

РОЛЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова*

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Цель. Установить роль иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 413 больных ИБС, из них 251 – со стабильной и 162 – с нестабильной стенокардией. В контрольную группу включены 55 здоровых лиц. Ремоделирование миокарда изучали методом эхокардиографии. Для оценки иммунновоспалительных реакций исследовали показатели первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных ферментов (АОФ), про- и противовоспалительных цитокинов. О функции эндотелия судили по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), уровням эндотелина-1 (ЭТ-1) и молекул адгезии.

Результаты. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи показателей ПОЛ и АОФ с параметрами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) ($r=-0,39$; $-0,54$; $-0,42$, соответственно; $p<0,05$) и величинами ЭЗВД, ЭТ-1 и Е-селектина ($r=-0,44$; $0,52$; $0,49$, соответственно; $p<0,05$). Установлены взаимосвязи продуктов ПОЛ и глутатионпероксидазы с гемодинамическими показателями, определены зависимости между уровнем ФНО- α и параметрами ремоделирования миокарда. Значимые корреляции выявлены между показателями функции эндотелия и миокарда.

Заключение. На основе корреляционного анализа установлена роль активации иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, иммунновоспалительные реакции, дисфункция эндотелия, ремоделирование миокарда.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):488-494

The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease

N.E. Zakirova, A.N. Zakirova*

Bashkir State Medical University, Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Bashkortostan, Russia

Aim. To study the role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 413 patients with IHD including 251 patients with stable and 162 patients with unstable angina were enrolled into the study. 55 healthy subjects were included into control group. Myocardial remodeling was studied by echocardiography. Immune inflammatory reactions were studied by detection of primary and secondary products of lipid peroxidation and antioxidative enzymes, pro- and antiinflammatory cytokines. Endothelial function was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) and levels of endothelin-1 (ET-1) and adhesion molecules.

Results. Correlation analysis showed relations of indicators of lipid peroxidation and antioxidative enzymes with proinflammatory cytokines – interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha (TGF- α) ($r=-0.39$; -0.54 ; -0.42 , respectively; $p<0.05$) and EDVD, ET-1 and E-selectin ($r=-0.44$; 0.52 ; 0.49 , respectively; $p<0.05$). Interrelations of lipid peroxidation products and glutathione peroxidase with hemodynamic parameters were found out, as well as between TGF- α concentration and indicators of myocardial remodeling. Strong correlations were revealed between parameters of endothelial and myocardial functions.

Conclusion. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and IHD progression was established on the basis of the correlation analysis.

Key words: ischemic heart disease, immune inflammatory reaction, endothelial dysfunction, myocardial remodeling.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):488-494

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее острой проблемой здравоохранения, занимая одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации населения России [1]. Важное значение в прогрессировании ИБС придается процессам ремоделирования миокарда, которые характеризуются гипертрофией и дилатацией камер сердца, изменениями его геометрии с переходом в сферическую форму, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [2].

Существенная роль в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС принадлежит имму-

новоспалительным реакциям. К провоспалительным факторам относятся окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющие ключевую роль в активации провоспалительных реакций и повреждении эндотелия [3-6]. Свободнорадикальные процессы с развитием окислительного стресса стимулируют экспрессию цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами, способны ингибировать эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) сосудов и вызывать вазоконстрикторные реакции [7-9]. Про- и противовоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия, индуцируя экспрессию молекул адгезии и протромботическую активность эндотелия [4, 10, 11].

Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и представляет существенным фактором развития атеросклероза, характе-

Сведения об авторах

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БашГМУ

Закирова Нэлли Эриковна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики Института последипломного образования БашГМУ

ризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [8, 10-14].

Между тем наиболее полные сведения о роли окислительного стресса, иммунного воспаления и дисфункции эндотелия в развитии патологических состояний представлены на основе экспериментальных работ. В то же время клинические исследования по комплексной оценке иммуновоспалительных реакций с учетом состояния системы ПОЛ и антиоксидантных ферментов (АОФ), активности про- и противовоспалительных цитокинов, полным анализом эндотелиальной функции с исследованием вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных ее свойств во взаимосвязи с гемодинамическими параметрами и тяжестью течения ИБС немногочисленны [3-5, 10, 11, 15-19].

