

УДК 616.127-005.4:612.017.1

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.С. Голышко; В.А. Снежицкий, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре приведены современные представления о роли воспаления при ишемической болезни сердца. Исследования последних лет привели к формированию нового представления об атеросклерозе – большинство исследователей рассматривают атеросклероз как хронический малоинтенсивный воспалительный процесс, сопровождающийся выделением клетками крови и эндотелия цитокинов, обладающих свойствами активаторов и ингибиторов воспаления. Финальная стадия этого процесса – атеротромбоз, являющийся основной причиной инфаркта миокарда. Обсуждаются возможные пути воздействия на данный патологический процесс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, цитокины.

The present-day perceptions of inflammation role in ischemic heart disease are reviewed. Recent investigations resulted in the emerging of a new idea of atherosclerosis – the majority of the researchers consider atherosclerosis to be a chronic inflammatory process of low-grade intensity accompanied by the cytokines discharge by the blood and endothelial cells which possess the property to activate and inhibit inflammation. Atherothrombosis is the final stage of this process and the main cause of myocardial infarction. The possible ways of intervention into this process in the treatment of cardiovascular diseases are discussed.

Keywords: coronary heart disease, inflammation, cytokines.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире. В основном это касается заболеваний, связанных с общим патогенезом – атеросклерозом, важнейшим фактором развития ишемической болезни сердца (ИБС). Общепринятой становится точка зрения, согласно которой наиболее реальным фактором инициации и прогрессирования ИБС служит воспаление, а дестабилизация атеросклеротической бляшки определяется высокой активностью текущего хронического воспалительного процесса. Исследования в области молекулярной биологии позволили получить убедительные доказательства участия цитокинов в процессе повреждения атеросклеротической бляшки в коронарном сосуде в результате ее воспаления и разрыва. Это и является основным механизмом, приводящим на фоне атеросклероза к развитию острых коронарных событий – нестабильной стенокардии (НС), инфаркту миокарда (ИМ) и внезапной смерти [5, 6, 28, 33, 39].

Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови больных ССЗ прежде всего повышенной концентрации маркеров воспалительного ответа, таких как цитонины ИЛ-1 β , ИЛ6, ИЛ-10, ФНО- α , молекулы адгезии и др. [1].

ИЛ-6 относится к многофункциональным цитокинам и стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток [11]. С помощью ИЛ-6 активируются клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулятивные реакции [8, 10]. Цитокины оказывают сильное влияние на выработку друг друга. В этой сети взаимных влияний практически все эффекты – стимулирующие, и лишь ИЛ-6 подавляет выработку ИЛ-1 и TNF- α . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие. Биологический смысл этого явления сводится к тому, что ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса. К

основным функциям ИЛ-6 относят также стимуляцию синтеза белков острой фазы воспаления, антител, активацию эндотелиоцитов и гипертермию [38]. Относительно недавно было установлено, что высокие ФК стенокардии сопровождаются гиперэкскрецией цитокина. Это свидетельствует о наличии уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления, которое, в свою очередь, повышает риск развития тромботических осложнений и ОКС [2].

ИЛ-1 β представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий свое действие как местно, так и на системном уровне [4]. Опыты показали, что у ИЛ-1 β существует не менее 50 различных биологических функций, а мишенями служат практически все органы и ткани. Одна сравнительно небольшая молекула стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, восстановление целостности поврежденных тканей. Неотъемлемой составной частью биологического действия ИЛ-1 β является стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Медиатор стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов [9].

Одним из провоспалительных цитокинов, принимающих непосредственное участие в воспалении при атеросклерозе, является фактор некроза опухолей – α (ФНО- α , TNF- α). ФНО- α преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. ФНО- α влияет на эндотелий, усиливает экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Нарушение метаболизма ФНО- α , несомненно, играет определенную роль в развитии ССЗ [38, 46]. Установлено, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается увеличением уровня цитокина. По некоторым данным, уровень ФНО- α в сыворотке повышается как у больных с нестабильной, так и у паци-

ентов со стабильной стенокардией III-IV функционального класса [7, 21]. Продукция ФНО в остром постинфарктном периоде запускается главным образом ишемией. В ранней постинфарктной фазе определенная степень продукции медиатора является физиологичной, потому что в этот период цитокины играют протективную роль по уменьшению клеточного апоптоза [25, 35]. На экспериментальных моделях был получен фактический немедленный инотропный эффект ФНО- α , который длится до полного выведения цитокина. Однако данный цитокин не только оказывает негативное инотропное влияние, он суммирует клеточные и биохимические нарушения, обнаруживаемые при повреждении сердечной мышцы. ФНО- α вызывает ответный гипертрофический рост кардиомиоцитов, который является адаптацией к гемодинамическим нарушениям [22].

