

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1]-078.33

Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Камбачокова З.А., Барокова Е.Б., Накова Л.В.

## СЫВОРОТОЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М.Бербекова» Министерства образования и науки РФ, Нальчик

*Исследованы показатели цитокинов (уровни провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 $\beta$ , противовоспалительного цитокина - интерлейкин-10, лиганда CD40 (CD40L)) у пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3 степени и ишемической болезнью сердца. Показатели провоспалительного цитокина - интерлейкина-1 $\beta$  и противовоспалительного цитокина - интерлейкина-10 были достоверно повышены у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС по сравнению с данными значениями у здоровых лиц. Повышенные показатели интерлейкина-1 $\beta$  и CD40L у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС по сравнению с данными значениями у здоровых лиц свидетельствуют о воспалительном процессе в эндотелии. Повышение показателя ИЛ-10 может свидетельствовать о наличии хронического вялотекущего системного воспалительного процесса, в котором, вероятно, принимает активное участие сосудистый эндотелий. Длительно сохраняющиеся высокие показатели ИЛ-1 $\beta$  приводят к повышенной активности клеток видового иммунитета, продукты метаболизма которых, вовлечены в активацию надпочечников. Таким образом, нарушение цитокинового профиля может рассматриваться в качестве дополнительного лабораторного показателя атеросклеротического поражения сосудов.*

**Ключевые слова:** интерлейкин-1 $\beta$ ; интерлейкин-10; CD40L; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Хараева З.Ф., Хоконова Т.М., Камбачокова З.А., Барокова Е.Б., Накова Л.В. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 626-629. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629>

*Kharaeva Z.F., Khokonova T.M., Kambachokova Z.A., Barokova E.B., Nakova L.V.*

### SERUM VALUES OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

FSBEI HE "Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University", The Ministry of Education and Science of Russia, Nalchik

*The studied levels of cytokines (levels of Pro-inflammatory cytokine – interleukin-1 $\beta$ , anti-inflammatory cytokine - interleukin-10, CD40 ligand (CD40L)) in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. Indicators of Pro-inflammatory cytokine - interleukin-1 $\beta$  and anti-inflammatory cytokine - interleukin-10 were significantly increased in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease compared with values in healthy individuals. Elevated interleukin-1 $\beta$  and CD40L in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease compared with values in healthy individuals indicate inflammatory process in the endothelium. An increase in the IL-10 may indicate the presence of chronic systemic inflammation, in which vascular endothelium is likely to take an active part. Long-term high IL-1 $\beta$  rates lead to increased activity of cells of species immunity, whose metabolic products are involved in the activation of the adrenal glands. Thus, the cytokine profile disorder can be considered as an additional laboratory indicator of atherosclerotic vascular damage.*

**Key words:** arterial hypertension; ischemic heart disease; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-10; CD40L.

**For citation:** Kharaeva Z. F., Khokonova T. M., Cambazola Z. A., Barakova E. B., L. V. Nakova Serum values of cytokines in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (10): 626-629 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629>

**For correspondence:** Khokonova T.M., Ph.D. (Medicine), assistant of Microbiology, Virology and immunology Department (course of pharmacology); e-mail: [tomek83@mail.ru](mailto:tomek83@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 13.06.2018  
Accepted 01.10.2018

Исследование воспалительных процессов в стенке сосудов подвергло сомнению, доминировавшее в XX веке представление о том, что атеросклероз обусловлен исключительно нарушением метаболизма отдельных фракций холестерина. Впоследствии прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, в особенно-

сти их осложненных форм (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ)), стали объяснять не только влиянием на эндотелий липопротеинов низкой плотности, но и развитием в пораженной области сосудистой стенки воспаления, причем не всегда связанного с инфекционным возбудителем [1-4, 6, 8, 9, 13-16]

На сегодняшний день доказан факт наличия тесных взаимосвязей между хроническим воспалением и основными механизмами развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН), в том числе процесса-ми ремоделирования постишемизированного миокарда

**Для корреспонденции:** Хоконова Тамара Муратовна, канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии (курс фармакологии); e-mail: [tomek83@mail.ru](mailto:tomek83@mail.ru)

(его перегрузка объемом и/или давлением), формированием кардиосклероза [6-9, 13-17]. Вместе с тем, не до конца изучены вопросы о роли про/противовоспалительных цитокинов в формировании и прогрессировании АГ, морфо-функциональных изменений в миокарде при ИБС [6, 7, 13-16]. Вполне вероятно, что различные воспалительные процессы могут вовлекаться в механизмы формирования ишемической и гипертензивной СН [6, 7, 10-12, 16]. Именно поэтому весьма актуально исследование сыровоточных показателей воспаления у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, в особенности – с АГ и ИБС.