Цель исследования – установить роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в развитии процессов ремоделирования миокарда, формировании клинического течения и прогрессировании ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 413 мужчин (средний возраст $52,4 \pm 3,8$ лет), больных ИБС, из них 251 – со стабильной стенокардией (СС), 162 – с нестабильной стенокардией (НС). Пациенты СС были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 85 человек со СС I-II функционального класса (ФК), во вторую – 86 больных СС III ФК, 3-ю группу составили 80 пациентов со СС IV ФК. Большая часть больных СС II (79,5%), III (87,2%) и IV (92,6%) ФК имела в анамнезе перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ). При верификации СС обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, анамнестические данные (перенесенный ИМ), данные велоэргометрии (ВЭМ), коронарографии, суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Больные НС по классификации [20] были разделены на 2 группы: 84 человека – с НС I класса, 78 – с НС II-III классов тяжести. Критерии включения больных НС в исследование: клиника НС при поступлении в форме стенокардии покоя (длительность более 10, но менее 30 мин); стенокардии напряжения (при нагрузке, которая ранее не вызывала стенокардию); учащения приступов в сочетании с преходящими изменениями на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST (более 0,1 мВ) и/или инверсии зубца Т в двух и более отведениях без появления новых зубцов Q на ЭКГ, отсутствие повышения активности кардиоспецифических ферментов.

Больные с острым ИМ, АГ III степени, ХСН III-IVФК, пороками сердца, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, требующими коррекции, в исследование не включались. Из исследования исключались пациенты с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями. Базисная терапия при СС включала антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, статины; при НС – дополнительно проводилась двойная антиагрегантная терапия, назначались антикоагулянты.

В контрольную группу вошли 55 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – $49,9 \pm 6,2$ лет). Им были проведены ВЭМ – для исключения скрытой коронарной недостаточности, ЭхоКГ – для исключения поражений миокарда, дуплексное сканирование артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, анализ липидов крови.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца проведено на аппарате VINGMED System (General Electric, США). Измеряли линейные (конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР), объемные (конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы) показатели, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [21]. Объемные показатели и ММЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела (КДОИ, КСОИ, ИММЛЖ). Также оценивали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС), относительную толщину стенок (ОТС), миокардиальный стресс (МС), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР).

Для характеристики процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы (АОС) анализировали содержание в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, оценивали активность АОФ глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмина (ЦП) и уровень витамина Е, как описано ранее [22, 23]. Для оценки иммуновоспалительных реакций изучали содержание провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией исследовали с помощью ультразвуковой системы высокого разрешения ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной датчиком с частотой 7 МГц [24]. Для определения вазоконстрикторной функции эндотелия оценивали уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме иммуноферментным методом с использованием тест-систем Biomedica (Австрия). Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), кото-

рые исследовали иммуноферментным методом с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Ранее нами продемонстрировано, что прогрессирующее течение ИБС с развитием тяжелой стабильной и нестабильной стенокардии сопровождается избыточным накоплением в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, снижением активности АОФ ГП, СОД, ЦП и уровня витамина Е [23]. Изучение характера корреляций у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии позволило установить обратные зависимости между уровнем первичных продуктов ПОЛ и ФВ ЛЖ ($r = -0,46$; $p < 0,05$), а между концентрацией вторичных продуктов и КДОИ ЛЖ выявлена прямая взаимосвязь ($r = 0,52$; $p < 0,01$). Значимые зависимости определены между активностью ГП и величиной КДОИ ($r = -0,50$), ОТС ($r = 0,47$), ИСИР ($r = 0,56$) и глубиной смещения сегмента ST ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

Таким образом, интенсивность процессов ПОЛ и активность АОФ ассоциированы с тяжестью течения ИБС. Следует полагать, что токсические липоперекиси могут оказать повреждающее воздействие на миокард и провоцируют его ишемию, индуцируют процессы ремоделирования миокарда и способствуют дестабилизации течения ИБС.

В эксперименте установлено, что окислительный стресс активирует иммунные реакции в стенке сосудов с экспрессией ряда провоспалительных цитокинов [5, 9, 11].

