Е.С. Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Е.С. Ярлова, А.А. Кастанаян, И.В. Иванов // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. С. 27–34.
10. Кухарчук В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко и др. // Кардиологический вестник. 2007. № 2. С. 13–16.