



УДК 616.12-005.4:612.11

І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, Н. П. Ратушняк, О. В. Ткаченко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Результати численних експериментальних досліджень і клінічних спостережень дозволили трактувати атеросклероз як запальний процес із вираженим автоімунним компонентом [1; 2]. Гуморальні міжклітинні взаємодії в імунній системі здійснюються спеціальними медіаторами, які виділяються у кров активованими клітинами і називаються цитокинами. Цитокини виділяють багато типів клітин, але головним чином лімфоцити та макрофаги. Найважливішою їх функцією є регуляція імунної та запальної реакцій. Цитокини не дають загальних системних ефектів, діючи паракринним (на навколишні клітини) або аутокринним (на продукуючі їх клітини) способом [3].

Нині відомо більше ста цитокінів. Одні групи цитокінів, будучи прозапальними, посилюють перебіг захворювання, інші, навпаки, зменшують запалення, виступаючи таким чином протизапальними [4]. У процесі імунного запалення при ішемічній хворобі серця (ІХС) мають значення не тільки прозапальні — інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α , але й протизапальні — ІЛ-4, ІЛ-10.

ІЛ-1 вперше описаний у 40-х роках як термолабільний білок, після введення якого в організм людини та тварин спостерігалось підвищення температури тіла. ІЛ-1 індукує більшу частину місцевих та загальних проявів запальної реакції при ІХС. Це відбувається через підвищення адгезивності ендотелію до клітин крові, збільшення прокоагулянтної активності крові. ІЛ-1 підвищує рухливість нейтрофілів, для деяких клітин є хемоатрактантом, сприяє активації моноцитів і лімфоцитів у вогнищі запалення, а також простагландинів, синтезу колагену та фібропектину, стимулює фагоцитоз, викликаючи дегрануляцію тучних клітин. Усе це сприяє розвитку ексудативної проліферативної складових частин запальної реакції [5].

Синтез і активація ІЛ-1 відбуваються дуже швидко, але саме він визначає ступінь та тривалість окремих етапів запалення, діючи іноді протягом дуже коротких інтервалів часу. За наявними даними відомо, що виражене підвищення рівня ІЛ-1 у сироватці крові відмічається в 1-шу добу гострого інфаркту міокарда (ІМ)

та його зниження на 28-му добу [6].

Доведено, що пригнічення продукції моноцитами ІЛ-1 може грати захисну роль [7]. Відомо, що активація моноцитів із зростанням їх здатності вивільняти ІЛ-1 опосередковується в основному внутрішньоклітинним ферментом 5-ЛОГ. Застосування прямих блоаторів 5-ЛОГ, до яких належить α -токоферол, може приводити до пригнічення ІЛ-1. Ця властивість α -токоферолу була використана в клінічному дослідженні, в якому доведено, що його застосування протягом 17 міс дозою 400–800 ОД на добу приводить до зменшення частоти повторних ІМ на 77 % у поєднанні зі зменшенням здатності моноцитів вивільнювати ІЛ-1 [8].

Функціональними синергістами ІЛ-1 є ІЛ-6 та ФНП- α , хоча вони мають деякі функціональні відмінності.

ІЛ-6 є одним із найважливіших факторів, що визначають участь запалення в атерогенезі та розвитку ІХС; продукується в атероматозній бляшці, а також моноцитами, макрофагами, ліпідocyтaми, фібробластами й ендотеліальними клітинами. Такі фактори ризи-



ку, як куріння та надмірне фізичне навантаження, призводять до зростання вмісту його в крові, що може відбуватися навіть без ушкодження тканин. ІЛ-6 є могутнім індуктором залучення печінки у гостру фазу відповіді з подальшим збільшенням вмісту в крові С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену та зменшенням кількості холестеринів, ліпопротеїдів високої щільності [9].

Збільшення в крові ІЛ-6 передуює розвитку клінічних проявів ІХС. Це свідчить про те, що запалення бере участь в атерогенезі на його ранніх стадіях. Тому підвищення концентрації в крові ІЛ-6 та СРП є надійним довгостроковим прогностичним критерієм оцінки ризику кардіальної летальності. ІЛ-6 притаманна багатогранна дія, він бере участь у патогенезі ІХС шляхом аутокринних, паракринних та ендокринних механізмів, а також активує мегакаріоцитопоез і призводить до збільшення кількості й активності ліпопротеїнової ліпази в плазмі, розвитку стабільної гіперліпідемії. Паралельно ІЛ-6 стимулює моноцити та сприяє їх міграції у стінку судини з активуванням локального запалення в атеросклеротичній бляшці та її можливим руйнуванням. Тому в осіб із генетичною недостатністю ІЛ-6 відмічають вірогідно знижений ризик розвитку ІХС та гострого ІМ [10].

