



Е.К. Гордеева, А.Х. Каде

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

*Кубанский государственный медицинский университет,
Кафедра общей и клинической патофизиологии,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

В обзоре обобщены современные данные, касающиеся роли цитокинов в патогенезе ишемических поражений миокарда. Описана важная роль воспаления в развитии ишемической болезни сердца. Определена роль отдельных цитокинов в патогенезе ИБС и самой часто встречающейся ее формы - стенокардии. Показано, что у больных ишемической болезнью сердца прогрессирование заболевания связано с дисбалансом в цитокиновой системе, повышением содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивая чрезмерную интенсивность иммунного ответа. Выявлено повышение уровня ТФР- β 1 как ключевого цитокина, способствующего развитию фиброза в стенке сердца и сосудов. Обсуждается взаимосвязь повышения уровня маркеров воспаления и развития ишемической болезни сердца, прогностическая ценность этих маркеров воспаления у пациентов, страдающих стабильными формами ишемической болезни сердца: стенокардией напряжения различных функциональных классов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, цитокины, системное воспаление.

E.K. Gordeeva, A.H. Kade

CHANGES IN THE CYTOKINE STATUS WITH STABLE ANGINA

*Kuban State Medical University,
Department of General and Clinical Pathophysiology,
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

This review summarizes the current evidence on the role of cytokines in the pathogenesis of ischemic myocardial damage. It described the important role of inflammation in the development of coronary heart disease. The role of individual cytokines in the pathogenesis of coronary artery disease and the most frequent forms of it - angina. It is shown that in patients with coronary heart disease progression of the disease is due to an imbalance in cytokine system, elevated pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-1 β , IL-6). Anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) inhibit the secretion of proinflammatory cytokines by limiting excessive intensity of the immune response. Revealed increasing levels of TGF- β 1 as a key cytokine that promotes the development of fibrosis in the wall of the heart and blood vessels. The interrelation between improving markers of inflammation and the development of coronary heart disease, the predictive value of these markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease: angina of effort of different functional classes.

Key words: ischemic heart disease, stable angina, cytokines, systemic inflammation.



Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В структуре сердечно-сосудистых заболеваний наиболее существенную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая одно из ведущих мест среди причин смертности взрослого населения [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от ССЗ погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС – более 7 млн. [2]. По данным ГНИЦ профилактической медицины за 2013 г., смертность населения в экономически активном возрасте (15-72 лет) в РФ от ИБС составила 181,36 на 100 тыс. населения в возрасте 15 –72 лет, среди мужчин – 269,23 и 103,01 — среди женщин [3]. В России ИБС является самой частой причиной обращаемости в медицинские учреждения по поводу всех ССЗ и составляет 28% случаев. Самой частой формой хронической ИБС является стабильная стенокардия [4,5]. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в России 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них в виде стабильной стенокардии. Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет 2%.

Роль воспаления в патогенезе атеросклероза коронарных артерий и ИБС

Воспаление — самый распространенный типовой патологический процесс, лежащий в основе большинства болезней человека. В патогенезе атеросклероза и обострения ИБС роль основного звена отводят воспалительной реакции. Воспалительный процесс развивается на: местном уровне, что определяется базисными механизмами воспаления, и системном — системный воспалительный ответ (СВО).

Атеросклероз коронарных артерий является патоморфологической основой ИБС. При атеросклерозе признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов. Известно, что атеросклероз — хронический воспалительный процесс и даже на ранних стадиях атерогенеза — внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен уже присутствуют воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты) [6,7]. Эти клетки, активируясь, секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование развития атеросклеротических очагов [8,9].

При атеросклерозе отмечается повышение экспрессии молекул адгезии VCAM-1 на эндотелиоцитах, что под влиянием провоспалительных хемоаттрактантов приводит к миграции моноцитов в интиму артерий и последующей их трансформации в пенистые клетки. Т-лимфоциты также мигрируют, выделяя цитокины, усиливающие локальное воспаление. После формирования бляшки постоянное взаимодействие лимфоцитов и макрофагов поддерживает воспалительный процесс [10].

Известно, что цитокины оказывают разнонаправленные регуляторные влияния на атеросклеротический процесс. Так, провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) рассматриваются как атерогенные,

а противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) — как антиатерогенные медиаторы [11].

У больных ИБС воспаление представляет собой нелокальный процесс, ограниченный зоной атеросклеротического поражения сосудистой стенки, воспалительные реакции имеют системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления [12].

