

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАЛАРГИНА В КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ИБС И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Донцов А.В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

E-mail: Ledn89@mail.ru

Для оценки содержания ряда цитокинов в крови больных ИБС с метаболическим синдромом (МС) и возможности снижения воспалительного потенциала при помощи даларгина было обследовано 123 больных (средний возраст – $57,6 \pm 5,2$ года). Концентрацию интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и ФНО α определяли с помощью иммуноферментного анализа ELISA. Пациенты 1-й группы (n=63) получали стандартную медикаментозную терапию, 2-й группы (n=60) – дополнительно даларгин эндоназально 10 дней по 2 мг/сут. Установлено, что у больных ИБС повышен уровень ИЛ 1, 6 и ФНО α , а сочетание ИБС с МС ассоциируется с еще более выраженной активацией субклинического воспаления. Применение в комплексной терапии ИБС даларгина приводит к выраженному снижению сывороточной концентрации цитокинов, чего не наблюдалось в группе стандартной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: цитокины, метаболический синдром, даларгин.

EFFICACY OF DALARGIN IN CORRECTING THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHD AND METABOLIC SYNDROME

Dontsov A.V.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh

To assess the serum levels of cytokines in patients with CHD and metabolic syndrome (MS) and the possibility of reducing the inflammatory status during Dalargin administration 123 patients (the mean age - $57,6 \pm 5,2$) were examined. The concentration of interleukin (IL) 1, 6, and TNF- α was measured through the enzyme immunoassay ELISA. The patients in the Group 1 (n = 63) received the standard medical therapy, the group 2 (n = 60) was receiving the additional endonasal Dalargin within 10 days in the dose of 2 mg / day. We found the increased levels of IL 1, 6, and TNF- α in patients with coronary artery disease. CHD with MS is associated with more pronounced activation of subclinical inflammation. The use of Dalargin in treating CHD patients results in the significant reduction in serum levels of cytokines, which was not observed in the standard medical therapy.

Keywords: cytokines, metabolic syndrome, Dalargin.

В настоящее время известно, что общие патогенетические механизмы развития метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза (дислипидемия, окислительный стресс, инсулинорезистентность) сочетаются с выраженной активацией воспалительных клеток крови [10]. Установлено, что при ожирении адипоциты продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов. Кроме того, отмечена инфильтрация самой жировой ткани макрофагами, в свою очередь являющимися источником локальной продукции провоспалительных цитокинов [4, 11]. Было показано, что у пациентов с МС концентрация провоспалительных цитокинов увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани [5], а снижение избыточной массы тела ассоциируется с уменьшением макрофагальной инфильтрации жировой ткани и снижением продукции адипоцитокинов [13].

Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия при атерогенезе наибольшее внимание уделяется ИЛ-1 и ИЛ-6. При ожирении повышается продукция ИЛ-6 адипоцитами [8]. Одним из основных эффектов ИЛ-6 является его способ-

ность стимулировать синтез гепатоцитами С-реактивного протеина, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. ИЛ-6 способен нарушать чувствительность тканей к инсулину, запуская различные нарушения инсулиновых сигнальных путей.

Жировая ткань является основным источником TNF- α , который влияет на синтез и активность других цитокинов [6]. Экспериментальные исследования показали, что повышенная экспрессия TNF- α адипоцитами играет важную роль в инициации инсулинорезистентности при ожирении [9].

Несмотря на большое количество накопленных фактов, свидетельствующих об участии цитокинов в генезе МС и ишемической болезни сердца, нерешенной остается проблема медикаментозной коррекции их усиленной выработки при указанных видах патологии. В этом отношении привлекает внимание синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который *in vitro* стимулирует низкую активность нейтрофилов периферической крови здоровых людей и ингибирует повышенную [1]. Даларгин обладает выраженным

противострессорным, противошоковым [2], антиишемическим действием [3]. Эти свойства препарата позволяют применять его в кардиологии при остром инфаркте миокарда с выраженным кардиопротекторным эффектом. Однако возможность даларгина модулировать активность провоспалительных цитокинов изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить содержание ряда цитокинов у больных ИБС с МС и оценить возможность снижения воспалительного потенциала при помощи даларгина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 123 больных (средний возраст – $57,6 \pm 5,2$ года), страдавших хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения I-III ФК по классификации NYHA, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий), и имевших диагностические признаки МС согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009).

Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Пациенты 1-й группы ($n=63$) получали стандартную медикаментозную терапию (СТ) по поводу ИБС, которая включала β -адреноблокаторы (бисопролол 5-10 мг/сут), ретардную форму изосорбида мононитрата (40-50 мг/сут), ингибитор АПФ (периндоприл 5-10 мг/сут), антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота 75-150 мг/сут), статины (аторвастатин 10-20 мг/сут), метаболические средства (триметазидин). Во 2-й группе

больные ($n=60$) наряду со стандартной терапией получали также синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин эндоназально в дозе 2 мг/сут в течение 10 дней. Для сравнительной оценки уровня цитокинов было обследовано 38 больных ИБС без признаков МС и 30 здоровых лиц аналогичного возраста (контроль).

Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови больных определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов производства компании «Вектор Бест» (Россия). Лабораторные исследования проводили перед началом лечения и через 10 дней.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25%, 75%). Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Множественные сравнения проводили с использованием теста Крускал-Уоллиса. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов, страдавших ИБС и имевших признаки МС, уровень цитокинов в сыворотке крови до начала лечения был статистически значимо выше уровня аналогичных показателей у пациентов без МС ($p < 0,001$) (табл. 1). В свою очередь у больных с ИБС без МС сывороточная концентрация ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α превышала таковую у здоровых лиц ($p < 0,001$).

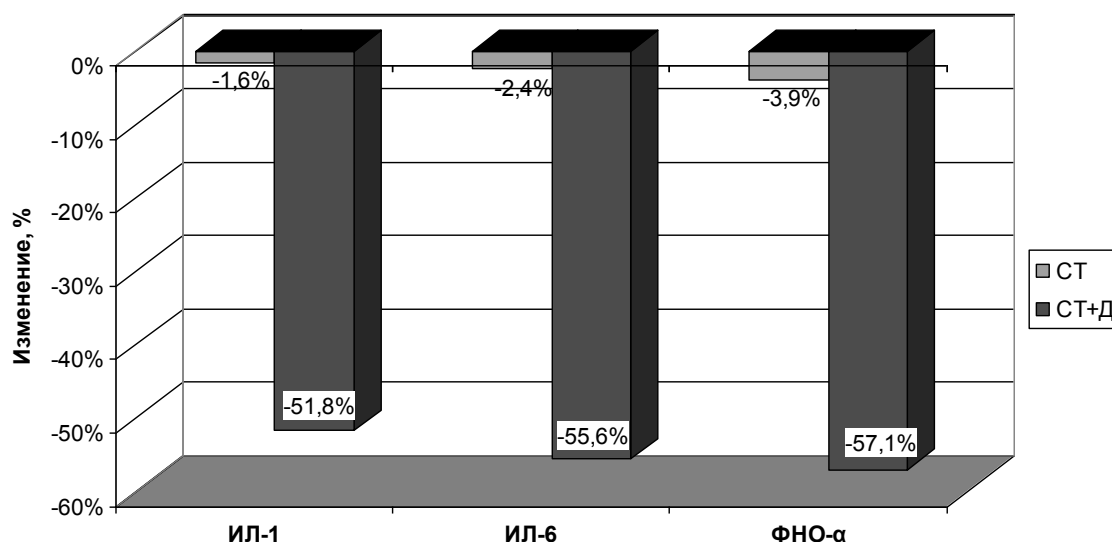


Рис. 1. Изменения сывороточной концентрации цитокинов в сравниваемых группах после лечения по сравнению с исходными показателями (СТ – стандартная терапия, СТ+Д – стандартная терапия и даларгин).