Цитокины играют основную роль в патогенезе атеросклероза. Некоторые из них могут показывать антиатерогенный и противовоспалительный эффекты, ингибируя ФНО и ИЛ-6. Таким цитокином является ИЛ-10 [23]. Данные о наличии и действии ИЛ-10 в ишемизированном миокарде были получены при исследованиях экспериментальных моделей инфаркта миокарда [24, 32, 44]. В ходе опытов на собаках получили прямые доказательства того, что ИЛ-10 образуется в миокарде во время ишемии и реперфузии [23]. Авторы особо подчеркивают значительное усиление экспрессии ИЛ-10 при возобновлении кровообращения миокарда и предполагают, что это, вероятно, является следствием повышенного доступа лимфоцитов к зоне ишемии, вызванной реперфузией. В восстанавливающемся миокарде основными источниками синтеза ИЛ-10 являются Т-лимфоциты [16]. Выработанный цитокин играет особую роль в формировании рубца в зоне повреждения. При отсутствии у экспериментального животного гена, ответственного за продукцию ИЛ-10, воспалительная реакция после ИМ была более выражена по сравнению с обычными животными. У данной группы экспериментальных животных определялось увеличение размеров зоны ИМ, повышение уровня ФНО- α и экспрессии MCP-1 [44]. Таким образом, эндогенный ИЛ-10 играет защитную роль во время ишемии/реперфузии миокарда в результате снижения острого воспалительного процесса. ИЛ-10 является сильным деактиватором моноцитов и супрессором различных провоспалительных цитокинов. Доказано, что ИЛ-10 уменьшает тяжесть воспалительного ответа и приводит к улучшению функции ЛЖ и процессов ремоделирования [29]. Выявлена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тяжестью стенокардии напряжения.

Подобно клеткам других тканей, ткани сердечно-сосудистой системы являются не только продуцентами, но и мишенями действия еще одного медиатора воспаления – TGF- β (трансформирующий фактор роста β). Установлено, что TGF- β стимулирует рост кардиомиоцитов. TGF- β способствует увеличению времени переносимости гипоксии кардиомиоцитами [42, 43] и усилению пролиферации миофибриллов [20]. Введение TGF- β животным перед индукцией ишемии или непосредственно после нее снижало скорость патологических изменений миокарда [30]. Авторы считают, что такое цитопротективное действие TGF- β обусловлено ингибировани-

ем высвобождения ФНО- α в систему кровообращения. Данные о регуляторном влиянии TGF- β на гомеостаз и функциональную активность клеток кровеносных сосудов свидетельствуют о его возможности влиять на образование новых капилляров. Таким образом, TGF- β принимает участие в регуляции большого количества жизненно важных функций клеток сердечно-сосудистой системы посредством пролиферации и миграции клеток, а также поддержания их жизнедеятельности.

Важную роль в межклеточном взаимодействии и запуске цитокиновых каскадов играют специальные молекулы – интегрины [3]. При атеросклерозе следует выделить молекулы межклеточной адгезии (ICAM). Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется под влиянием активации такими цитокинами, как ИЛ-1, ФНО- α , γ -интерферонами. Выявлено увеличение концентрации растворимой ICAM-1 в плазме крови у больных с ОКС, а также после эпизодов ангинозных болей у пациентов с нестабильной стенокардией или инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q [31]. Высокий уровень растворимых ICAM-1 сохранялся на протяжении 6 мес.

Повышение уровня MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1) в плазме крови отмечается у пациентов с ИБС, причем наибольшие значения определяются во время ОКС [12, 19]. Повышение уровней циркулирующего MCP-1 имеет положительную корреляцию с большинством факторов риска развития ССЗ [18, 39]. В ходе исследования пациентов, перенесших ОКС, было установлено, что повышение уровня MCP-1 более 238 пг/мл является прогностическим фактором смертности так же, как СРБ и BNP. Установлено, что MCP-1 через активацию макрофагов может вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки, и тем самым быть причиной эпизода ишемии миокарда [17]. В эксперименте на крысах с моделированием ИМ назначение антител к MCP-1 приводит к уменьшению размеров зоны инфаркта, что объяснялось уменьшением экспрессии молекул адгезии и инфильтрации макрофагами, а также к уменьшению дилатации желудочка и сохранению сократительной функции [26].