Настоящая работа посвящена исследованию влияния АГ и ИБС на состояние стенки артерий, а также на цитокиновый профиль исследуемого контингента больных.

Цель исследования – исследование уровней цитокинов (уровней провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 $\beta$ , противовоспалительного цитокина – интерлейкин-10, лиганда CD40 (CD40L)) у пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3 степени и ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** Обследованы пациенты, проходившие лечение в кардиологическом отделении Городской клинической больницы №1 города Нальчика, а также амбулаторные больные, наблюдавшиеся в ГБУЗ “Городская поликлиника №2” города Нальчика. Обследовано 78 пациентов (35 мужчин и 43 женщины, средний возраст 58 $\pm$ 7 лет, разделенных на 3 группы. Первую группу составили 26 пациентов с АГ 2 и 3 степени (12 мужчин и 14 женщин, средний возраст 57 $\pm$ 8). Вторую группу составили 27 больных с ИБС (12 мужчин и 15 женщин, средний возраст 57 $\pm$ 10). Третью группу составил 25 пациенты с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) (11 мужчин и 14 женщин, средний возраст 56 $\pm$ 9). Контрольную группу составили 20 соматически здоровых лиц (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст 55 $\pm$ 10 лет). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не были включены пациенты с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. В комплекс инструментальных методов входили: рентгенография органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в легких, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиография, суточное мониторирование АД [5], центральной гемодинамики с оценкой параметров сосудистой ригидности [4].

Интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-10 (ИЛ-10) («Вектор-Бест» (Россия) и CD40L (Bender System, USA) определяли в сыровотке крови твердофазным иммуноферментным методом.

Измерение параметров центрального давления в аорте (ЦДА) и жесткости сосудистой стенки проводилось с помощью суточного монитора АД «BPLab» с расширенной версией программного обеспечения «BPLab Vasotens»–фирмы «Петр Телегин» (Россия). Фиксировались следующие показатели: САДао (систолическое аортальное

артериальное давление); ДАДао (диастолическое аортальное артериальное давление); СрАДао (среднее аортальное артериальное давление); ПАДао (центральное пульсовое артериальное давление); АIхао (индекс аугментации в аорте); РТТ (время распространения пульсовой волны); ASI (индекс ригидности); SSY (систолический индекс площади); PWV (скорость распространения пульсовой волны) [1, 3-5].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0. Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратичные отклонения исследуемых величин и ошибки репрезентативности. Нормальное распределение полученных данных представлялось в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая исследуемых величин,  $m$  – ошибка репрезентативности. Разницу показателей в группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Критическим считался уровень значимости различия  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При исследовании цитокинов у больных в группах было выявлено, что у пациентов всех трех групп отмечалось выраженное статистически значимое повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и CD40L в сравнении с показателями контрольной группы ( $p<0,001$ ) (табл. 1).

При оценке значений ИЛ-1 $\beta$  в группах было выявлено, что у больных с ИБС и ИБС с ПИК (2-я и 3-я группы соответственно) отмечались более низкие показатели ИЛ-1 $\beta$  (72,6 $\pm$ 3,6 пг/мл - во 2-й группе и 72,2 $\pm$ 2,7 пг/мл - в 3-й группе), по сравнению с пациентами с АГ из 1-й группы (79,9 $\pm$ 2,2 пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

При оценке значений ИЛ-10 в группах было выявлено, что у больных с АГ 2 и 3 степени и ИБС (1-я и 2-я группы соответственно) отмечались более высокие показатели ИЛ-10 (49,2 $\pm$ 3,2 пг/мл - в 1-й группе и 53,6 $\pm$ 3,2 пг/мл - во 2-й группе), по сравнению с пациентами с ИБС с ПИК из 3-й группы (42,1 $\pm$ 2,6 пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Предполагается, что CD40L является потенциальным индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Его уровень повышен при ИМ, сердечной недостаточности, инсульте [11]. При оценке значений CD40L в группах было выявлено, что у больных с ИБС и ИБС с ПИК (2-я и 3-я группы соответственно) отмечались более высокие показатели CD40L (142 $\pm$ 16 пг/мл - во 2-й группе и 278 $\pm$ 29 пг/мл - в 3-й группе), по сравнению с пациентами с АГ из 1-й группы (70 $\pm$ 19 пг/мл) ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Результаты суточного мониторирования ЦДА в группах представлены в табл. 2.

