

## ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ

© 2019 г. О. А. Радаева<sup>1\*</sup>, А. С. Симбирцев<sup>2,1</sup>, Ю. А. Костина<sup>1</sup>,  
М. С. Искандярова<sup>1</sup>

\*E-mail: radaevamed@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет  
им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия

<sup>2</sup>ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт соболических биопрепаратов»  
ФМБА России, Санкт-Петербург

Поступила: 14.07.2019. Принята: 21.08.2019

Цель исследования – изучить динамику содержания IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, TNF- $\alpha$ , sTNF-RI, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF $\gamma$ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении статинов. Применение статинов в течение 6 месяцев у больных с МС характеризуется снижением M-CSF до 399 [375–440] пг/мл ( $p < 0,001$ ) с вторичным увеличением концентрации протективного фактора – сертуина-1 ( $p < 0,001$ ) и ЛПВП, что блокирует прогрессирование атеросклеротических процессов, но при концентрации M-CSF в интервале [395–454] пг/мл отменяется его стимулирующее влияние на синтез VEGF-A, что соотносится со снижением выраженности коронарных коллатералей и сохраняет высокий риск развития инфаркта миокарда (возможно, что данный эффект нивелируется при применении статинов более 6 месяцев). Полученные данные доказывают актуальность долгосрочных исследований в данном направлении.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, цитокины, статины

DOI: 10.31857/S102872210007079-1

Адрес: 430000 Саранск, ул. Ульянова, д. 26а, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», кафедра иммунологии, микробиологии и вирусологии. Радаева Ольга Александровна. Тел./факс: +7(8342) 321983, 89053784198 (моб.)

E-mail: radaevamed@mail.ru

**Авторы:**

**Радаева О. А.**, к. м. н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия;

**Симбирцев А. С.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург;

**Костина Ю. А.**, к. м. н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия;

**Искандярова М. С.**, ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия.

Статины являются ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоЭа-редуктазы и используются в течение 30 лет для профилактики инфаркта миокарда и инсульта, как за счет снижения липо-

протеинов низкой плотности (ЛПНП), так и роста липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1]. На сегодняшний день актуальны исследования, анализирующие плеiotропные и иммуномодулирующие эффекты действия статинов [2].

**Цель исследования** – изучить динамику содержания IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, TNF- $\alpha$ , sTNF-RI, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF $\gamma$ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении статинов в течение 6 месяцев.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 200 пациентов с ЭАГ II стадии на момент начала исследования, через 5 лет наблюдения и через 6 месяцев применения статинов (у 65 больных, с сформировавшимся за время наблюдения МС), иммуноферментным мето-

дом в сыворотке крови определяли содержание цитокинов, уровни глюкозы, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Критерии включения в исследование: ЭАГ II стадии (без МС), сопоставимые: возраст, длительность ЭАГ и терапия. В течение последующих 5 лет регистрировали развитие МС на основе индекса массы тела, уровней глюкозы, ЛПНП, ЛПВП и др., что позволило сформировать 2 группы: 1 – больные ЭАГ II стадии без МС (135 человек) и 2 – с сформировавшимся за 5 лет наблюдения МС (65 человек), которые в последующем принимали статины.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью StatSoft Statistica 10.0. Данные представлены: медиана и персенти́ли  $[Q_{0,25}-Q_{0,75}]$ . При сравнении показателей использовали критерий Вилкоксона или парный *t*-критерий Стьюдента, корреляционный анализ Спирмана или Пирсона в зависимости от распределения показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление «стартовых» уровней цитокинов сыворотки крови больных ЭАГ II стадии в зависимости от формирования МС в последующие 5 лет, а также проведение многофакторного регрессионного анализа, доказали у двух из 28 анализируемых цитокинов предикторные связи с изменением частоты формирования МС: содержание М-CSF более 453 пг/мл определял рост риска развития МС в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ), aIGF-1 при концентрации более 116000 пг/мл – снижение в 2,14 раза ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что уровень М-CSF у больных ЭАГ при формировании МС в период наблюдения увеличивался с 389 [328–442] пг/мл до 549 [470–626] пг/мл ( $p < 0,001$ ), а в интервале (389–454) пг/мл независимо коррелировал с ростом в крови концентраций резистина и фетуина-А ( $r = 0,71$  и  $r = 0,79$ ,  $p < 0,01$ ), выступая одним из компонентов прогрессирования метаболические нарушения в виде увеличения ЛПНП ( $r = 0,68$  и  $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ) и снижения толерантности к глюкозе; при увеличении М-CSF в крови более 454 пг/мл дополнительно формируются патогенетические связи в виде уменьшения количественных характеристик сиртуина-1 ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ) и блока его протективных свойств. Применение в течение 6 месяцев препарата из группы статинов у больных с МС характеризовалось уменьшением ЛПНП ( $p < 0,001$ ) на фоне роста ЛПВП ( $p < 0,001$ ) с изменением содержания 3 цитокинов из 28 анализируемых. Зарегистрировано снижение М-CSF до