Классическим вариантом лечения ИБС является восстановление коронарного кровотока. Открытие особых молекул, способных стимулировать ангиогенез в миокарде, способствовало росту интереса к внедрению этих знаний в практику. Усиление ангиогенеза объясняют активацией факторов роста, главным образом, семейства VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Однако роль VEGF при атеросклерозе и ИБС двойственна: имеются клинические экспериментальные данные в пользу участия VEGF в стимуляции роста атеросклеротических бляшек [39]. В литературе указывается, что надежды на лечебное действие ангиогенных факторов при ишемии миокарда в целом не подтвердились [40]. Установлено, что VEGF, действуя в комплексе с другими факторами роста и клеточными рецепторами, стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток [13], это может способствовать развитию фиброза и атеросклероза. Кроме того, VEGF может усиливать васкуляризацию атеросклеротических бляшек, способствуя их нестабильности [15].

Полезьа от локального ангиогенеза в зоне ишемии сомнительна, поскольку ишемия обычно вызывается обструкцией расположенных в эпикарде сосудов, причем сужение располагается проксимально по отношению к очагу ишемии. Поэтому ослаблению ишемии могут способствовать функционирующие коллатерали, но не усиление микроциркуляции в зоне ишемии [34, 36].

С установлением роли воспалительных процессов в развитии атеросклероза, определение плазменных уровней воспаления стало важным инструментом для прогнозирования кардиоваскулярных рисков. Последние данные отводят особую роль провоспалительному цитокину ИЛ-18. Он является плеiotропным провоспалительным цитокином, который играет ведущую роль в запуске воспалительного каскада [24]. Недавно в экспериментальных исследованиях было установлено, что экспрессия ИЛ-18 тесно связана с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротической бляшки. Согласно данным AtheroGene Study, концентрация циркулирующего ИЛ-18 является предвестником будущих острых состояний у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [14]. Основной функцией ИЛ-18 является запуск продукции интерферона- γ и запуск Th1 ответа. ИЛ-18 стимулирует экспрессию ИЛ-6, ICAM-1, мононуклеарных фагоцитов и ряда других хемокинов, обладает сильной регулирующей активностью на НК-клетки. ИЛ-18 может вызвать повышение продукции мононуклеарными клетками периферической крови TNF- α , IL-1 β , в дополнение к таким хемокинам, как MCP-1. Согласно нескольким последним исследованиям, повышение выработки ИЛ-18 напрямую связано с ростом атеросклеротических бляшек.

Так как связь между уровнями маркеров воспаления (прежде всего ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и др.) с возникновением инфаркта миокарда установлена, естественно и предположение, что уменьшение выраженности воспаления может сопровождаться снижением вероятности развития осложнений инфаркта миокарда. Пока только накапливаются факты, свидетельствующие о возможности с помощью различных вмешательств снизить уровни маркеров воспаления. Учитывая современное состояние вопроса о воспалительном компоненте инфаркта миокарда, целесообразно оценивать динамику цитокинового профиля в процессе лечения, что делает необходимым изучение возможных способов воздействия на него.

Литература

1. Братусь, В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В.В.Братусь, В.А.Шумаков, Т.В.Талаева. – Киев: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
2. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, И.М. Карамова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С.16-19
3. Залесский, В.Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В.Н.Залесский, Т.И. Гавриленко, А.А. Фильченков // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С. 21-24.
4. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П.Кашкин // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 11. – С.21-32
5. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С.Королева, Д.А.Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8-9. – С. 30-36.