Исходя из полученных данных видно, что наибольшие изменения параметров ЦДА (САДао, СрАДао, ПАДао,

Таблица 1

**Показатели уровней интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-10 и CD40L у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца**

| Показатель                    | 1-я группа АГ (n=26)         | 2-я группа ИБС (n=27)        | 3-я группа ИБС+ПИК (n=25) | 4-я группа (здоровые) (n=20) |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Интерлейкин 1 $\beta$ (пг/мл) | 79,9 $\pm$ 2,2*              | 72,6 $\pm$ 3,6*#             | 72,2 $\pm$ 2,7*#          | 15,0 $\pm$ 3,0               |
| Интерлейкин 10 (пг/мл)        | 49,2 $\pm$ 3,2* <sup>1</sup> | 53,6 $\pm$ 3,2* <sup>1</sup> | 42,1 $\pm$ 2,6*           | 10,0 $\pm$ 3,0               |
| CD40L (пг/мл)                 | 70 $\pm$ 19*                 | 142 $\pm$ 16*#               | 278 $\pm$ 29*#            | 32 $\pm$ 12                  |

Примечание: \* - различия достоверны по отношению к показателям 4-й группы сравнения- здоровых ( $p<0,001$ ); # - различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы – пациентов с АГ ( $p<0,05$ ); <sup>1</sup> - различия достоверны по отношению к показателям 3-й группы – пациентов с ИБС и ПИК ( $p<0,05$ ).

Таблица 2

**Динамика показателей центрального давления в аорте у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца**

| Показатели ЦДА   | 1-я группа<br>АГ<br>(n=26) | 2-я группа<br>ИБС<br>(n=27) | 3-я группа<br>ИБС+ПИК<br>(n=25) | 4-я группа<br>(здоровые)<br>(n=20) |
|--|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| САДао, мм рт.ст.   | 125,7±2,37**               | 135,9±2,38**                | 141,5±5,41***                   | 110,4±2,37                         |
| ДАДао, мм рт.ст.   | 77,5±1,88                  | 79,8±1,77*                  | 82,8±3,91*                      | 73,2±0,81                          |
| СрАДао, мм рт.ст.  | 88,7±2,32                  | 100,1±3,93*                 | 107,2±5,69**                    | 83,3±1,11                          |
| ПАДао, мм рт.ст.   | 47,2±1,89*                 | 62,7±3,84***                | 68,5±4,21***                    | 37,7±1,36                          |
| Индекс аугментации в аорте (АІхао), %                                | 25,3±2,26*                 | 28,2±3,45**                 | 37,1±4,39***                    | 16,1±1,22                          |
| Индекс аугментации в аорте (АІхао), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин. | 24,6±2,09*                 | 28,1±3,32**                 | 33,6±4,51**                     | 17,6±1,86                          |

Примечание: \* - различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения – здоровых ( $p < 0,05$ ), \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3

**Динамика показателей ригидности артерий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца**

| Параметры ригидности артерий | 1-я группа<br>АГ<br>(n=26) | 2-я группа<br>ИБС<br>(n=27) | 3-я группа<br>ИБС+ПИК<br>(n=25) | 4-я группа<br>(здоровые)<br>(n=20) |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| РТТ, сек - до лечения        | 130,2±3,4**                | 144,5±4,4***                | 155,1±5,8***                    | 115,2±2,3                          |
| ASI, мм рт.ст.               | 148,5±5,6*                 | 177,2±4,5***                | 190,3±8,1***                    | 132,1±4,1                          |
| SSY, мм рт.ст.               | 8,4±1,6*                   | 17,3±1,5**                  | 22,4±2,3***                     | 3,9±1,7                            |
| PWV (СРПВ), м/с              | 10,5±1,3*                  | 15,3±1,4**                  | 17,3±1,7**                      | 6,7±1,2                            |

Примечание. РТТ – время распространения пульсовой волны, ASI – индекс ригидности, SSY – систолический индекс площади, PWV (СРПВ) – скорость распространения пульсовой волны; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения.

АІхао) отмечены в 3-й группе больных с ИБС+ПИК.

Динамика показателей ригидности артерий в группах представлена в табл. 3.

Из полученных данных видно, что наибольшие изменения параметров артериальной жесткости отмечены в 3-й группе больных с ИБС+ПИК (см.табл. 2, 3).

**Выводы.** 1. Показатели провоспалительного цитокина - интерлейкина-1 $\beta$  и противовоспалительного цитокина - интерлейкина-10 были достоверно повышены у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС по сравнению с данными значениями у здоровых лиц.

2. Показатель провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\beta$  был выше у больных с артериальной гипертензией и достоверно снижался у пациентов с ишемическими и кардиосклеротическими изменениями в миокарде. Уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 был достоверно выше у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, не сопровождающейся кардиосклеротическим поражением миокарда (то есть без ПИК). Наиболее высокие значения CD40L наблюдались у пациентов с ИБС и ИБС + ПИК (2-я и 3-я группы соответственно).