Проспективні дослідження свідчать, що високий рівень ІЛ-6 у плазмі є вірогідним і незалежним предиктором розвитку ІМ у здорових осіб, а також загальної смертності у людей похилого віку. Вміст ІЛ-6 у плазмі підвищений також у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) та має несприятливе прогностичне значення [11]. При надходженні у блок інтенсивної терапії з приводу нестабільної стенокардії у хворих досліджували рівень ІЛ-6, і він виявлявся вищим у групі

осіб з ускладненим перебігом захворювання [12].

Рівень ІЛ-6 і його розчинних рецепторів (α і β) вірогідно вищий у хворих із гострим ІМ порівняно з хворими зі стабільною стенокардією та здоровими [13]. При проведенні тромболітичної терапії рівень ІЛ-6 досягає пікових значень на 3-й та 7-й дні, вірогідно корелює з рівнем мозкового натрійуретичного пептиду та зберігається підвищеним протягом 14 тиж спостереження [14].

Відомо також, що ІЛ-6 сприяє як загостренню хронічних, так і хронізації гострих запальних процесів. Так, з 15 тис. здорових осіб, які брали участь у проспективному дослідженні (на момент включення в дослідження), у 202 протягом 6 років виник ІМ. Початковий рівень ІЛ-6 цих осіб був вірогідно вищий (на 25 %). В осіб у верхньому квартилі вмісту ІЛ-6 ризик розвитку ІМ був у 2,3 рази вищий, ніж у нижньому, та в кожному наступному квартилі він зростав на 38 % [2]. Крім того, ІЛ-6 бере участь в імунорегуляції, діючи на процеси проліферації та диференціації В-лімфоцитів [15].

Запальні клітини продукують також ФНП- α — пептид із низькомолекулярною масою, який вперше був виділений із сироватки крові хворих із зловиякісними новоутвореннями у 1975 р. як речовина, зумовлююча розпад клітин пухлини [9]. Він продукується моноцитами, макрофагами, ендотеліальними та тучними клітинами. У нормі ФНП- α відіграє важливу фізіологічну роль у процесах імунорегуляції. Проте при різних захворюваннях він здатний спричинити патологічний вплив, особливо в розвитку та прогресуванні запалення [6].

Цитотоксична дія ФНП- α має комплексну природу, здатність індукувати апоптоз клітин. Викликає також генералізацію у клітинній мембрані активних форм кисню, супероксид-радикалів, а також оксиду

азоту. Він впливає на ендотелій, посилюючи на ньому експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, чинить хемотоксичну дію на різні клітини та стимулює синтез білків гострої фази запалення [16]. Також ФНП- α є фактором, зв'язуючим запалення та проатерогенні порушення обміну ліпопротеїнів крові: пригнічуючи активність ліпопротеїнової ліпази та знижуючи інтенсивність гідролізу тригліцеридів, тим самим сприяє розвитку гіпертригліцеридемії [17]. Експериментальні дані свідчать про здатність ФНП- α індукувати ремоделювання серцевого м'яза, спричинювати гіпертрофію міокарда та сприяти прогресуючому зниженню його скорочення [18].

Вираженість некрозу міокарда та порушення його скорочувальної функції чітко корелює з інтенсивністю вивільнення ФНП- α , а застосування антитіл до ФНП- α зменшує тяжкість реперфузійного синдрому. Цей ефект підсилюється у гіпертрофованому серці, тому що в ньому продукується велика кількість ФНП- α . Завчасне застосування інгібіторів ФНП- α створює захисний ефект і приблизно у 4 рази покращує постішемичне відновлення скорочувальної функції міокарда [19].

Згідно з дослідженням SOLVD (Study On Left Ventricular Dysfunction), хворі з рівнем ФНП- α в плазмі крові нижче 6,5 нг/мл мали кращий прогноз, ніж хворі з більш вищим його значенням [20]. Більше того, у дослідженні VEST (Vesnarian Trial) на великій популяції хворих ($n=1200$) із серцевою недостатністю (СН) було продемонстровано, що ФНП- α , а також ІЛ-6 є незалежними предикторами смертності у хворих із прогресуючою СН [21].