В нашем исследовании также определены выраженные зависимости между содержанием продуктов ПОЛ и уровнем цитокинов. Наиболее тесная взаимосвязь имела между активностью ИЛ-6 и концентрацией первичных и вторичных продуктов ПОЛ ($r = 0,52$; $0,61$; $p < 0,01$). Выявлены обратные зависимости между активностью ГП и уровнем цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β) ($r = -0,54$; $-0,42$; $-0,39$; $p < 0,05$). В то же время между показателями СОД и ИЛ-1 β корреляция была слабой, а ее взаимосвязи с ИЛ-6 и ФНО- α были умеренными ($r = -0,37$; $-0,33$; $p < 0,05$).

Таким образом, характерной особенностью корреляций у больных ИБС является существование отчетливой связи между интенсивностью процессов ПОЛ и выраженностью экспрессии провоспалительных цитокинов. Следовательно, перекиси липидов и АОФ оказывают регулирующее воздействие и способствуют

избыточной продукции провоспалительных цитокинов у больных ИБС.

Ранее нами установлено, что у больных ИБС наблюдается активация иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α при низкой активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6. Эти изменения зарегистрированы при высоком ФК СС, НС и острым ИМ [25, 26]. Нами показано и существование взаимоотношений между параметрами цитокинов и гемодинамическими показателями, отражающими выраженность дисфункции ЛЖ у больных ИБС. Наиболее тесные зависимости выявлены между содержанием ФНО- α и ИММЛЖ ($r = 0,62$). Значимые взаимосвязи имелись между концентрацией ФНО- α и показателями ОТС, ИС и МСЛЖ ($r = -0,52$; $0,61$; $0,59$; $p < 0,01$). Выраженные отрицательные корреляции определены между параметрами ИСИР ЛЖ и активностью ФНО- α и ИЛ-1 β ($r = -0,63$; $-0,59$; $p < 0,01$).

Факт о наличии тесной взаимосвязи между показателями провоспалительных цитокинов и гемодинамическими параметрами, по-видимому, свидетельствует о том, что гиперэкспрессия цитокинов, в частности ФНО- α , в крови и миокарде способна оказать повреждающее воздействие на миокард и может индуцировать процессы ремоделирования миокарда с развитием диастолической и систолической дисфункции ЛЖ.

Результаты нашей работы согласуются с данными ряда исследований, в которых обсуждается влияние провоспалительных факторов на процессы ремоделирования миокарда и развитие ИБС с ХСН [15, 16, 27, 28].

В литературе имеются сведения, что интенсификация свободнорадикальных процессов при ишемии миокарда не только индуцирует гиперпродукцию цитокинов, но и способствует активации и повреждению эндотелия [29, 30].

При корреляционном анализе у больных ИБС нами выявлены взаимосвязи между активностью ГП и уровнем ЭТ-1, Е-селектина ($r = -0,55$; $-0,51$; $p < 0,01$). Значимые корреляции имелись между содержанием вторичных продуктов ПОЛ и показателями ЭЗВД, ЭТ-1 и Е-селектина ($r = -0,44$; $0,52$; $0,49$; $p < 0,05$).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют, что продукты ПОЛ, по-видимому, способны оказать модифицирующее влияние и на функциональное состояние эндотелия, превалирующая роль в развитии дисфункции эндотелия у больных ИБС принадлежит вторичным продуктам ПОЛ и АОФ ГП.

Ранее нами показано, что формирование клинического течения ИБС взаимосвязано с нарушениями вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия. При этом прогрессирующее течение ИБС характеризовалось гиперэкспрессией молекул

межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, гиперсекрецией ЭТ-1 и ингибированием ЭЗВД сосудов [31].

При изучении характера корреляций между показателями провоспалительных цитокинов и параметрами эндотелиальной функции у больных ИБС нами определены прямые взаимосвязи между величинами молекул адгезии и уровнем ИЛ-1 β , ФНО- α , при этом коэффициент корреляции (r) колебался от 0,45 до 0,56 ($p < 0,05$). Кроме того, при корреляционном анализе, проведенном у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии, установлены взаимоотношения между показателями функционального состояния эндотелия и миокарда. Умеренная зависимость имела между ИММЛЖ и ЭЗВД ($r = -0,33$; $p < 0,05$), прямые взаимосвязи определены с уровнем ЭТ-1 и E-селектина ($r = 0,38$; $0,41$; $p < 0,05$). Выявлена зависимость МС от уровней ЭТ-1 и E-селектина ($r = 0,45$; $0,32$; $p < 0,05$). Показатели ИСИР позитивно коррелировали с ЭЗВД ($r = 0,42$; $p < 0,05$), отрицательные его взаимосвязи определены с уровнем ЭТ-1 и E-селектина ($r = -0,47$; $-0,39$; $p < 0,05$).

