

ОСОБЕННОСТИ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ, АДИПОКИНОВ, МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 И ЕЕ ИНГИБИТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА

© 2019 г. Е. П. Турмова¹, Е. В. Маркелова¹, П. Ф. Кикун²

*E-mail: Patphis-vl@mail.ru

¹ГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

Поступила: 27.02.2019. Принята: 15.03.2019

Обследовано 140 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий (АКА) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и 120 человек с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (ОАНК). Исследовано содержание IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α , IL-10, TGF- β 1, TGF- β 2, IL-2, IL-17, растворимые рецепторы к цитокинам: IL-2R, IL-6R, TNF α RI и TNF α RII, MMP-9, ее тканевой ингибитор 1 типа, комплексов MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-2, адипокины (лептин и адипонектин) в сыворотке крови. У пациентов с ОАНК зарегистрировано увеличение уровня IFN γ , TNF α , TNF α RII, IL-6 и TIMP-1 ($p < 0,05$) Методом факторного анализа ведущая патогенетическая значимость при ОАНК определена у IFN γ , IL-2, TNF α и IL-6. У пациентов с АКА (ИБС) выявлено повышение уровня лептина, увеличение содержания и высокая патогенетическая значимость IL-1 β , IL-17.

Ключевые слова: атеросклероз цитокины металлопротеиназы адипокины

DOI: 10.31857/S102872210006982-5

Адрес: 690002, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2. Телефон: 8 (423) 245-07-00.

E-mail: eturmova@mail.ru; patphis-vl@mail.ru

Авторы:

Турмова Е. П., д.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Владивосток, Россия;

Маркелова Е. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Владивосток, Россия.

Кикун П. Ф., д.м.н., к.т.н., профессор кафедры профилактической медицины. Школы биомедицины. ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мировая медико-социальная значимость атеросклероза (АС) обусловлена высокой смертностью от его осложнений. Среди клинических проявлений атеросклероза лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС), наблюдается рост заболеваемости облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАНК),

являющегося преимущественным проявлением системного клинически выраженного процесса с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Важное место среди многочисленных теорий и концепций атеросклероза заняла воспалительная теория, рассматривающая его с позиций хронического аутоиммунного воспаления в артериальной стенке с нарушением обмена липидов, в котором система цитокинов выполняет регуляторную роль на всех этапах патогенеза [2]. Однако в литературе сохраняется противоречивость мнений о закономерностях и особенностях изменений системы цитокинов в комплексе с метаболическими нарушениями при различной локализации и выраженности клинических проявлений атеросклероза [2, 3].

Целью работы явилось: выявить наиболее значимые изменения в содержании цитокинов, адипонектинов (лептин и адипонектин), матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевых ингибиторов у пациентов с различной распространенностью и выраженностью атеросклероза.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

Обследованы 260 пациентов с атеросклерозом, верифицированным по результатам коронарографии и ангиографии, из них с атеросклерозом коронарных артерий и клиническими проявлениями ИБС – 140 человек и 120 человек с ОАНК. В исследуемых группах преобладали мужчины, удельный вес которых занимал более 80%, доля женщин составляла менее 20% в каждой группе. Возраст обследуемых составлял $57,2 \pm 2,7$ лет. Группу контроля составляли 50 практически здоровых доноров (30–50 лет), сопоставимых по полу, без клинических проявлений артериальной недостаточности, острых и хронических заболеваний в фазе обострения, не курящих, не употребляющих каких-либо лекарственных препаратов, не злоупотребляющих алкоголем. Содержание цитокинов: IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α , IL-10, TGF- β 1, TGF- β 2, IL-2, IL-17, растворимых рецепторов к цитокинам: IL-2R, IL-6R, TNF α RI и TNF α RII, MMP-9, ее тканевого ингибитора 1 типа, комплексов MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-2, адипокинов (лептин и адипонектин) определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (USA). Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества показателей осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы, выражали в пг/мл или нг/мл. Для статистической обработки полученных данных использовали программу «StatPlus 2010», регистрационный номер «3-b1WdC-7k32t». Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни, сопряженность признаков оценивали с помощью факторного анализа и критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что у пациентов с АКА (ИБС) определялось высокое содержание IL-1 β , IL-17 и лептина, увеличение удельного веса IL-1 β , снижение доли IL-2 и IL-10 в сыворотке крови ($p < 0,05$). У пациентов с ОАНК зарегистрировано увеличение содержания IFN γ , TNF α , TNF α RII, IL-6 ($p < 0,05$), повышение доли IFN γ и TNF α в цитокиновом профиле сыворотки крови. Избыток TIMP-1 ($p < 0,05$), при нормальном уровне MMP-9 у пациентов с ОАНК в крови отражал