6. Литвин, Е.И. Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом / Е.И.Литвин // Укр. кардиол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 21-24.
7. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И.Лутай // Украинский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
8. Маянский, А.Н. Современная эволюция идей И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении / А.Н.Маянский // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 8-14.
9. Симбирцев, А.С. Новые подходы к клиническому применению Беталейкина рекомбинантного интерлейкина-1 β / А.С. Симбирцев, С.А. Кетлинский, М.Л. Гершанович // TerraMedica. – 2000. – № 1. – С.3-5.
10. Талаева, Т.В. Механизмы инициации острого коронарного синдрома: роль модифицированных липопротеинов как аутоантигенного фактора / Т.В.Талаева, Е.Н. Амосова, В.В. Братусь // Украинский кардиол журнал. – 2006. – № 9. – С. 18-24
11. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н.Титов // Биохимия. – 2000. – №4. – С. 3-10
12. Aukrust, P. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes / P.Aukrust, R.K.Berge, T. Ueland // J. Am.Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 485-491
13. Ball, S.G. Vascular endothelial growth factor can signal through platelet-derived growth factor receptors / S.G. Ball, C.A. Shuttleworth, C.M. Kielty // J. Cell. Biol. – 2007. -Vol. 177(3). – P. 489-500.
14. Blankenberg, S. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P.24-30.
15. Chen, F. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque / F. Chen, P. Eriksson, T. Kimura // Coron. Artery Dis. – 2005. – Vol. 16(3). – P. 191-197.
16. Daftarian, P.M. IL-10 production is enhanced in human T-cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor- α / P.M.Daftarian, A. Kumar, M. Kryworuchko // J. Immunology. – 1996. – Vol. 157, № 1. – P. 12-20.
17. de Lemos, J. A. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial / J.A. de Lemos, D.A. Morrow, M. A., Blazing // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 2117-2124.
18. Deo, R. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis / R. Deo, A. Khera, D.K. McGuire // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1812-1818.
19. Economou, E. Chemokines in patients with ischemic heart disease and the effect of coronary angioplasty / E. Economou, D. Tousoulis, A. Katinioti // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 80. – P. 55-60.
20. Eghbali, M. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of transforming growth factor beta / M.Eghbali, R. Tomek, C. Woods // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 795-799.
21. Entman, M.L. Postperfusion infarction; a model for reaction to injury in cardiovascular disease / M.L.Entman, W.C. Smith // Cardiovasc Res. – 1994. – Vol. 28. – P. 1301-1311.
22. Feldman, A. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A. Feldman, A. Combes, D. Wagner et al // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 35. – Is.3. – P. 537-544
23. Frangogiannis, N.G. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury / N.G. Frangogiannis, L.H. Mendoza, M.L. Lindsey // J. Immunology. – 2000. – Vol. 5. – P. 2798-2808
24. Gracie, J.A. Interleukin-18 / J.A.Gracie, S.E. Robertson, I.B. McInnes // J Leukoc Biol. – 2003. – Vol. 73. – P. 213-224.
25. Jacobs, M. Tumor necrosis factor-alpha at acute myocardial infarction in rats and effects on cardiac fibroblasts / M.Jacobs, S. Staufenberger, U. Gergs // J Mol Cell Cardiol. – 1999. -Vol. 31. – P. 1949-1959.

26. Kaikita, K. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction / K. Kaikita, T. Hayasaki, T. Okuma // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 439-447.
27. Kereiakes, D.J. Inflammation as a therapeutic target: a unique role for abciximab / D.J. Kereiakes // *Am Heart J.* – 2003. – Vol. 146(Suppl. 4). – P. 1-4.
28. Knuefermann, P. The role of innate immune responses in the heart in health and disease / P.Knuefermann, J. Vallejo, D.L.Mann // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1-7.
29. Krishnamurthy, P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates leftventricular remodeling after myocardial infarction viaactivation of stat3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 9-18.
30. Lefer, A.M. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta / A.M.Lefer, P.Tsao, N. Aoki // *Science.* – 1990. – Vol. 249 – P. 61-64.
31. Malik, I. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik, J. Danesh, P Whincup // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 971-975.
32. Mallat, Z. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis/ Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 17-24.
33. Nabel, E.G. Cardiovascular disease / E.G. Nabel // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 60-72.
34. Nagy, J.A. VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis / J.A. Nagy, A.M. Dvorak, H.F. Dvorak // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2003. – Vol. 13(5). – P. 169-175.
35. Nian, M. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian, P. Lee, N. Khaper // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1543-1553.
36. Schaper, W. VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases / W. Schaper, I. Buschmann // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 1999. – Vol. 10(6). – P. 541-543.
37. Skoog, T. Plasma tumor necrosis factor α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-age men / T.Skoog, W.Dicht, S. Boquist // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 376-383.
38. Tang, W. Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study. BMC / W. Tang, J.S. Pankow, J. J. Carr // *Cardiovasc. Disord.* – 2007. – Vol. 7. – P. 30-41.
39. Taqueti, V.R. Protecting the pump: controlling myocardial inflammatory response / V.R.Taqueti, R.N. Mitchell, A.H.Lichtman // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 68. – P. 67-95.
40. Testa, U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U.Testa, G. Pannitteri, G.L. Condorelli // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2008. – Vol. 9(12). – P. 1190-1221.
41. Tsutsumi, Y. Double face of VEGF/ Y. Tsutsumi, D.W. Losordo // *Circulation.* – 2005. – Vol.12(9). – P. 1248-1250.
42. Wunsch, M. In situ localization of transforming growth factor beta 1 in porcine heart: enhanced expression after chronic coronary artery constriction/ M. Wunsch, H.S. Sharma, T. Markert // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 1991. – Vol. 23. – P. 1051-1062
43. Yang, B.C. Hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in cultured adult rat myocytes and the protective effect of platelets and transforming growth factor-beta (1)/B.C. Yang, D.S. Zander, J.L. Mehta // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 291. – P. 733-738.
44. Yang, Z. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury// Z. Yang, B. Zingarelli, C. Szabo // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1019-1026.
45. Yong, J. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Yong, P. Libby, U. Schonbeck // *Thrombos haemostas.* – 2002. – Vol. 88. – P. 554-567.

Поступила 04.11.2010