Установленные закономерности изменений вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия у больных с различной тяжестью течения ИБС и данные корреляционного анализа, по видимому, свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений гуморального и вазорегуляторного ответа эндотелия в формировании клинического течения и дестабилизации ИБС.

Таким образом, нами установлены тесные взаимосвязи и взаимоусиливающее влияние системы ПОЛ и АОС, провоспалительных цитокинов, вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных компонентов эндотелиальной функции, выявлены их взаимоотношения с параметрами ремоделирования миокарда и тяжестью течения заболевания, что имеет важное значение в раскрытии патогенетических механизмов формирования клинического течения и прогрессировании ИБС.

Обсуждение

В исследованиях, выполненных нами ранее, установлено, что по мере прогрессирования ИБС происходит избыточное накопление в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, падение активности АОФ ГП, СОД, ЦП и уровня витамина E. Одновременно при ИБС индуцируется гиперэкспрессия провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и падение выброса противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6) цитокинов [22, 23, 25, 26]. Эти биохимические и иммунологические сдвиги, характерные для дестабилизации течения ИБС, развиваются на фоне нарушений вазодилатирующей функции эндотелия, избыточной продукции мощного

вазоконстриктора ЭТ-1 и гиперэкспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина [31]. Эти изменения сопровождаются возникновением дезадаптивной формы ремоделирования миокарда с формированием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, развивающейся на фоне прогрессирующих нарушений сократительной функции, дилатации и сферификации ЛЖ, уменьшения ИСИР и ОТС, возрастания МС ЛЖ [32].

Результаты исследований позволяют утверждать, что активация иммуновоспалительных реакций, развитие дисфункции эндотелия и процессы ремоделирования миокарда при ИБС взаимосвязаны и играют важную роль в формировании клинического течения и прогрессировании ИБС. Однако механизмы участия этих систем в развитии ИБС полностью не раскрыты и могут быть представлены следующим образом (рис. 1).

Из данных литературы следует, что острая ишемия миокарда с последующей реперфузией миокарда сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода (АФК), индуцирующих интенсификацию свободнорадикальных процессов и активацию ПОЛ с развитием окислительного стресса [3, 6, 33]. Интенсификация процессов ПОЛ при ишемии миокарда способствует избыточному накоплению его токсических продуктов в эритроцитах и тромбоцитах, эндотелии и ишемизированном миокарде. С другой стороны, активация свободнорадикальных реакций связана со снижением эффективности систем детоксикации, включающих АОФ и естественные антиоксиданты [3, 6, 29]. Как установлено и нашими исследованиями, важная роль в формировании антиоксидантного ответа при ишемии миокарда принадлежит АОФ ГП, СОД и ЦП, антиоксиданту – витамину E [3, 5-7, 22, 23].

Между тем при ишемии миокарда происходит изменение баланса прооксиданты/антиоксиданты в сторону прооксидантов и создаются условия для неконтролируемой активации процессов ПОЛ. Собственные и литературные данные свидетельствуют, что продукты ПОЛ, уровень которых при ИБС чрезвычайно высок, обладают выраженными кардиотропными и вазоактивными эффектами, оказывают прямое повреждающее действие на мембраны кардиомиоцитов (нарушение Ca²⁺-транспортирующей функции мембран с избытком кальция в клетке, дегградация внеклеточного матрикса), способствуют апоптозу кардиомиоцитов, индуцируя процессы ремоделирования миокарда [30, 33, 34]. Кроме того, имеются данные, указывающие на участие АФК и продуктов ПОЛ в механизме «оглушения» миокарда [33, 35].