Однак існують дані, що в генезі судинного ураження фактори гострої фази запалення далеко не завжди грають негативну роль. Так, у осіб



із гігантоклітинним артеріїтом, за наявності гострої фази запальної відповіді та ішемічних явищ рівень циркулюючого ІЛ-6 був приблизно в 2 рази нижчим, ніж у осіб без ішемії, тимчасом як вміст інших цитокінів вірогідно не відрізнявся. Протиішемічний ефект ІЛ-6 у даних умовах може проявлятися здатністю пригнічувати утворення ІЛ-1 та ФНП- α за принципом негативного зворотного зв'язку, а також стимулювати проліферацію ендотеліоцитів та їх диференціювання в капілярноподібні структури. Встановлено також, що ІЛ-6 може захищати кардіоміоцити від апоптозу [22].

В патогенезі ІХС суттєва роль належить активації не тільки прозапальних, але і протизапальних цитокінів — ІЛ-4 та ІЛ-10 [23].

ІЛ-4 належить до класу імуноіндукованих цитокінів і є основним продуктом субпопуляції Th-хелперів. Він стимулює проліферацію ІgE і ІgG В-клітинами, підвищує антигенрепрезентуючу здатність макрофагів [4]. Крім того, ІЛ-4 інгібує продукцію ІЛ-1, ФНП- α і ІЛ-6, будучи антагоністом цитокінів запалення. Дані про властивість ІЛ-4 інгібувати ремоделювання тканин стінки судин при атеросклерозі та зменшувати синтез фібриногену гепатоцитами також дозволяє зарахувати його до протизапальних цитокінів. У інших дослідженнях показано, що концентрація ІЛ-4 у пацієнтів, госпіталізованих із гострим ІМ, дозволяє диференціювати нестабільну стенокардію та ІМ без зубця Q [24].

Виразена протизапальна дія притаманна також ІЛ-10, який продукується активованими Т- і В-лімфоцитами, макрофагами та тучними клітинами і є одним з основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів. Встановлено, що зона атеросклеротичного ушкодження з низьким рівнем ІЛ-10 відрізняється наявністю вира-

женого клітинного апоптозу, тимчасом як високий рівень експресії ІЛ-10 поєднується із зменшенням кількості апоптозних клітин. Ці дані є прямим підтвердженням пригнічуючої дії ІЛ-10 на інтенсивність атеросклеротичного процесу в стінці судини та вираженості її ремоделювання [25]. ІЛ-10 чинить велику інактивуючу дію на макрофаги, і його експресія у макрофагах затримує продукцію прозапальних цитокінів.

В експериментальних роботах показано, що трансформація рекомбінантного людського ІЛ-10 у серце щура з модульованим вірусним міокардитом зменшує ураження міокарда, продукцію ФНП- α та ІЛ-6 [26]. Виразена протизапальна й антиатерогенна дія ІЛ-10 підтверджена у дослідженнях, проведених на мишах, що перебувають на атерогенній дієті. Ці зміни поєднувались із зменшенням накопичення в крові холестерину на 50 %, зменшення площі ушкодження аорти на 47 % і розміру некротичного ядра на 80 %, незалежно від вмісту ліпідів і ліпопротеїдів [27].

У клінічному дослідженні вміст ІЛ-10 у 45 хворих із нестабільною стенокардією був в 2 рази нижчий, ніж у 50 хворих із стабільною (відповідно 14,0 і 28,4 пг/мл). Подібна залежність була відмічена при спостереженні протягом 6 міс 547 пацієнтів із ГКС: у пацієнтів із високим рівнем ІЛ-10 ризик летального кінця був значно нижчим, а між вмістом у плазмі ІЛ-10 і СРП визначалася зворотна кореляція. При цьому прогностичне значення рівня ІЛ-10 зросло при високих рівнях СРП [28].

Однак роль ІЛ-10 у захисті міокарда від запального ушкодження набуває позитивного значення тільки у віддалений термін, і це пояснює той факт, що при реперфузії виражена його експресія відмічається не раніше ніж через 5 год

і досягає пікового значення через 96–120 год. На більш ранніх етапах гіперекспресія ІЛ-10 могла б відігравати негативну роль, перешкоджаючи резорбції некротизованого міокарда, міграції в зону ушкодження фібробластів і гладком'язових клітин, посиленій секреції ними колагену [29].