Уровень цитокинов в крови здоровых лиц и больных ИБС до и после лечения

Группа	ИЛ-1, пг/мл		ИЛ-6, пг/мл		ФНО α , пг/мл	
	До	После	До	После	До	После
СТ, n=63	5,03 (4,45;5,62)	4,95 (4,43;5,52)	9,96 (8,32;11,34)	9,72 (8,22;11,15)	25,4 (23,5;26,8)	25,3 (23,9;26,7)
СТ+Д, n=60	5,1 (4,21;5,49)	2,46 (1,78;3,0)	9,67 (8,79;10,87)	4,29 (3,52;5,22)	24,0 (22,9;25,9)	10,3 (9,24;12,37)
ИБС без МС, n=38	2,82 (2,12;3,62)		3,23 (2,85;3,55)		13,5 (12,4;14,9)	
Контроль, n=30	1,15 (0,90;1,39)		1,68 (1,45;1,89)		3,99 (3,63;5,39)	

Примечание: СТ – стандартная медикаментозная терапия; СТ+Д – стандартная терапия и даларгин.

Как показано на рис. 1, стандартная медикаментозная терапия, назначенная больным ИБС в стационаре, не привела к статистически значимому снижению исследуемых показателей (изменения исходных значений составили от 1,6 до 3,9%, $p > 0,05$). Отсутствие определенного эффекта статинов, применявшихся у обследованных больных, может быть объяснено небольшой продолжительностью лечения (10-12 дней в стационаре). При этом в группе пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии даларгин (СТ+Д), отмечено снижение сывороточной концентрации цитокинов на 52-57% от исходных значений ($p < 0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют об активации факторов, участвующих в развитии хронического субклинического воспаления у больных ИБС. При этом наличие метаболического синдрома ассоциируется с более выраженным повышением уровня провоспалительных ИЛ 1, 6 и ФНО α . При ожирении провоспалительные цитокины посредством внутриклеточных сигнальных путей способны влиять на ядерные факторы транскрипции NF- κ B и систему натуральных человеческих киллеров, а фармакологические воздействия на эти эффекторы воспалительного ответа модулируют чувствительность к инсулину [7].

Как показали наши наблюдения, стандартная медикаментозная терапия не продемонстрировала значимого влияния на активность цитокинов в крови. В группе же больных, получавших дополнительно даларгин, отмечено значительное (в 2 раза) снижение продукции медиаторов воспаления. Полученный эффект даларгина представляется перспективным для дальнейшего изучения возможностей влияния на хроническое воспаление, признаваемое в настоящее время одним из патогенетических механизмов развития ИБС и МС.

Таким образом, у больных ИБС отмечается повышенный уровень ИЛ 1, 6 и ФНО α , а сочетание ИБС с метаболическим синдромом ассоции-

руется с еще более выраженной активацией провоспалительных цитокинов. Применение в комплексной терапии по поводу хронической ИБС синтетического лей-энкефалина (даларгина) приводит к выраженному снижению сывороточной концентрации цитокинов, чего не наблюдалось в группе стандартной медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балачевский Б.В., Курзанов А.Н., Славинский А.А. Даларгин-индуцируемая модуляция функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 75-77.
2. Чесноков Д.Н., Чурляев Ю.А., Денисов Э.Н. и др. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 21-22.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Барзах Е.И. и др. Кардиоваскулярные эффекты d-ala2, leu5, arg6-энкефалина (даларгин) связаны с активацией периферических опиоидных μ -рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 21-28
4. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутренняя медицина. – 2009. – Т.3, №15. – С. 18-26.
5. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М. и др. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 24-28.
6. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Исигова Х.В. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 151-161.
7. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signalling through a camp-dependent pathway // Circulation. – 2000. – Vol.102, N11. – P. 1296-1301.

8. *Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S.* Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol.83. – P. 847-850.
9. *Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F. et al.* Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* – 1993. – Vol.259, N 5091. – P. 87-91.
10. *Hulsmans M., Geeraert B., De Keyser D. et al.* Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome [Электронный ресурс] // *PLoS One.* – 2012;7(1):e30414. – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0030414> (01.03.2013)
11. *Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al.* Metabolic Syndrome: a Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, N 11. – P. 1448-1454.
12. *Ridker P.M.* Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* – 2003. – Vol.107, N 3. – P. 363-369.
13. *Cottam D.R., Mattar S.G., Barinas-Mitchell E. et al.* The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss // *Obes. Surg.* – 2004. – Vol. 14, N 5. – P. 589-560.