В эксперименте показано, что продукты ПОЛ и окисленные ЛНП вызывают воспаление и активируют иммунные реакции [9-11]. Под их влиянием Т-хелперы-1 – одна из субпопуляций Т-лимфоцитов выделяет

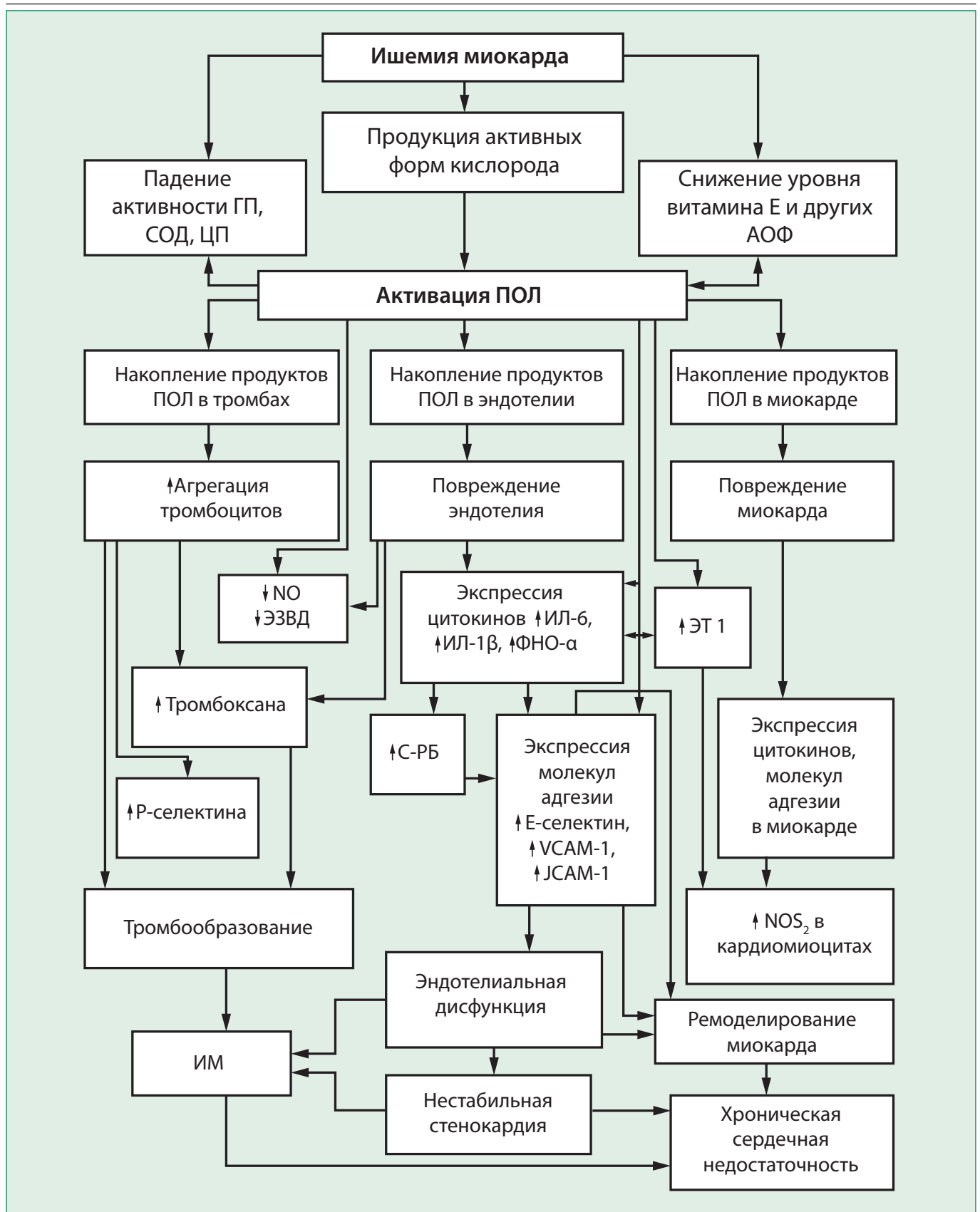


Рисунок 1. Роль иммуновоспалительных реакций, дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда в прогрессировании ИБС

ГП – глутатионпероксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; АОФ – антиоксидантные ферменты; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ЭЗВД – эндотелий зависимая вазодилатация; ЭТ – эндотелин; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; С-РБ – С-реактивный белок; ИМ – инфаркт миокарда

провоспалительные цитокины, при этом существует определенный баланс между процессами воспаления и заживления, между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки [36] и, возможно, влияет на течение ИБС.

При падении уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) неспецифические факторы системы иммунорегуляции стимулируют активацию потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих избыточный синтез провоспалительных цитокинов, которые выполняют деструктивные функции по отношению к миокарду как органу-мишени и источнику аутоантигенной детерминации [37].