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) обычно отождествляется с системным воспалением (СВ).

Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся на организменном уровне и характеризующийся тотальной воспалительной активностью эндотелиоцитов, плазменных факторов, клеток крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях с развитием полиорганной недостаточности [13].

СВО представлен несколькими клинико-иммунологическими феноменами: системным воспалительным ответом (SIRS), компенсаторным противовоспалительным синдромом (CARS) и синдромом смешанного антагонистического ответа (MARS). В экспериментах показано, что вслед за усилением продукции цитокинов, характерных для SIRS (ФНО α , ИЛ-1 β), вырабатываются медиаторы воспаления, свойственные CARS (ТФР β , ИЛ-4, ИЛ-10) и являющиеся антагонистами первой фазы. Оба ответа в итоге формируют MARS, который характеризуется одновременной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов [14]. Развитие СВО сопровождается активацией атеросклеротического процесса.

Согласно современным представлениям, важной составляющей патогенеза ИБС является системная воспалительная активность. СВО чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и последующего разрыва [15]. Выраженность СВО, определяется по уровню иммунологических биомаркеров. По результатам многочисленных исследований, ассоциированными с атеросклерозом воспалительными маркерами являются интерлейкины ИЛ-6 [16], ИЛ-8 [17], ИЛ-1- β , а также ФНО- α [18].

Изменение цитокинового статуса у больных ИБС

Нарушение синтеза цитокинов или экспрессии рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард. Провоспалительные цитокины оказывают отрицательное инотропное действие, вызывают ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ), нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса апоптоза КМЦ.

Возникающее вслед за повреждением миокарда падение сердечного выброса стимулирует экстрамиокардиальную продукцию этих медиаторов. В развитии иммуновоспалительной активации участвуют компоненты гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, функция сердца, по-видимому, может изменяться не только в связи с повреждением КМЦ, но и изменением активности кардиофибробластов. Кардиофибро-



бласты обеспечивают физиологическое постстрессовое ремоделирование.

Участие провоспалительных цитокинов в становлении хронического воспаления при ИБС подтверждено в эксперименте [19].

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы — провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β) [20].

Провоспалительные цитокины — важный и хорошо изученный класс биологически активных веществ, оказывающих иммунорегуляторное и провоспалительное действие.

К основным провоспалительным цитокинам относятся ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, ИЛ-8.

Фактор некроза опухолей α (ФНО α) — цитокин с выраженными провоспалительными свойствами. Играет решающую роль в развитии воспаления, является активным участником иммунного ответа, принимает участие в регуляции апоптоза клеток [21]. ФНО α синтезируется главным образом в моноцитах и макрофагах, а также в тучных клетках, фибробластах, клетках эндотелия. Он стимулирует экспрессию продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8. Этот цитокин влияет на функциональные свойства эндотелия, влияет на коагуляцию, нарушает липидный обмен, стимулируя процессы атерогенеза. ФНО α считается одним из ключевых факторов, обеспечивающих взаимодействие эндотелия и лейкоцитов.

Vozkurt и др., выяснили, что длительная инфузия ФНО α приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс [22]. Кардиодепрессивный эффект ФНО α связан, вероятно, с изменением кальциевого гомеостаза клеток [23], активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [24].

Исследователи установили, что у больных ИБС отмечается повышение уровня ФНО α , сопряженное с тяжестью течения стенокардии [25].

ИЛ-1 β , один из основных провоспалительных цитокинов, вырабатывается преимущественно фагоцитами, макрофагами, а также фибробластами, лимфоцитами и эпителиоцитами. ИЛ-1 β активизирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активизирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, провоспалительных цитокинов (ФНО α), молекул адгезии, простагландинов. ИЛ-1 β повышает хемотаксис, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенное воздействие. Синтез ИЛ-1 β подавляется такими противовоспалительными цитокинами, как ИЛ-4 и ИЛ-10. Повышение содержания ИЛ-1 β отмечено при многих заболеваниях, в том числе и при ИБС.

Нарушение коронарного кровотока, сопровождающееся ишемией миокарда, приводит к повышению содержания ИЛ-1 β в крови. Исследователи установили, что выраженность экспрессии ИЛ-1 β зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при тяжелой стенокардии IV ФК [25]. ИЛ-1 β принимает активное участие в развитии атеросклероза и формировании клинического течения ИБС, что обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания

крови, способность индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов.

ИЛ-6 провоспалительный цитокин играет важную роль в системном воспалении, является главным активатором синтеза белков острой фазы в печени. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулянтные реакции.