3. Наиболее выраженное повышение значений ЦДА, сосудистой жесткости, а также снижение эластичности артериального русла были отмечены у пациентов с ИБС и рубцовыми изменениями в миокарде.

**Заключение.** Таким образом, повышенные концентрации ИЛ-1 $\beta$  и CD40L свидетельствуют о наличии выраженной воспалительной реакции в организме пациентов обследуемого контингента. В то же время, повышение показателя ИЛ-10 может свидетельствовать о наличии хронического вялопротекающего системного воспалительного процесса, в котором, вероятно, принимает активное участие сосудистый эндотелий. В свою очередь,

воспалительный характер поражения эндотелия может быть вовлечен в атеросклеротическое поражение сосудов. В тоже время, длительно сохраняющиеся высокие показатели ИЛ-1 $\beta$  приводят к повышенной активности клеток видового иммунитета, продукты метаболизма которых, вовлечены в активацию надпочечников. Таким образом, создается патофизиологическая цепь неблагоприятного течения АГ, которую необходимо учитывать в комплексной терапии, а показатели цитокинов использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 7–17 см. REFERENCES)

- Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5(1): 189-95.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. М.: Бионика Медиа; 2015.
- Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Consilium Medicum: Болезни сердца и сосудов*. 2006; 4: 25-9.
- Полупанов А.Г., Мамасаидов Ж.А., Гелесханова Ю.Н., Алимбекова Д.Б. Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость: влияние антигипертензивной терапии. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015; 15(11): 134-7.
- Пшеницин А. И., Мазур Н.А. Суточное мониторирование артериального давления. М.: Медпрактика; 2007.

6. Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Лукьянов П.А., Чикаловцев И.В. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(4): 323-32.

## REFERENCES

1. Katz Ya. A., Parkhonyuk E. V., Akimova N. S. Stiffness of the vascular wall from the position of connective tissue damage in cardiovascular diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 5(1): 189-95. (in Russian)
2. Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V. Arterial hypertension in XXI century: achievements, problems, prospects. Moscow: «Bionika Media»; 2015. (in Russian)
3. Nedogoda S. V., Chalabi T. A. Vascular stiffness and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular complications and targets for pharmacotherapy. *Consilium Medicum: Bolezni serdtsa i sosudov*. 2006; 4: 25-9. (in Russian)
4. Polupanov A. G., Mamasaidov J. A., Geliskhanov Yu. N., Alimbekova D. B. Central aortic pressure and vascular stiffness: influence of antihypertensive therapy. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2015; 15 (11): 134-7. (in Russian)
5. Pshenitsin A. I., Mazur N. Ah. Daily monitoring of blood pressure. Moscow: Medpraktika. 2007. (in Russian)
6. Turova E. P., Markelova E. V., Silaev A. A., Lukyanov P. A., Chikalovets I. V. Peculiarities of cytokine status in patients with atherosclerosis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16 (4): 323-32. (in Russian)
7. Amir O., Rogowski O., David M. Lahat N, Wolff R, Lewis B.S. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha. *Isr. Med. Assoc. J*. 2010; 12(3): 158—62.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013; 31(7): 1105–87.
9. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation. *Heart. Fail. Clin*. 2012; 8(1): 113-23.
10. Kaur K., Dhingra S., Slezak J., Sharma A.K., Bajaj A., Singal P.K. Biology of TNFalpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart Fail. Rev*. 2009; 14(2): 113-23.
11. Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40ligand. *J. Leukocyte Biology*. 2000; 2—13.
12. Lindberg E., Magnusson Y., Karason K., Andersson B. Lower levels of the host protective IL-10 in DCM—a feature of autoimmune pathogenesis? *Autoimmunity*. 2008; 41(6): 478—83.
13. Matsunaga Y., Vardavas C.I., Plada M., Wärnberg J. The relationship between cotinine concentrations and inflammatory markers among highly secondhand smoke exposed non-smoking adolescents. *Cytokine*. 2014; 66(1): 17–22.
14. Myrianthefs P.M., Lazaris N., Venetsanou K., Smigadis N., Karabatsos E., Anastasiou-Nana M.I. et al. Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine*. 2007; 37(2): 150-4.
15. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A.G., Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J. Cardiol*. 2011; 52(1): 30-40.
16. Pasqui A.L., Di Renzo M., Maffei S., Pastorelli M., Pompella G., Auteri A. et al. Pro/Anti-inflammatory cytokine imbalance in postischemic left ventricular remodeling. *Mediators Inflamm*. 2010. Article ID 974694. 8 pages. doi:10.1155/2010/974694.
17. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. [Electronic resource]. – URL: [http://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/) (date accessed: 19.04.2017).

Поступила 13.06.18

Принята к печати 01.10.18