

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА АССОЦИИРОВАННОЙ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА¹, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ², Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ¹, Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА¹, Гулнора Алиевна АБДИЕВА¹ & Эсмירה Айдиновна АБДИНОВА¹

¹Кафедра внутренних болезней №2, Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Республика Узбекистан

²Научно-практический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

Для цитирования: Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Роль регуляторных цитокинов в формировании и прогрессировании ишемической болезни сердца ассоциированной бессимптомной гиперурикемией. 2018, vol. 1, issue 1, pp. 30–35.

Статья поступила в редакцию 8 февраля 2018 г.

Рекомендована в печать 20 февраля 2018 г.

Контактная информация: Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самаркандский государственный медицинский институт, улица А. Темура 18, Самарканд, Республика Узбекистан, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-1-6>

АННОТАЦИЯ

В статье изучена роль воспалительных факторов в формировании, прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциированной БГУ и атеросклеротического процесса в целом. Проведенные исследования показали, что у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ наблюдается повышение уровня IL-6 в сыворотке крови. В результате было выявлено некоторое повышение концентрации показателя ФНО-α и ИЛ-6 сыворотки крови в группе с умеренно повышенным уровнем ОХС. Результаты корреляционной зависимости и IL-6 сыворотки крови показывают, что в группе контроля показатель ФНО-α положительно коррелирует с IL-6 сыворотки крови ($r=0,29$; $P<0,05$), в то время как уровень IL-6 в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ находился в более выраженной положительной корреляции с содержанием ФНО-α сыворотки крови ($r=0,37$; $P<0,02$). Приведенные важные данные об участии цитокинов в патогенезе иммунных нарушений при ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, позволят в будущем рекомендовать новый подход, как к диагностике, так и к патогенетически обоснованному лечению заболевания, препятствующему развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, бессимптомная гиперурикемия, воспалительные факторы, цитокины.

The role of regulatory cytokines in formation and progressing of ischemic heart disease associated without assessment hyperericemia

Eleonora Negmatovna TASHKENBAEVA¹, Shukhrat Khudayberdievich ZIYADULLAEV², Dilshod Khidirnazarovich TOGAEV¹, Farzona Shuhratovna KADIROVA¹, Esmira Aydinovna ABDINOVA¹, & Gulnora Alievna ABDIEVA¹

¹Department of Internal Medicine №2, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan

²Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Eleonora Negmatovna Tashkenbaeva, Samarkand State Medical Institute, 18 A.Temur Street, Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100. tel: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

ANNOTATION

The role of inflammatory factors in the formation, progression of ischemic heart disease (IHD) in the associated BSU and and atherosclerotic process as a whole has been studied in the article. The conducted studies showed that in patients with IHD (stable and unstable angina) associated BSU

there was an increase in the level of IL-6 in serum. As a result, a slight increase in the concentration of TNF- α and IL-6 serum in a group with a moderately elevated level of OXC was revealed. The results of correlation dependence and serum IL-6 show that in the control group, the TNF- α index is positively correlated with serum IL-6 ($r = 0.29$, $P < 0.05$), while the level of IL-6 in the general group of patients with IHD associated asymptomatic GU was in more pronounced positive correlation with serum TNF- α ($r = 0.37$; $P < 0.02$). The above important data on the participation of cytokines in the pathogenesis of immune disorders in coronary artery disease associated with asymptomatic GU will allow recommending a new approach in the future, both to diagnosis and to pathogenetically substantiated treatment of the disease, which hinders the development and progression of atherosclerotic process and endothelial dysfunction.

Key words: ischemic heart disease, asymptomatic hyperuricemia, inflammatory factors, cytokines.

Симптомсиз гиперурикемия билан ассоциирланган юрак ишемик касаллиги шаклланиши ва авж олиб боришида бошқарувчи цитокинларнинг роли

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА¹, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ², Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ¹, Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА¹, Гулнора Алиевна АБДИЕВА¹, & Эсмира Айдиновна АБДИНОВА¹

¹2-сон ички касалликлар кафедраси, Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси

²Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси

Мурожаат: Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самарканд давлат медицина институти, А.Темур кўчаси 18 уй, Самарканд, Ўзбекистон Республикаси, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Мақолада СГУ билан ассоциирланган юрак ишемик касаллиги (ЮИК)нинг шаклланиши ва авж олиб боришида, атеросклеротик жараёнида ялғиланиш факторларининг роли ўрганилган. Ўтказилган текширишлар шуни кўрсатадики, ЮИК (стабил ва ностабил стенокардия) СГУ билан ассоциирланган беморларда кон зардобиди IL-6 микдори ошиши кузатилади. Натижада УХС микдори ўртacha ошган беморлар гуруҳида кон зардобиди УНО- α и ИЛ-6 концентрациясининг ошиши аниқланди. Корреляцион боғлиқлик ва кон зардобидаги IL-6 кўрсаткичлари натижалари шуни кўрсатадики, назорат гуруҳида УНО- α кўрсаткичи кон зардобидаги IL-6 билан мусбат боғлиқликка эга ($r=0.29$; $P<0.05$), ЮИК симптомсиз ГУ билан ассоциирланган беморлар умумий гуруҳида эса IL-6 микдори кон зардоби таркибидаги УНО- α билан яққол намоён бўлган мусбат боғлиқликка эга ($r=0.37$; $P<0.02$). Келтирилган симптомсиз ГУ билан ассоциирланган ЮИК да иммун бузилишлар патогенезида цитокинлар иштироки ҳақидаги муҳим маълумотлар келажакда диагностика, шунингдек, касалликни даволашда патогенетик асосланган, атеросклеротик жараён ва эндотелий дисфункцияси ривожланишига тўсқинлик қиладиган, янги ёндашувни тавсия қилишга имкон беради.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, симптомсиз гиперурикемия, ялғиланиш омиллари, цитокинлар.

Ведение

В настоящее время стало уделяться все больше внимания воспалительным факторам формирования, прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротическому процессу в целом [4]. Одним из важных факторов патогенеза ИБС, несомненно, являются иммунологические механизмы воспаления, которым отводится значительная роль в формировании атеросклероза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Одно из ведущих мест в генезе иммуновоспалительных изменений различных органов и систем занимают цитокиновые механизмы. Выявление участия провоспалительных цитокинов в формировании ИБС является немаловажным аспектом современной кардиологии. Отмечено, что провоспалительный цитокин – интерлейкин 18 (ИЛ-18), являющийся представителем семейства интерлейкина 1 и имеющий структурное сходство с интерлейкином 1 β (ИЛ-1 β), запускает последовательную цепочку синтеза фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 12 и интерферона γ , что приводит к снижению сократительной активности миокарда. Установлено [2], что ФНО- α , в острейший период ИМ активно продуцируются кардиомиоцитами и даже клетками сосудистой стенки коронарных артерий, достигая наибольшего пика через 24ч от появления симптомов. При этом установлена зависимость между сывороточной концентрацией данного провоспалительного цитокина и стабильностью

атеросклеротической бляшки. Важное значение в современной литературе придается ИЛ-6 способствующему запуску острофазовой реакции в печени и усилению продукции С-реактивного белка во время острой фазы ИМ, что может приводить к угнетению синтеза оксида азота, обладающего выраженной противовоспалительной активностью и, тем самым к беспрепятственному усилению факторов «агрессии» в постинфарктном периоде [3]. Факторам агрессии в виде провоспалительных цитокинов в свою очередь противостоит выработка противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 10, 4 и 13). От интенсивности их продукции зависит процесс восстановления миокарда в постинфарктном периоде и количество осложнений у пациентов [5]. Цель исследования - изучить сывороточный уровень ФНО- α , ИЛ-6 цитокинов у больных ИБС ассоциированной БГУ и взаимосвязи степени их продукции с уровнем мочевого кислоты (МК).

Материал и методы

Нами было обследовано 191 больных с ИБС: 1 группу составили 118 больных с нестабильной стенокардией (НС); 2 группу 73 больных со стабильной стенокардией (СС). Средний возраст больных с НС, СС составил соответственно 51,3 и 50,3 года. Для более уверенного подтверждения взаимосвязей исследуемых показателей интенсивности иммунологических механизмов воспаления в зависимости от уровня сывороточной МК, играющих одну из главных ролей в развитии атеросклероза сосудов (АС) и прогрессировании ИБС, больные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня МК: 1 – с умеренно и 2 – с чрезмерно повышенным содержанием концентрации МК. Электрокардиографическое исследование проводили в 12-ти отведениях по общепринятой методике на электрокардиографе Fukuda FX-7102 (Китай), эхокардиографию – с использованием аппарата SonoScape S15 (Китай). Определение уровня цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сыровотке крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

Результаты и обсуждение

Результаты определения ФНО- α у больных со стабильной стенокардией свидетельствуют о ее статистически незначимом повышении по сравнению с группой контроля (табл. 1). В группе с нестабильной стенокардией уровень ФНО- α был достоверно выше, чем в группе контроля ($P < 0,01$) и группе со стабильной стенокардией ($P < 0,05$).

Таблица 1

Уровень ФНО- α у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГ

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=118)	2 группа (n=73)
ФНО- α пг/мл	3,8 \pm 0,41	5,1 \pm 0,37*	7,8 \pm 0,29***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Полученные нами данные об изменении содержания ФНО- α в системном кровотоке у больных ИБС коррелируют с результатами исследования [1].

Таблица 2

Уровень ИЛ-6 у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=118)	2 группа (n=73)
ИЛ-6 пг/мл	1,6 \pm 0,21	3,4 \pm 0,28***	5,2 \pm 0,34***

Примечание: * - различия относительно данных здоровых доноров значимы (*** - $P < 0,001$)

Проведенные исследования показали, что у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) ассоциированной БГУ наблюдается повышение уровня ИЛ-6 в сыровотке крови. Так, содержание цитокина интерлейкина-6 в сыровотке периферической крови у больных 1 группы было значимо повышено до 3,4 \pm 0,28 пг/мл, а у больных ИБС (нестабильной

стенокардией) ассоциированной БГУ составила $5,2 \pm 0,34$ пг/мл при $1,6 \pm 0,21$ пг/мл в контроле ($P < 0,001$). Следует отметить, что уровень продукции интерлейкина – 6 в сыворотке крови больных 2 группы имеет более чем трехкратное повышение по сравнению с группой контроля (табл.2).

По приведенным результатам видно, что для группы больных с умеренно повышенным содержанием МК было характерным увеличение продукции цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови ($4,4 \pm 0,11$ пг/мл и $2,1 \pm 0,17$ пг/мл соответственно) в сравнении с контролем. Так, средние значения цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в группе пациентов с умеренным повышением уровня существенно не отличались от показателей контрольной группы. Следует отметить, что средние значения цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в группе с чрезмерно повышенным содержанием МК существенно отличались от групп с умеренно повышенным содержанием МК, а также группы контроля составляя в среднем $6,9 \pm 0,22$ пг/мл и $4,9 \pm 0,14$ пг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от уровня МК в крови

Показатель умеренно повышенный от 300 до 350 ммоль/л	Уровень МК в сыворотке крови		Пациенты ИБС с БГУ	Здоровые доноры
	умеренно повышенный от 300 до 350 ммоль/л	чрезмерно повышенный более 350 ммоль/л		
ФНО- α пг/мл	$4,4 \pm 0,11$	$6,9 \pm 0,22^{***}$	$5,7 \pm 0,24^{***}$	$3,8 \pm 0,41$
ИЛ-6 пг/мл	$2,1 \pm 0,17$	$4,9 \pm 0,14^{***}$	$3,9 \pm 0,13^{***}$	$1,6 \pm 0,21$

Примечание: * - различия относительно данных здоровых доноров значимы (***) - $P < 0,001$)

Далее все больные были разделены еще на 3 группы в зависимости от уровня ОХС: 1 – с низким (менее 5,0 ммоль/л), 2 со средним (от 5,1-6,1 ммоль/л), и 3 с высоким (более 6,2 ммоль/л) содержанием ОХС (табл. 4).

Таблица 4

Показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от уровня ОХС в крови

Показатель менее 5,0 ммоль/л	Уровень ОХС в сыворотке крови			Пациенты ИБС с БГУ	Здоровые доноры
	от 5,1-6,1 ммоль/л	более 6,2 ммоль/л			
ФНО- α пг/мл	$4,1 \pm 0,14$	$6,8 \pm 0,34^{***}$	$6,9 \pm 0,22^{***}$	$5,7 \pm 0,24^{***}$	$3,8 \pm 0,41$
ИЛ-6 пг/мл	$1,8 \pm 0,11$	$3,6 \pm 0,15^{***}$	$3,1 \pm 0,15^{***}$	$3,9 \pm 0,13^{***}$	$1,6 \pm 0,21$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$)

В результате было выявлено некоторое повышение концентрации показателя ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови в группе с умеренно повышенным уровнем ОХС. При сравнении концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в группах больных с более высоким содержанием ОХС выявлено, что наиболее высокие значения ФНО- α зарегистрированы в 3 группе, а ИЛ-6 во 2 группе.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ИБС протекает на фоне выраженной активации иммунной системы при наличии высоких уровней МК. Сравнительный анализ напряженности функционирования этих двух систем при атеросклеротическом процессе позволил выявить наличие тесной взаимосвязи отдельных параметров иммунного воспаления и метаболизма МК.

Далее, в соответствии с вышеизложенной задачей мы провели изучение взаимосвязи степени продукции изученных цитокинов сыворотки крови с уровнем мочевой кислоты в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ и подгруппах со стабильным и нестабильным течением заболевания.

Результаты корреляционной зависимости и ИЛ-6 сыворотки крови показывают (табл. 5), что в группе контроля показатель ФНО- α положительно коррелирует с ИЛ-6 сыворотки крови ($r=0,29$; $P<0,05$), в то время уровень ИЛ-6 в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ находился в более выраженной положительной корреляции с содержанием ФНО- α сыворотки крови ($r=0,37$; $P<0,02$).