более выраженную, по сравнению с АКА (ИБС), активацию процессов связывания желатиназы В в условиях ишемии нижних конечностей. Методом факторного анализа установлена патогенетическая значимость исследуемых показателей при различных клинических проявлениях АС. При ОАНК зарегистрировано 9 главных компонентов факторов со значимой нагрузкой (более 0,7). Максимальной была доля I комплексного компонента, представленного: IFN γ , IL-2, TNF α и IL-6, что характеризует выраженную провоспалительную активность Th-1 типа. Выявлена прямая связь между MMP-9 и IL-1 β ($r=0,71$, $p < 0,05$) у пациентов с ОАНК, что подтверждает их взаимодействие в ходе ремоделирования тканей при системном атеросклеротическом поражении. При АКА (ИБС) установлено 6 главных компонентов значимости факторов, 3 из которых были комплексными. При этом максимальный удельный вес отмечался у I компонента, представленного комплексом цитокинов: IL-1 β , IL-2 и IL-10. III комплексный компонент был сформирован IL-6 и IL-17, что подтверждает синергичное действие этих цитокинов в патогенезе ишемии миокарда. Составляющими V комплексного компонента были лептин и TIMP-1, что характеризует их взаиморегуляцию и совместное участие в процессах сосудистого ремоделирования при коронарном атеросклерозе. Выявленные изменения у пациентов с АКА (ИБС) указывают на активацию клеток врожденного иммунитета (высокая значимость нагрузки $>0,7$ для IL-1 β) и нейтрофилов (высокая значимость нагрузки $>0,7$ для IL-6) и Th-17 (высокая значимость нагрузки $>0,7$ для IL-17) у пациентов с АКА (ИБС). В группе пациентов с АКА (ИБС) зарегистрированы многочисленные прямые корреляции IL-1 β с другими показателями: с IL-2 и с его растворимым рецептором (IL-2R) ($r=0,60$ и $0,42$, $p < 0,001$); с IL-10 ($r=0,27$ $p=0,02$); с TIMP-1 ($r=0,44$, $p=0,008$); с MMP-9/TIMP-2 ($r=0,35$, $p=0,005$); с TNF α ($r=0,48$, $p=0,001$); IL-17 ($r=0,28$, $p=0,01$); IL-6 ($r=0,28$, $p=0,03$); лептином ($r=0,24$, $p=0,05$) и обратная корреляция IL-1 β с адипонектином ($r=-0,26$, $p=0,05$), что доказывает его мультифакторное влияние на различные звенья иммуноопосредованного воспаления и процессы ремоделирования при ишемическом повреждении миокарда. Интерлейкин-6 у пациентов с АКА (ИБС) прямо коррелировал с IL-17 ($r=0,34$, $p=0,01$); с IL-10 ($r=0,35$, $p=0,03$); TNF α ($r=0,45$, $p=0,002$) и с TNF α RII ($r=0,36$, $p=0,05$). Определялась прямая корреляция IL-10 с IL-17 ($r=0,33$, $p=0,005$). Выявленные корреляции подтвержда-

ют синергичную провоспалительную активность IL-6 и IL-17 в ходе ишемического повреждения миокарда. Зарегистрированы прямые корреляции лептина с TIMP-1 и MMP-9/TIMP-1 ($r=0,23$ и $0,4$, $p<0,05$) у пациентов с АКА (ИБС), что характеризует участие этого адипокина в процессах связывания MMP-9 в ходе ремоделирования миокарда.