В некоторых исследованиях [26] показано значение ИЛ-6 как предиктора развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков заболевания. ИЛ-6 вырабатывается активированными моноцитами или макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами.

При воспалении последовательно секретируются ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает ингибировать секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β , активировать продукцию печеночных белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса, в связи с чем ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунных клетках, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Данный цитокин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза.

В исследовании *in vitro* повышение уровня ИЛ-6 сопровождалось снижением контрактильной функции миоцитов [27]. Показана также способность ИЛ-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Доказано, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а повышенный уровень ФНО- α — с увеличением смертности больных.

ИЛ-8, провоспалительный цитокин, играет важную роль в инициации и поддержании воспаления, отвечает за индукцию адгезивных молекул, участвующих во взаимодействии лейкоцитов и эндотелия и последующую экстравазацию лейкоцитов в месте воспалительной реакции. Индуцирует выработку ИЛ-8 поврежденные сосудистого эндотелия. Главными продуцентами ИЛ-8 считаются активированные моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки. По мнению авторов клинических исследований, ИЛ-8 является единственным провоспалительным цитокином, имеющим взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других цитокинов. Поскольку ИЛ-8 стимулирует направленную миграцию нейтрофилов, эти результаты свидетельствуют о том, что активация нейтрофилов может быть связана с возникновением сердечно-сосудистых событий [28].

Известно, что цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы.

Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов и периферических мышц.



Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют активность макрофагов, уменьшают экспрессию молекул адгезии и снижают цитотоксичность [29].

ИЛ-4, противовоспалительный цитокин, продуцируется активированными Т-лимфоцитами хелперами 2-го типа, базофилами, тучными клетками, эозинофилами. ИЛ-4 является стимулятором гуморального звена иммунитета и аллергии, играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, осуществляя это путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (ИНФ- γ , ИЛ-2, ФНО) [30].

Противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-4, принимают участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя таким образом тяжесть повреждения тканей. Согласно современным данным, у больных ИБС наиболее высокий уровень ИЛ-4 был определен в группе больных стенокардией в сравнении с контролем. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой больных стенокардией II-III ФК без него [31]. Повышение уровня ИЛ-4 у больных ИБС, по-видимому, носит компенсаторный характер в ответ на активацию провоспалительных цитокинов и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания.

Выявлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и тяжестью ИБС. По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов повышается, а концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается [25]. Существует определенный баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и влияет на течение ИБС. При стабильном течении стенокардии II ФК включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, что дает возможность подавления процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов при повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются и развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , способных оказать кардиодепрессивное действие [32], усилить ишемию миокарда и, таким образом существенно изменить клиническое течение заболевания.

ИЛ-10, основной противовоспалительный цитокин и один из наиболее чувствительных маркеров воспаления при ССЗ, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО α), ограничивает чрезмерный иммунный ответ [33]. ИЛ-10 способен тормозить повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки благодаря тому, что он угнетает

активность макрофагов, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции.

ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. Согласно литературным данным, содержание ИЛ-10 в крови пациентов с ССЗ понижается [34]. Стабильная стенокардия IV характеризуется минимальными концентрациями ИЛ-4 и ИЛ-10, при максимальном повышенном уровне провоспалительных цитокинов [25].

Клинические исследования показали, что понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-8) и белков острой фазы свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ.

При хроническом СВ уровень ИЛ-10, превышающий 5 пг/мл, выявлялся у небольшой части больных, а критический для острого СВ уровень ИЛ-10 более 25 пг/мл фиксировался только в двух случаях.

Следовательно, в качестве тормозного механизма в структуре СВР выступают другие цитокины, одним из которых может быть ТФР- β 1 [35].

Трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1) и процесс фиброза в сердечно-сосудистой системе

ТФР- β , противовоспалительный цитокин, регулирует процесс фиброза в сердечно-сосудистой системе [36]. ТФР- β участвует в регуляции клеточного роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, продукции внеклеточного матрикса, воспаления, ангиогенеза, а также заживления тканей посредством воздействия на различные типы клеток [37].

ТФР- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как ТФР- β 1, ТФР- β 2 и ТФР- β 3. Наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает ТФР- β 1.