Кроме того, провоспалительные цитокины, активируя клетки эндотелия, индуцируют экспрессию молекул адгезии [12], повышенная продукция которых на фоне гиперсекреции ЭТ-1 и ингибирования активности оксида азота (NO) приводит к развитию дисфункции эндотелия, способствуя дестабилизации течения ИБС.

Представляются важными и данные о том, что повышенная экспрессия медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, молекулы адгезии) наблюдается не только в крови, но и в миокарде [18, 19, 28]. Усиленная миокардиальная экспрессия цитокинов, обнаруживаемая при дисфункции миокарда, предполагает центральную роль цитокинов в развитии процессов ремоделирования миокарда и возникновении ХСН. Предположение о способности цитокинов, в частности ФНО- α , индуцировать ремоделирование миокарда с прогрессирующим снижением его сократимости, подтверждается данными литературы [28, 38, 39] и согласуются с результатами нашей работы, в которой установлена взаимосвязь ФНО- α с гемодинамическими параметрами и продемонстрирована его гиперэкспрессия у больных ИБС с дезадаптивной формой ремоделирования миокарда.

Молекулярные механизмы развития цитокин-индуцируемого ремоделирования миокарда еще не ясны, но, возможно, определяются синергической активностью цитокинов в отношении экспрессии «индуцируемой» формы синтазы оксида азота (NoS₂) в кар-

диомиоцитах и эндотелиоцитах [40]. Получены данные, что «индуцируемая» синтаза оксида азота ответственна за состояние миокарда, именуемое «гибернацией» [41, 42].

ЭТ-1 обладает широким спектром провоспалительных эффектов, выходящих за рамки его вазоконстрикторной активности. Показано, что гиперпродукция ЭТ-1 приводит к усилению апоптоза кардиомиоцитов и может способствовать увеличению постнагрузки ЛЖ, снижению сердечного выброса, а также индуцирует процессы ремоделирования миокарда и способствует прогрессированию ИБС [43].

Таким образом, при ишемии миокарда создается порочный круг, в котором четко прослеживается взаимосвязь и взаимоусиливающее влияние иммуновоспалительных реакций, дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда, которые имеют непосредственное отношение к дестабилизации течения и прогрессированию ИБС.

Заключение

На основе определения корреляций показателей ПОЛ и АОС, про- и противовоспалительных цитокинов, параметров, характеризующих вазодилатирующую, вазоконстрикторную и адгезивную функции эндотелия, с гемодинамическими величинами и выраженностью ремоделирования ЛЖ у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии сформулировано положение о роли активации иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции в развитии процессов ремоделирования миокарда и прогрессировании ИБС.