Отже, сьогодні не викликає сумніву той факт, що активація цитокінів відіграє суттєву роль у патогенезі ІХС, починаючи з ранніх етапів формування атеросклеротичної бляшки, і може служити маркером тяжкості та предиктором прогресування захворювання. У подальшому дослідження ролі протизапальних цитокінів у хворих на ІХС є новим та перспективним напрямком сучасної кардіології. Не виключено, що незабаром відкриються нові можливості в профілактиці та лікуванні цієї хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лутай І. М.* Атеросклероз и воспаление // Серце і судини. — 2004. — № 3. — С. 89-100.
2. *Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M.* Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *New. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1959-1965.
3. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
4. *Cytokine and cytokines receptors in advanced heart failure / A. Deswal, N. Z. Petrsen, A. M. Feldman et al.* // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2055-2059.
5. *Тумов В. Н.* Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // *Клин. лаборат. диагностика.* — 2003. — № 12. — С. 3-10.
6. *Литвин Е. И.* Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом // *Укр. кардіол. журнал.* — 2001. — № 1. — С. 21-24.
7. *Maziere C., Barbu V., Auclair M.* Interleukin 1 stimulates cholesterol esterification and cholesterol deposition in J 774 monocytes macrophages // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1300. — P. 30-34.



8. Deveraj S., Jialal. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complication. The effect of α -tocopherol supplementation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, N 11. — P. 191-196.
9. Павлюкова Е. П., Мерай И. М. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α при ишемической болезни // *Кардиология*. — 2003. — № 8. — С. 68-71.
10. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardella C. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemia events in patients with giant-cell arteritis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, N 19. — P. 2428-2434.
11. Buasucci L. M., Liuzzo G., Fantuzzi G. Increasing levels of interleukin (IL) — 1 Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in hospital coronary events // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 207-2084.
12. Heinisch R. H., Zanetti C. R., Comin F. Inflammatory cytokines predicts one-year outcome of patients with acute coronary syndromes but not in stable angina // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 518-522.
13. Kanda T., Inone M., Kotajima N. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction // *Cardiology*. — 2000. — Vol. 93. — P. 191-196.
14. Миролюбова О. А., Добродеева Л. К., Аверина М. Ю. Роль цитокинов и апоптоза в развитии постперфузионного синдрома после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением // *Кардиология*. — 2001. — № 1. — С. 67-69.
15. Wollert K. C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* — 2001. — Vol. 6. — P. 1890-1896.
16. Zang M., Tracey K. J. Tumor necrosis factor // *The cytokine handbook*; Eds A. W. Thomson. — New York: Academic press, 1998. — Vol. 3. — P. 515-548.
17. Серик С. Л. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца // *Укр. кард. журнал*. — 2002. — № 1. — С. 40-45.
18. *TNF- α decreases aMHC expression by a NO mediated pathway: role of E-box transcription factor for cardiomyocytes specific gene regulation* / D. Hilfiker-Kleiner, A. Hilfiker, B. Schieffer et al. // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 460-469.
19. Tendera M., Wysocki H. *TNF- α in patients with chronic heart failure is not only a proinflammatory cytokine* // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20, N 20. — P. 1445-1446.
20. *Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis* / Y. Seta, K. Shan, B. Buzkurt et al. // *J. Cardiac Failure*. — 1996. — Vol. 2. — P. 234-239.
21. Березин А. Е. Иммуновоспалительная активация и сердечная кахексия у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Новый объект для фармакологического вмешательства? // *Укр. мед. часопис*. — 2005. — № 3 (47). — С. 83-89.
22. Wollert K. C., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* — 2001. — Vol. 6. — P. 1890-1896.
23. Волков В. И., Серик С. А. Противовоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. — 2002. — № 9. — С. 12-16.
24. *A role for interleukin-4 in production of matrix metalloproteinases 1 by human aortic smooth muscle cells* / T. Sasaguri, N. Arima, A. Tanimoto et al. // *Atherosclerosis*. — 1998. — Vol. 138, N 2. — P. 247-253.
25. *Protective role of interleukin 10 in atherosclerosis* / Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez et al. // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 17-24.
26. *Matsumori A. Cytokines in myocarditis and dilated cardiomyopathy* // *Eur. Heart. J.* — 2002. — Vol. 4. — P. 142-145.
27. *Overexpression of Interleukin-10 by Activated T Lymphocytes Inhibits Atherosclerosis in LDL Receptor — Deficient Mice by Altering Lymphocyte and Macrophage Phenotypes* / L. J. Pinderski, M. P. Fischebein, G. Subbanagounder et al. // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 1064-1070.
28. *Serum level of ante inflammatory cytokine interleukin-10 as an important prognostic determinant patient with acute coronary syndromes* / C. Heeschen, S. Dimmeler, C. W. Hamm et al. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, N 16. — P. 2109-2114.
29. Амосова К. М., Чоп'як В. В., Рябцев О. В. Зміна показників системного запалення у хворих похилого віку з гострим інфарктом міокарда і з зубцем Q під впливом лікування з включенням різних доз інгібітора агіотензинперетворюючого ферменту // *Укр. кардіол. журнал*. — 2005. — № 1. — С. 21-25.