Таким образом, при клинически выраженном облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей иммунный ответ реализуется за счет увеличения функциональной активности Th-хелперов 1 типа, тогда как, при атеросклерозе коронарных артерий с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, — за счет преимущественной активации клеток врожденного иммунитета и Th-17. Требуется дальнейшие комплексные исследования участия цитокинов, их рецепторов, системы MMP и адипокинов в динамике прогрессирования атеросклероза, что позволит расширить представления о патогенезе заболевания и найти дополнительные диагностические критерии повреждения артериального русла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Грачев Н. И., Красников В. Е., Турмова Е. П., Маркелова Е. В., Рублев В. Ю., Назаренко С. А. Анализ показателей матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018, 4, 45–48. [Grachev N. I., Krasnikov V. E., Turmova E. P., Markelova E. V., Rublev V. Yu., Nazarenko S. A. Analysis of indicators of matrix metalloproteinase-9, TIMP-1 and their complex in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. Pacific Medical Journal. 2018, 4, 45–48].
2. Фатхуллина А. Р., Пешкова Ю. О., Кольцова Е. К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза (обзор). Биохимия. 2016, 81 (11), 1614–1627. [Fatkhullina A. R., Peshkova Yu. O., Koltsova E. K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis (review). Biochemistry. 2016, 81 (11), 1614–1627].
3. Yetkin E., Ozturk S., Yetkin G. I. Inflammation in Coronary Artery Ectasia Compared to Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(10). E2971. doi: 10.3390/ijms19102971. (Типовая, англоязычная).

FEATURES OF CYTOKINES, ADIPOKINES, MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND ITS INHIBITORS IMBALANCE, DEPENDING ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS

© 2019 E. P. Turmova^{1*}, E. V. Markelova¹, P. F. Kiku²

*E-mail: Patphis-vl@mail.ru

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pacific state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Vladivostok, Russia;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Far Eastern Federal University» (FEFU), Vladivostok, Russia

Received: 27.02.2019. Accepted: 15.03.2019

140 patients with coronary atherosclerosis (CA), ischemic heart disease (IHD) and 120 people with obliterating atherosclerosis of lower extremities (OALE) were examined. The levels of IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α , IL-10, TGF- β 1, TGF- β 2, IL-2, IL-17, soluble cytokine receptors: IL-2R, IL-6R, TNF α RI and TNF α RII, metalloproteinase-9 and its inhibitors (MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-2 complexes), adipokines (leptin and adiponectin) in serum. In patients with OALE, increase of IFN γ , TNF α , TN- α RII, IL-6 and TIMP-1 ($p<0.05$) was registered. By the factor analysis method, it was determined, that the IFN γ , IL-2, TNF α and IL-6 have leading pathogenetic significance in OALE. In patients with IHD, pathogenetic significance and increase of the IL-1 β , IL-17 and increase of the leptin was revealed.

Key words: atherosclerosis, cytokines, metalloproteinases, adipokines

Authors:

Turmova E. P., ☒ PhD, associate professor of the normal and pathological physiology department FSBE Institution of Higher Education «Pacific state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Vladivostok, Russia. E-mail: eturmova@mail.ru;

Markelova E. V., PhD, professor, head of the normal and pathological physiology department FSBE Institution of Higher Education «Pacific state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Vladivostok, Russia;

Kiku P. F., Ph.D., professor of Biomedicine school (Preventive medicine department). Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Far Eastern Federal University» (FEFU), Vladivostok, Russia.