

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

ПРУДНИКОВ А.Р., ЩУПАКОВА А.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 28-42.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

PRUDNIKOV A.R., SHCHUPAKOVA A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):28-42.

Резюме.

Работа посвящена роли цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки и определению прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

На сегодняшний момент атеросклероз рассматривается не только как заболевание, обусловленное нарушениями функционирования липидтранспортной системы, но и как длительное вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса. Процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, её разрыва и образования тромботических масс является результатом непосредственного участия системы иммунитета, что приводит к развитию острых коронарных событий.

Рассмотрены механизмы инициации атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также различные методы диагностики и роль цитокинов в определении нестабильного течения атеросклеротического процесса. Обозначены перспективы использования цитокинов в качестве предикторов повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: цитокины, дестабилизация бляшки, диагностика.

Abstract.

The article is devoted to the role of cytokines in the diagnosis of atherosclerotic plaque instability and prognosis of adverse cardiovascular events.

At this moment atherosclerosis is considered not only as a disease due to the impaired functioning of the lipid transport system, but also as a long-term, sluggish chronic inflammation of the vascular wall with stable periods and exacerbations of the process. The process of destabilization of atherosclerotic plaque, its rupture and formation of thrombotic masses is the result of the direct participation of the immune system, which leads to the development of acute coronary events. The mechanisms of atherosclerosis initiation, atherosclerotic plaque destabilization, as well as various diagnostic methods and the role of cytokines in determining the unstable course of atherosclerotic process are considered. Prospects for the use of cytokines as predictors of repeated cardiovascular events are outlined.

Key words: cytokines, plaque destabilization, diagnosing.

Республика Беларусь занимает шестое место в мире по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которая остается главной медицинской и социальной проблемой внутри самой страны [1]. Сложившаяся ситуация

вынуждает вести поиски новых способов диагностики, профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), прогнозирования и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Одной из главных причин сердеч-

но-сосудистых заболеваний является атеросклеротическое поражение артерий. На сегодняшний момент атеросклероз рассматривается не только как заболевание, обусловленное нарушениями функционирования липидтранспортной системы, но и как длительное вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [3]. Вместе с тем, вопрос об этиологическом факторе, инициирующем воспаление, до сих пор остается предметом научных обсуждений [3-6].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий [7] и прогностические шкалы, рассчитанные на основе полученных результатов, указывают на наличие различных факторов риска, способных как инициировать, так и ускорять развитие атерогенеза. Данные факторы риска классифицируются следующим образом:

1. Немодифицируемые: возраст, мужской пол, генетическая предрасположенность к атеросклерозу, генетические нарушения метаболизма (в первую очередь нарушения в метаболизме липопротеинов).

2. Модифицируемые:

- главные (гиперлипидемия, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курение);
- второстепенные (гиподинамия, ожирение, гипергомоцистеинемия, хронический стресс, внутриклеточная инфекция (вирус простого герпеса, хламидии, цитомегаловирус и др.)).

Данные факторы риска прямо или опосредованно влияют на различные патогенетические механизмы развития атеросклероза через 2 ключевых компонента в артериальных сосудах – эндотелий и клетки системы иммунитета. В норме эндотелий вырабатывает вещества, регулирующие адекватный кровоток в органах и тканях и подавляющие процессы тромбообразования и воспаления в сосудистой стенке (пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию и адгезию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии, синтез эндотелина, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и т.д.). Воздействие вышеупомянутых факторов риска, а также значительных (по интенсивности или продолжительности) изменений гемодинамических параметров, главным образом, потока и давления крови, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Данная ситуация влечет за собой изменение фенотипа эндотелия с «противоатерогенного» на «проатерогенный», что способствует значительному усилению процесса атерогенеза [8].

Активация атерогенеза со стороны системы иммунитета происходит вследствие образования значительного количества иммунных комплексов (как реакция антиген-антитела на инициирующие факторы атеросклероза). Данные комплексы, не подвергаясь фагоцитозу, оседают на поверхности эндотелия, активируют комплемент по альтернативному пути, с последующим повреждением сосудистой стенки и развитием васкулита [9]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие окисленные ЛПНП и антитела к ним, обнаруживаются как в кровотоке, так и в атеросклеротической бляшке (АСБ) [9]. По провоспалительным и проатерогенным свойствам они значительно превосходят окисленные ЛПНП [9]. Роль «дирижера» в сосудистом воспалении играют Т-лимфоциты [9]. Еще до отложения в стенке липидов Т-лимфоциты локализуются в зонах, подверженных гемодинамическому стрессу и предрасположенных к атеросклеротическому поражению, и их плотность возрастает по мере прогрессирования процесса [9].