ТФР- β производится воспалительными клетками как цитокин. Источниками ТФР- β являются преимущественно моноциты и макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки [30]. Для одних и тех же физиологических процессов были выявлены стимулирующие и ингибирующие эффекты ТФР- β 1, а в некоторых случаях и отсутствие его влияния. Действие ТФР- β на клетку зависит от ее типа, состояния дифференциации и присутствия других цитокинов. Имеются данные, свидетельствующие о наличии у ТФР- β как провоспалительных, так и противовоспалительных функций [36]. ТФР- β способствует разрешению воспаления и восстановлению тканей. ТФР- β проявляет свои противовоспалительные свойства посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , β , ФНО- α [36].

Литературные данные показывают, что локальный или системный избыток этого фактора роста ассоциируется с неразрешенным воспалением [38]. Длительная хроническая гиперпродукция ТФР- β 1 ведет к гиперплазии гладкомышечных клеток, прогрессированию ремоделирования кардиоваскулярного русла.

Сниженный уровень ТФР- β 1 может вести к увеличению системного воспаления (например, к возраста-



нию уровня ИЛ-6), жесткости артериальной стенки и гипертензии [39].

Отечественными учеными было показано, что ишемия миокарда сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина ТФР- β 1 в сыворотке крови [40]. Исследователями было выявлено увеличение концентрации ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ИБС в сравнении с группой контроля. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой больных стенокардией II-III ФК без него. Поэтому повышение ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ИБС может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8 [31]. ТФР- β 1 участвует в ремоделировании сосудов и миокарда, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза. Развитие фиброза связано с избыточным образованием соединительной ткани в результате усиления продукции коллагена и нарушения деградации белков внеклеточного матрикса. ТФР- β 1 увеличивает содержание коллагена за счет прямого влияния на миофибробласты, способствуя процессу фиброобразования. Процесс ремоделирования сердца реализуется за счет воздействия многих факторов, в том числе гибели кардиомиоцитов путем некроза, апоптоза и нарушения структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса на фоне усиления процессов фиброза. Этот цитокин служит медиатором множества эффектов ангиотензина II, способствует развитию фиброза путем подавления активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и индукции синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

Возрастание уровня ТФР- β 1 как ключевого профибротического цитокина ведет к развитию процессов фиброза в стенках сердца и сосудов.

Выраженный фиброз миокарда и стенок сосудов препятствует их растяжению при кровенаполнении. С одной стороны, это затрудняет кровенаполнение ЛЖ и ведет к нарастанию диастолической недостаточности, но с другой стороны, это на какое-то время может предохранять оставшиеся мышечные волокна миокарда от перерастяжения в период диастолы, что позволяет им функционировать с повышенной эффективностью в соответствии с законом Старлинга. Ограничение растяжимости сосудов, особенно в артериях эластичного типа, ведет к ускорению возврата крови и дополнительной нагрузке на сердце.

Заключение

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), ключевую позицию занимают воспалительные реакции. При атеросклерозе

воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне – системная воспалительная реакция (СВР). Системный воспалительный процесс чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыва. Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов. Выраженность воспалительного ответа, определяется по уровню иммунологических биомаркеров. По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов повышается, а концентрация противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов снижается.

При стабильной стенокардии II ФК включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, происходит подавление процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов и повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются и развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , оказывающих кардиодепрессивное действие, усиливающих ишемию миокарда и, следовательно, изменяющих клиническое течение заболевания. И так, высокий ФК стенокардии ассоциируется с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, что подтверждает наличие персистирующего воспаления, повышающего риск тромботических осложнений и острого коронарного синдрома, уже на этапе стабильной стенокардии.

ТФР- β проявляет свои противовоспалительные свойства посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , β , ФНО- α . Возрастание уровня ТФР- β 1 как ключевого профибротического цитокина ведет к развитию процессов фиброза в стенках сердца и сосудов.

Противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляют секрецию провоспалительных цитокинов и регулируют тяжесть повреждения тканей. Понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов и повышенное содержание провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [41].