399 [375–440] пг/мл ( $p < 0,001$ ) и VEGF-А до 254 [192–310] пг/мл, ( $p < 0,001$ ) с вторичным ростом сертуина-1 ( $p < 0,001$ ), но без динамики уровней резистина и фетуина-А ( $p > 0,05$ ); также отмечено увеличение содержания IL-34 ( $p < 0,01$ ), ассоциированного по нашим данным, со снижением риска развития инсульта [3]. В ходе проведенного 10-летнего исследования доказана связь содержания М-CSF в крови в интервале [389–453] пг/мл и увеличения риска развития инфаркта миокарда в 3,4 раза ( $p < 0,01$ ) при сравнении с больными ЭАГ при концентрации М-CSF менее 389 пг/мл и более 453 пг/мл [3].

Получены данные о «быстрых» цитокин-ориентированных эффектах действия статинов у пациентов с ЭАГ и сформировавшимся МС. После 6 месяцев применения препарата из группы статинов в крови снижается уровень М-CSF со вторичным блокированием линии прогрессирования МС (М-CSF – снижение сертуина-1 – рост ЛПНП) на фоне роста IL-34 с увеличением адипонектина и ЛПВП, что является компонентом замедления атеросклеротических процессов. Но при концентрации М-CSF менее 454 пг/мл отменяется его стимулирующее влияние на синтез VEGF-А (эффект по данным литературы описан как потенциально дозозависимый [4]), что по результатам коронарографии соотносится со снижением выраженности коронарных коллатералей и потенциально сохраняет высокий риск развития инфаркта миокарда. Возможно, что при длительном применении статинов и динамичном снижении М-CSF пациенты перейдут в группу М-CSF менее 389 пг/мл и тем самым нивелируется выявленный неблагоприятный эффект. Полученные результаты доказывают актуальность долгосрочных исследований в данном направлении и значимость понимания вариативности цитокинзависимых линий при реализации эффектов действия статинов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Oesterle A., Laufs U., Liao J. K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*; 2017; 120(1), 229–243.
2. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1), 69–75.
3. Радаева О. А., Симбирцев А. С. М-CSF, IL-34, VEGF-А как факторы риска развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(18). № 1, 93–101. [Radaeva O. A., Simbirtsev A. S. M-CSF, IL-34, VEGF-A as risk fac-

- tors of myocardial infarction and stroke in patients with essential hypertension. Russian Journal of Immunology. 2015; 9(18). № 1, 93–101.
4. Okazaki T., Ebihara S., Asada M., Yamada S., Saijo Y., Shiraishi Y., Ebihara T., Niu K., Mei H., Yam-

be T. Macrophage colony-stimulating factor improves cardiac function after ischemic injury by inducing vascular endothelial growth factor production and survival of cardiomyocytes. Am. J. Pathol. 2007; 171, 1093–1103.

## DYNAMICS OF CYTOKINE LEVELS IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME USING STATINS

© 2019 O. A. Radaeva<sup>1\*</sup>, A. S. Simbirtsev<sup>2</sup>, Yu. A. Kostina<sup>1</sup>, M. S. Iskandiarova<sup>1</sup>

\*E-mail: radaevamed@mail.ru

<sup>1</sup>National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup>State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA, St. Petersburg, Russia

Received: 14.07.2019. Accepted: 21.08.2019

The purpose of this research is to study the dynamics of the content in serum of IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1ra, IL-18, IL-18BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr, IGF-1, TNF- $\alpha$ , sTNF-RI, IL-17, IL-2, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IL-8, CX3CL1, CXCL10, INF $\gamma$ , M-CSF, IL-34, VEGF-A, EPO in patients with metabolic syndrome (MS) using statins. The use of statins for 6 months in patients with MS is characterized by a decrease in M-CSF to 399 [375–440] pg/ml ( $p < 0.001$ ) with a secondary increase in the concentration of the protective factor – sertiuna-1 ( $p < 0.001$ ) and HDL, that blocks progression of atherosclerotic processes. The concentration of M-CSF in the range [395–454] pg/ml cancels its stimulating effect to synthesis of VEGF-A and slows the growth of coronary collaterals that maintaining a high risk of myocardial infarction (this effect is leveled when using statins for more than 6 months). The data obtained confirm the relevance of further research in this direction.

*Key words:* metabolic syndrome, cytokines, statins

### Authors:

**Radaeva O. A.**, ✉ PhD, docent of chair of Immunology, Microbiology, Virology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia. E-mail: radaevamed@mail.ru;

**Simbirtsev A. S.**, RAS Corresponding Member, DMedSci, Professor, Scientific Supervisor of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia;

**Kostina Yu. A.**, PhD, docent of chair of Immunology, Microbiology, Virology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

**Iskandiarova M. S.**, assistant of chair of Immunology, Microbiology, Virology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia.