

ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЖІНОК ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ПОСТМЕНОПАУЗИ ТА НАЯВНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О.І.Нішкумай

Луганський державний медичний університет

Вступ

В сучасній медицині все більшої уваги наділяється питанням поєднаної патології, особливо розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та остеопорозу у жінок в постменопаузі [1,2, 12]. Головна роль в механізмі розвитку метаболічних порушень в менопаузальному періоді належить гіпоестрогенії, яка визиває підвищення рівней цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6, що призводить до порушення рівноваги в процесі перебудови кісткової тканини. Також одним із патогенетичних механізмів розвитку ІХС є порушення цитокінової ланки [1, 5]. Функціональні зміни ендотелію у хворих із ІХС проявляються через зміни регуляції молекул адгезії лейкоцитів, збільшення продукції прозапальних цитокінів [7]. Підсумком цих процесів є розвиток запалення. Клітини запалення є джерелом багатьох ферментів, які руйнують матрикс та ростові фактори. Цим пояснюються клінічні прояви в жінок менопаузального віку зі стенокардією високого функціонального класу, інфарктом міокарда, СН при нормальних показниках ліпідного спектра й відсутності атеросклерозу судин [4]. Але, не відомо, як змінюється цитокіновий профіль у жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Работа є фрагментом НДР Луганського державного медичного університету "Клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування остеопенічного синдрому у жінок перименопаузального періоду з серцево-судинними захворюваннями" (державний реєстраційний номер 0106U009528).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Метою роботи було виявлення змін рівней цитокінів у жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 98 жінок, які були розподілені на групи: 25 жінок перименопаузального віку, з наявністю кардіальної патології - I група (середній вік $45,5 \pm 5,24$ років); 18 жінок перименопаузального віку без кардіальної патології - II група (середній вік $46,7 \pm 3,34$ років); 33 жінки - з тривалістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість $17,25 \pm 6,3$ років), з наявністю ІХС - III група (середній вік $58,2 \pm 9,24$ років); 24 жінки з тривалістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість $15,3 \pm 5,2$ років), у яких не було виявлено наявності серцево-судинних захворювань - IV група (середній вік $55,5 \pm 3,25$ років).

Вірифікацію ІХС здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України № 436 (2006) і рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007). Всім хворим проводилося анкетування за допомогою модифікованого опитувальника G. Rose, аналіз анамнезу захворювання, життя, фізикальне обстеження, електрокардіографічне дослідження (ЕКГ). Для подальшого дослідження було відібрано групу пацієнток з наявністю ІХС. Визначення ступеню коронарної недостатності проводили за допомогою велоергометричного тесту (ВЕМ) під контролем ЕКГ при відсутності протипоказань. Для уточнення функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії при протипоказаннях дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. Для оцінки класу серцевої недостатності (СН) користувалися класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів - NYHA (1973).

Імунологічні дослідження включали вивчення вмісту ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору реагентів, що сертифіковані в Україні, ("ІЛ-6-ИФА-БЕСТ", "ІЛ-8-ИФА-БЕСТ", Росія); ІЛ-10 - методом ELISA за допомогою набору реагентів "BIOSOURCE" (США) за інструкцією фірми-виробника.

В дослідження не включали жінок, які приймали гормональну замісну терапію, хворіли на герпесвірусну інфекцію.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

Статистичну обробку одержаних результатів дослідження здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського національного Університету ім. В.Даля за допомогою одного та багатofакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel 6.1/ prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

Вміст прозапальних та протизапального цитокінів представлений в таблиці 1. При розподілі на групи залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС було виявлено, що відмічалось зростання рівней прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 в усіх групах у порівнянні з нормою за інструкцією виробника. Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 не перевищував встановлені норми.

Таблиця 1

Рівень цитокінів у жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС

Групи	Норма	I	II	III	IV
ІЛ-6, нг/мл	<10	13,85 ± 0,98 **	11,14 ± 0,35*	16,03 ± 0,63* **	12,59 ± 0,57* ** ***
ІЛ-8, нг/мл	<10	14,28 ± 1,24 **	11,58 ± 0,36*	18,06 ± 0,69* **	12,51 ± 0,32* ** ***
ІЛ-10, нг/мл	0-31	3,62 ± 0,3 **	4,69 ± 0,49*	4,04 ± 0,43* **	4,58 ± 0,25* ***

Примітки:

*- вірогідна різниця у порівнянні з показниками I групи, $p < 0,05$;

** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками II групи, $p < 0,05$;

*** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками III групи, $p < 0,05$.

Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 в перименопаузі вірогідно зростає. Так, ІЛ-6 у пацієток із наявністю ІХС був вищим на 24,3%, а ІЛ-8 на 23,05% у порівнянні з жінками без кардіальної патології. Зі збільшенням тривалості постменопаузи у пацієток без ІХС відбувалося підвищення вивчаємих показників у порівнянні з II групою: вміст ІЛ-6 зростає на 13%, а ІЛ-8 на 8%. У пацієток із вірфікованою ІХС в постменопаузі відмічалось вірогідне підвищення

ІЛ-6 на 24,3%, ІЛ-8 на 13,36% у порівнянні з показниками пацієток IV групи.

Рівень ІЛ-10 на 29,5% був вірогідно вищим у пацієток II групи у порівнянні з I. У постменопаузі у жінок з вірфікованою ІХС він знижувався на 13,36% у порівнянні з показником IV групи. Зменшення рівня ІЛ-10 відбувається при переключенні на Th1-залежний шлях імунного реагування, що є більш сприятливим в плані прогнозу прогресування ІХС [9].

Підвищення рівнів цитокінів Th1 типу (ІЛ-6, ІЛ-8) може призводити до тканинного ушкодження, а при ІХС - до прогресування ендотеліальної дисфункції, яка проявляється у потонненні захистного глікокаліксу ендотеліоцитів, розширенні міжклеточних щілин, набряку субендотеліального шару [6]. Збільшення вмісту прозапальних цитокінів може також сприяти апоптозу кардіоміоцитів, розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарду з клінічними проявами серцевої недостатності [10]. Підвищення рівня ІЛ-8 в ендотеліальних клітинах впливає на ініціацію та розвиток атеросклерозу. ІЛ-8 сприяє Ca^{2+} -залежному транспорту K^+ з еритроцитів. Це викликає збільшення транспортування Ca^{2+} в клітини гладком'язових волокон, що індукує вазоконстрикцію і може пояснювати прояви нетипового ангінозного болю у жінок в постменопаузі [11]. Значне збільшення рівня ІЛ-8 може бути прогностичним фактором розвитку нестабільної стенокардії.

Таким чином, підвищення рівней прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 внаслідок гіпоестрогенії вказує на їх ключову роль в патогенезі як менопаузальних розладів, так і ІХС, яке найбільш виражене в жінок з тривалістю постменопаузи понад 10 років при вірфікованій ІХС.

Висновки

- З настанням менопаузи відбуваються зміни в цитокіновій ланці з підвищенням рівней прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8.
- У перименопаузальних жінок рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 вірогідно вище при розвитку ІХС у порівнянні з пацієтками без кардіальної патології.
- В постменопаузі відмічається вірогідне збільшення ІЛ-6 та ІЛ-8 у пацієток з вірфікованою ІХС у порівнянні з пацієтками без кардіальної патології.

4. Виявлені порушення цитокинового профілю крові потребують розробки лікувальних заходів з метою їх корекції, особливо для жінок в перименопаузі з наявністю ІХС.

Література

1. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему / [Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисотова Е.Ф. и др.]. - *Терапевтический архив*. - 2006.-№10. - С.81-85.
2. Борткевич О.П. По материалам новейших европейских рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза у постменопаузальных женщин / О.П. Борткевич // *Остеопороз*. - 2008. - Том 3. - №9. - С.2-5.
3. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е.Чазова, В.П.Сметник, В.Е.Балан, Е.З. Зайдиева // *Consilium Medicum*. - 2008. - Том 10. - №6. - С.4-17.
4. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда у женщины в менопаузе с начальным атеросклерозом коронарных артерий / В.П. Лупанов // *Кардиология*. - 2006. - №1. - С.19-23.
5. Лутай М.И. Маркеры системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от клинического течения и наличия факторов риска / М.И. Лутай // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - Спец. випуск. - С.108-111.
6. Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез / В.А.Нагорнев // *Архив патологии*. - 1998. - № 60 (1). - С.39-45.
7. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе / [В.В. Цурко, И.В. Леоненко, И.В. Егоров, М.Я. Красносельский] // *Терапевтический архив*. - 2009. - № 6. - С. 92-96.
8. Шустваль Н.Ф. Липиды плазмы крови и гормональные изменения у больных со стабильной стенокардией на

пряжения / Н.Ф. Шустваль // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - Спец. випуск. - С.227-230.

9. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, Г.М.Бутенко, К.П. Зак. - К.: Наукова думка, 1998. - 320с.
10. Chronic heart failure and the immune system / D.Mari, F.Berardino, M.Cugno // *Clin.Rev. Allergy Immunol*. - 2002. - №23(3). - С.325-340.
11. Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm / V.Treska, O.Torolcan, L.Pecen // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2000.- Vol.38.-P.1161-1164.
12. Nes J. Comparison of prevalence of atherosclerotic vascular disease in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia versus without osteoporosis or osteopenia / J. Nes, W.S Aronow // *Am. J. Cardiol*. - 2006.-Vol. 97 (10). - P.1427-1428.
13. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases / [Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. e.a.] // *TIRE-A-PART*. - 2008. - Vol. 19. -P. 399-428.

Резюме

Нішкумай О.І. Зміни концентрації цитокінів у сироватці крові жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ішемічної хвороби серця.

Гіпоестрогенія в жінок призводить до підвищення рівней прозапальних цитокінів. Вивчали значення рівней цитокінів у жінок залежно від тривалості менопаузи та наявності ІХС. Було виявлено, що з настанням менопаузи відмічалось підвищення рівней прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 у порівнянні з нормой. У перименопаузальних жінок із ІХС їх рівень був вірогідно вищим у порівнянні з пацієнтками без кардіальної патології. В постменопаузі рівень ІЛ-6, ІЛ-8 був вищим в групі жінок з вірфікованою ІХС. Виявлені порушення порушення в цитокіновій ланці потребують розробки методів корекції ще в періоді перименопаузи.

Ключові слова: жінки, менопауза, цитокіни, серцево-судинні захворювання.

Резюме

Нішкумай О.И. Изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови женщин в зависимости от длительности постменопаузы и наличия ишемической болезни сердца.

Гипоэстрогения у женщин приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов. Изучали значение уровней цитокинов у женщин в зависимости от длительности менопаузы и наличия ИБС. Было выявлено, что с наступлением менопаузы отмечалось повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в сравнении с нормой. У перименопаузальных женщин с ИБС их уровень был достоверно выше в сравнении с пациентками без кардиальной патологии. В постменопаузе уровень ИЛ-6, ИЛ-8 был выше в группе женщин с верифицированной ИБС. Выявленные нарушения в цитокиновом звене требуют разработки методов коррекции еще в периоде перименопаузы.

Ключевые слова: женщины, менопауза, цитокины, сердечно-сосудистые заболевания.

Summary

Nishkumay O.I. *Determination of the state cytokine profile in menopause women with cardio-vascular diseases depending on duration of menopause period.*

Hypoestrogenia can cause the increasing cytokines level. The purpose of this research is to determine the cytokines profile depend on present Ischemic heart disease in menopause women. In postmenopausal women with Ischemic heart disease IL-6 and IL-8 were increased compared with patients without cardiovascular pathology. In this situation it is necessary to prescribe the drugs, which have the ability made correction the cytokines level in perimenopause periode.

Key words: women, menopause, cardiovascular diseases, cytokines.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

ВПЛИВ ЕУКАРБОНУ НА СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОЖИРІННЯМ

І.В. Прудникова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у теперішній час є вельми поширеною хронічною патологією гепатобілярної системи (ГБС), що за частотою зустрічання поступається лише хронічним вірусним гепатитам В та С [9, 12]. Клінічні дослідження дозволили встановити, що НАСГ частіше перебігає на тлі метаболічних захворювань, зокрема ожиріння (Ож) [1, 6, 13]. Як було показано у наших попередніх роботах, суттєву роль у патогенезі НАСГ на тлі Ож відіграють порушення імунологічного гомеостазу, зокрема пригнічення макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) [8]. Нашу увагу привернула можливість використання у медичній реабілітації таких хворих сучасного комбінованого препарату еукарбону. Як було встановлено, застосування еукарбону у медичній реабілітації хворих на НАСГ на тлі Ож сприяє зниженню надмірної активації процесів ліпопероксидації та ліквідації клініко-біохімічних ознак синдрому "метаболічної" інтоксикації [7]. Виходячи з цього, було доцільним проаналізувати вплив цього препарату на низку імунологічних показників, зокрема на стан МФС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням" (№ держреєстрації 0109U007770).