Количество маркеров воспаления (про- и противовоспалительных цитокинов) постоянно увеличивается. Внедрение измерений их уровня в практику позволит повысить качество диагностики, определить группы риска, точнее оценивать результаты лечения и прогноз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. Кардиология 2014; 4:4-9.
2. World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс]: Статистическая информационная система Всемирной организации здравоохранения. – режим доступа к журн.: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html> (дата обращения: 23.12.15).
3. Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНИЦ профилактической медицины) [Электронный ресурс]: Статистические материалы по заболеваемости и смертности. - Самородская И.В., Пустеленин А.В., С.А. Бойцов И.В. Смертность и доля умерших в экономически активном возрасте от причин, связанных с алкоголем (наркотиками), ИМ и ИБС от всех умерших в возрасте 15-72 за 2013 год. – режим доступа к журн.: <http://www.gnicpm.ru/PublicHealth/326> (дата обращения: 23.12.15).
4. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов. – Москва: 2013.
5. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца/ Клинические рекомендации. – Москва: 2013.
6. Armstrong E.J. et al., Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines / *Circulation*, 2006, 113 (6): e72–75.
7. Fruchart J.-C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis / *Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis* / France, University of Lille, 2003; Part 1, p. 1–65.
8. Armstrong E.J. et al., Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation / *Circulation*, 2006, 113 (9): e382–385.
9. Bucova M. et al., C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / *Bratisl. Lek. Listy.*, 2008, 109 (8): 333–340.
10. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:456S – 460S.
11. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management / Y.K. Iwasaki et al.,] / *Circulation*. 2011; 124: 2264–2274.
12. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме/ Российский кардиологический журнал №6(92)/2011. – С.43-46.
13. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления / *Иммунология Урала*. – 2001. – Т.1, №1. – С.4-8.
14. Белоцкий, С.М., Авталион, Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 240 с.
15. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / Под редакцией академика Е. И. Чазова. – М.: Практика, 2014.
16. Sukhija R. et al., Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome / *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99 (7): 879–884.
17. Boekholdt S.M. et al., IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24 (8): 1503–1508.
18. Рагино Ю.И. и соавт., Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / *Кардиология*, 2007; 9: 62–67.
19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *NEngl J Med* 2005; 352 (16): 1685–95.
20. Ковальчук Л.В. и соавт., Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии, - ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640с.
21. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54(1): 24-38.
22. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382-91.
23. Teplyakov A.T. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Tsitokinovayaekspressiya, immunnayaaktivatsiya I zaschita organov misheney. Tomsk: Izd-vo Tom. Un-ta, 2012. pp. 294.
24. Anker S.D. et al., Elevation soluble CD14 receptore and altered cytokines in chronic heart failure / *Am. J. Cardiol.* 1997. no. 79. pp. 1426–1430.
25. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, А.Н. Закирова / Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2007.- №2.-С.16-19.
26. Палеев, Ф.Н. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н.Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, И.С. Белокопытова / Кардиология.- 2010.-№ 2.- С. 69-72.
27. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Boldrick J.C., Oragui EE, McCabe C., Welch S.B., Whitney A., O’Gara P., Nadel S., Relman D.A., Harding S.E., Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock / *Lancet*. 2004. no. 363. pp. 203–209.
28. Inoue T., Komoda H., Nonaka M. et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease / *Int. J. Cardiol.* 2008. V. 124. № 3. P. 319–325.
29. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. *Кардиовестн* 2007; 2.
30. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб., Фолиант 2008.— 552 с.
31. Прасолов А.В., Князева Л.А., Князева Л.И., Жукова Л.А. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в зависимости от терапии /*Вестник новых медицинских технологий* – 2009 – Т.XVI, №2 – с.146-147.
32. Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. *Журнал Сердечная недостаточность* 2005;6(4):162-5.
33. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers et al / *Circ Res.* - 2009. -Vol.104. - P9–18.
34. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / *Clinical Science.* —2005. — Vol. 108.— P. 205—213.
35. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления / *Цитокины и воспаление.* – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.
36. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S. P. Sivalingam, J. Thumboo,



- S. Vasoo, S. T. Thio [et al.] / *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2007. Vol. 36. N 2. P. 96–99.
37. Association between transforming growth factor- β 1 T869C polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / W. Chang, H. Su, L. He, K.-F. Zhao [et al.] / *Rheumatology*. 2010. Vol. 49. N 4. P. 652–656.
38. Thrombospondin-1 and transforming growth factor β are pro-inflammatory molecules in rheumatoid arthritis / M. C. Rico, J. M. Manns, J. B. Driban, A. B. Uknis [et al.] / *Transl. Res*. 2008. Vol. 152. N 2. P. 95–98.
39. Transforming growth factor- β 1 869T/C, but not interleukin-6 — 174G/ C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas, K. M. Douglas, J. P. Smith, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] / *Rheumatology*. 2009. Vol. 48. N 2. P. 113–118.
40. Сергеев И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца / *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 12-17.
41. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / *Медицинский вестник Юга России*. – 2015. - № 3. – С.86–91.

ПОСТУПИЛА: 11.12.2015