Таблица 5
Данные корреляционного анализа между ФНО- α и ИЛ-6 сыворотки крови

Показатель	Контрольная группа	Общая группа ИБС БГУ	СС	НС
ФНО- α и ИЛ-6	0,29	0,37	0,30	0,73
P	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001

Обнаружено также, что ИЛ-6 коррелирован с содержанием ФНО- α сыворотки крови ($r=0,30$; $P<0,05$) в группе пациентов ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ со СС. При нестабильном течении стенокардии коэффициент корреляции между ИЛ-6 и ФНО- α сыворотки крови выявил резко выраженную зависимость ($r=0,73$; $P<0,01$).

Таблица 6
Данные корреляционного анализа между ФНО- α и МК сыворотки крови

Показатель	Контрольная группа	Общая группа ИБС БГУ	СС	НС
ФНО- α и МК сыворотке крови	0,09	0,23	0,38	0,67
P	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001

При корреляционном анализе результатов исследования было выяснено, что в общей группе больных ИБС БГУ показатели концентрации ФНО- α и МК коррелируют положительно ($r=0,23$, $P<0,01$), в то время как между соответствующими показателями практически здоровых лиц выявлена слабая прямая взаимосвязь. При этом в группе больных ИБС со СС данные показатели находились в более выраженной зависимости ($r=0,38$, $P<0,001$). У больных ИБС с НС обнаружена отчетливая положительная корреляция ($r=0,67$, $P<0,001$) (табл. 6).

В соответствии с вышеизложенной задачей изучили также корреляционную зависимость ИЛ-6 с МК сыворотки крови. Как показывают данные представленные в таблице 7 в группе контроля показатель ИЛ-6 положительно коррелирует с МК сыворотки крови ($r=0,19$; $P>0,05$), в то же время уровень ИЛ-6 в общей группе больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ находился в прямой корреляции с содержанием МК сыворотки крови ($r=0,32$; $P<0,001$).

Таблица 7

Данные корреляционного анализа между IL-6 и МК сыворотки крови

Показатель	Контрольная группа	Общая группа ИБС БГУ	СС	НС
IL-6 и МК сыворотке крови	0,19	0,32	0,30	0,69
P	>0,05	<0,001	<0,01	<0,001

Обнаружено также, что IL-6 положительно коррелирован с содержанием МК сыворотки крови ($r=0,30$; $P<0,01$) в группе пациентов ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ со СС. При нестабильном течении стенокардии коэффициент корреляции между IL-6 и МК сыворотки крови выявил высокие цифры зависимости ($r=0,69$; $P<0,001$).

Заключение

Выявленные взаимосвязи исследованных цитокинов с показателями МК сыворотки крови характеризуют патогенетическое значение этих показателей в процессе иммунологических механизмов воспаления. Так, корреляционная зависимость IL-6 с показателями МК сыворотки крови показывает, что повышенный уровень IL-6 сопровождается одновременным повышением также МК с нарастанием выраженности коэффициента корреляции в группе больных с нестабильным течением заболевания. Проведенный анализ корреляционных взаимоотношений между ФНО- α и показателями МК сыворотки крови выявил кооперационные взаимосвязи отражающие нарушение процесса апоптоза ИКК. Установленные множественные взаимосвязи свидетельствуют о взаимообусловленности уровня продукции цитокинов IL-6 и ФНО- α с содержанием МК сыворотки крови при ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ. Полученные данные также свидетельствуют о возможной регуляторной роли исследованных цитокинов в формировании иммунного ответа характерного для вариантов ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ.

Таким образом, приведенные важные данные об участии цитокинов в патогенезе иммунных нарушений при ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ, позволят в будущем рекомендовать новый подход, как к диагностике, так и к патогенетически обоснованному лечению заболевания, препятствующему развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия.

Список литературы

1. Zakirova, N. E., Hafizov, N. H., Karamova, I. M., Zakirova, A. N., & Oganov, R. G. (2007). Immunovospalitel'nye reakcii pri ishemicheskoy bolezni serdca [Immunosuppressive reactions in ischemic heart disease]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii, 3(2).
2. Biasucci, L.M., Liuzzo, G., Fantuzzi, G., Caligiuri, G., Rebuzzi, A.G., Ginnetti, F., Dinarello, C. A., & Maseri, A. (1999). Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation, 16, 2079–2084.
3. Giustizieri, M.L., Albanesi, C., Scarponi, C., De Pita, O., & Girolomoni, G. (2002). Nitric oxide donors suppress chemokine production by keratinocytes in vitro and in vivo. Pathology, 4, 1409–1418.
4. Hansson, G.K., (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine 352, 1685–1695.
5. Wang, P., Wu, P., Siegel, M.I., Egan, R.W., & Billah, N.M. (1995). Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kB (NF-kB) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. 270, 9558–9559.