Предложена схема патогенетической цепи при ИБС, в которой прослежена взаимосвязь интенсификации процессов ПОЛ, иммунного воспаления и дисфункции эндотелия, показана значимость изменений этих систем в развитии ишемии миокарда и ремоделирования ЛЖ, дестабилизации течения ИБС.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in the Russian Federation. *Kardiologiya* 2014; 4: 4-9. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. *Кардиология* 2014; 4:4-9).
- Belenkov YN. Ischemic heart disease as a major cause of heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2004; 5 (2): 77-8. Russian (Беленков Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2004; 5(2):77-8).
- Lankin VZ, Tihaze AK, Belenkov YN. Free-radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya* 2000; 7: 48-61. Russian (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7:48-61).
- Chereshnev VA, Gusev E. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditinskaya immunologiya* 2012; 14 (1-2): 9-20. Russian (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология* 2012; 14(1-2): 9-20).
- Yogiatzis G., Tousoulis D., Stefanidis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 402-9.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.
- Landmesser U., Spickermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xantine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-8.
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III 27-32.
- Lubos E., Handy D.E., Loscalzo D. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci* 2005; 13:5323-5344.
- Lutay MI, Golikova IP, Slobodskoi VA. The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. *Ukrainiyi Kardiologicheskij Zhurnal* 2007; 5: 37-47. Russian (Луцай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. *Украинский Кардиологический Журнал* 2007; 5:37-47).
- Libby P., Okamoto Y., Roscha VZ., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010; 74:213-20.
- Oliveira G.H. Novel Serologic markers of Cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 148-54.
- Sima A.V., Stancu C.S., Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335(1):191-203.
- Wanhoutte R.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73(4): 595-601.
- Ivanov SG, Sitnikova MY, Shlyakhto EV. The role of oxidative stress in the development and progression of chronic heart failure: the relevance and the possibility of correction. *Kardiologiya SNG* 2006; 4: 267-70. Russian (Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4:267-70).
- Belenkov YN, Tatenkulova SN, Mareev VY et al. Relationship of proinflammatory factors with the severity of heart failure in coronary artery disease. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2009; 3: 286-90. Russian (Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Сердечная Недостаточность* 2009; 3:286-90).
- Gonzalez YA., Selwyn A.P. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115:96-106.
- Taub P.R., Gabbat-Saldate P., Maisel A. Biomarkers of heart failure. *Congest Heart Fail* 2010; 16(1): 19-24.
- Biasillo G., Leo M., Della Bona R., Biasacci M. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back. *Intern Emerg Med* 2010; 5:225-33.
- Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. et al. Diagnosing Med managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-22.
- ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2003; 108(9): 146-62.
- Zakirova NE. Clinico-functional and biochemical determinants of acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2004; 2: 53-8. Russian (Закирова Н.Э. Клинико-функциональные и биохимические детерминанты острого коронарного синдрома. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2004; 2:53-8).
- Zakirova AN, Zakirova NE. The role of lipid peroxidation, antioxidant protection and flow disturbances in the development of coronary heart disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2006; 2: 24-7. Russian (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. *Российский Кардиологический Журнал* 2006; 2:24-7).
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch Y.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Zakirova NE, Hafizov NH, Karamova IM et al. Immunological reaction in coronary heart disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; (2): 16-9. Russian (Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М. и др. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; (2):16-9).
- Oganov RG, Zakirova NE, Zakirova AN et al. Immunological reaction in acute coronary syndrome. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; (5): 15-9. Russian (Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; (5):15-9).
- Kuznetsov VA, Soldatova AM, Enina GN. Biomarkers of inflammation in patients with chronic heart failure with implantable devices for heart resynchronization therapy. *Kardiologiya* 2012; 8: 38-43. Russian (Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Енина Г.Н. Биомаркеры воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология* 2012; 8: 38-43).
- Bradman W., Bolkurt B., Gunasinghe H. et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002; 53:822-30.
- Belardinelli R., Tian J., Iltarrri G P. Oxidative Stress, endothelial function and coenzyme Q10. *Biofactors* 2008; 32:129-30.
- Misra M.K., Sarwat M., Bhakur P. et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit* 2009; 15:209-19.
- Zakirova NE, Oganov RG, Zakirova AN et al. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2008; (4): 23-7. Russian (Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008; (4):23-7).
- Zakirova AN, Oganov RG, Zakirova NE et al. Myocardial remodeling in ischemic heart disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2009; (1): 42-5. Russian (Закирова А.Н., Оганов Р.Г., Закирова Н.Э. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009; (1):42-5).
- Kapelko VI. Evolution of the concept and the metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya* 2005; 9: 55-61. Russian (Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология* 2005; 9:55-61).
- Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *S Clin Invest* 2005; 115: 500-8.
- Kloner R.A., Lennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications. *Circulation* 2001; 104:1:2981-9.
- Libby P., Pidgeon M.P., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 21-9.
- Paleev FN, Suchkov SV, Kotova AA, et al. Tumor necrosis factor- α and interferon- α in patients with myocarditis. *Kardiologiya* 2004; 11: 34-8. Russian (Панеев Ф.Н., Сучков С.В., Котова А.А. и др. Фактор некроза опухоли- α и интерферон- α у больных миокардитом. *Кардиология* 2004; 11: 34-8).
- Mann D.L., Recent insights into role of tumor necrosis factor in failing heart. *Heart Fail Rev* 2001; 6: 71-80.
- Gong K., Song G., Spiers J., et al. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 611-21.
- Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:716-24.
- Tsyplenkova VG. Critical notes on the paradigm of "hibernating and stunned myocardium." *Kardiologiya* 2005; 9: 43-6. Russian (Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернарующий и оглушенный миокард». *Кардиология* 2005; 9: 43-6).
- Sawyer D.B., Localzo J. Myocardial hibernation. Rectorative or preterminal sleep? *Circulation* 2002; 105:1517-9.
- Teerlink J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports* 2005; 2: 191-7.

Поступила: 10.10.2014

Принята в печать: 13.10.2014