Немаловажным фактором развития атерогенеза и тромбоза является действие тромбоцитов и прокоагулянтных компонентов крови [10]. Фибриноген может способствовать миграции гладкомышечных клеток и внеклеточному накоплению ЛПНП. Увеличенный уровень фибриногена повышает вязкость крови, что ведет к нарушению микроциркуляции и изменению напряжения сдвига, действующего на эндотелий, и к увеличению риска тромбозов [10]. По результатам некоторых исследований показано, что тромбоциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и лейкоцитами и ускоряют высвобождение компонентов, приводящих к адгезии и трансмиграции макрофагов и лимфоцитов в сосудистую стенку [10]. Известно, что макрофаги, преобразованные в макрофаги, в дальнейшем захватывают липопротеины с помощью сквенджер-рецепторов и превращаются в «пенистые клетки», составляя основу липидного ядра вновь образованной АСБ. Макрофаги также способствуют образованию тромбов путем секреции тканевого фактора, особенно при наличии дисбаланса цитокинов в сторону увеличения провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и IFN- γ , и избыточного количества ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 [10]. При взаимодействии тромбоцитов и лимфоцитов они образуют коньюгаты, что способствует адгезии лимфоцитов к эндотелию [10].

Таким образом, процесс инициации атеросклероза весьма многогранен. В нем принимает участие большое количество прямо или опосредовано взаимодействующих между собой компонентов. Однако именно клетки системы иммунитета и эндотелий определяют скорость роста и развития АСБ и момент, когда она может начать разрушаться.

Дестабилизация атеросклеротической бляшки

Исходя из последних тенденций в осмыслении и понимании атерогенеза, процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, заключающийся в эрозировании или разрыве АСБ с последующим формированием тромба в месте дефекта интимы и окклюзией, например коронарной артерии, определяется высокой активностью текущего локального хронического воспалительного процесса [11]. Термин «нестабильная АСБ» был предложен J. Muller (1989) [11]. Он разработал концепцию о стенозах, не ограничивающих кровоток, которые в результате внезапного разрыва или эрозии АСБ приводят к развитию инфаркта миокарда (ИМ) [11].

АСБ превращается в нестабильную, если в ней продолжают откладываться ЛПНП, ЛПОНП под воздействием, в том числе провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 β , IFN- γ , TNF- α и др. могут перестраивать метаболизм липидов в печени и в кишечнике), способствующих апоптозу макрофагов, и увеличению размера липидного ядра, состоящего из пенистых клеток, ранее некротизированных макрофагов и лимфоцитов, расположенных в центре бляшки [12]. Помимо этого, некоторые участки поверхности АСБ могут быть лишены эндотелия или его функциональные свойства могут быть нарушены.

Еще одним из факторов, который может ускорять атерогенез и дестабилизировать АСБ, является напряжение сдвига (вязкая сила трения, действующая на эндотелиоциты при течении крови). При нормальном ламинарном кровотоке в артериях напряжение сдвига имеет большую величину. Это способствует активации генов в эндотелиоцитах, ответственных за синтез веществ, препятствующих атеросклерозу. При турбулентном кровотоке, вызванном артериальной гипертензией, бифуркацией или аневризмой сосуда и наличием самой АСБ, а также другими причинами, активность данных генов изменяется, и

эндотелий не только перестает «защищать» сосудистую стенку от появления, роста и развития АСБ, но, выделяя вазоконстрикторы и протромбогенные вещества, способствует формированию «порочного круга», в результате чего напряжение сдвига изменяется в еще большей степени [8].

Запуск апоптоза гладкомышечных клеток и фибробластов провоспалительными цитокинами с последующим снижением синтеза коллагена способствует значительному нарушению стабильности покрышки бляшки [12]. При действии многочисленных факторов роста в структуре бляшки появляется значительное количество новообразованных сосудов с хрупкими и ломкими стенками, что влечет за собой еще большее увеличение липидного ядра и истончение фиброзной капсулы покрышки бляшки [12]. Процесс дестабилизации АСБ, её разрыва и образования тромботических масс является результатом непосредственного участия клеток и факторов системы иммунитета (рис. 1).

Развитие и исход атеросклероза зависят от соотношения Т-лимфоцитов различных классов (Th-1, Th-17, с одной стороны, и Т-регуляторов и Th-2 – с другой), оказывающих прямо противоположное действие на атерогенез [13, 14]. При дисбалансе количества Т-лимфоцитов в сторону уменьшения действия Т-регуляторов и Th-2 лимфоцитов процесс атерогенеза и дестабилизации АСБ значительно ускоряется с развитием острых сердечно-сосудистых событий [13, 14].

Th-1 лимфоциты играют проатерогенную роль через повышенную продукцию ими интерферона- γ , ИЛ-6, хемокинов, молекул адгезии и других факторов. Th-17 лимфоциты усиливают экспрессию проколлагена, что снижает риск развития трещин в покрышке бляшек, с одной стороны, но способствует росту бляшки и сужению просвета артерии – с другой [13, 14]. Th-2, как и Т-регулятор, являются преимущественно противоатерогенными лимфоцитами. Посредством продукции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (ТФР) они угнетают действие Th-1 лимфоцитов и поддерживают иммунную толерантность. Данные клетки редко обнаруживаются в районе атеросклеротического поражения сосудов [13, 14].

Результатом дестабилизации АСБ являются различные варианты развития событий: острый коронарный синдром (ОКС), развитие нестабильной стенокардии (НС), эмболии того или иного сосуда (с развитием, например, остро-

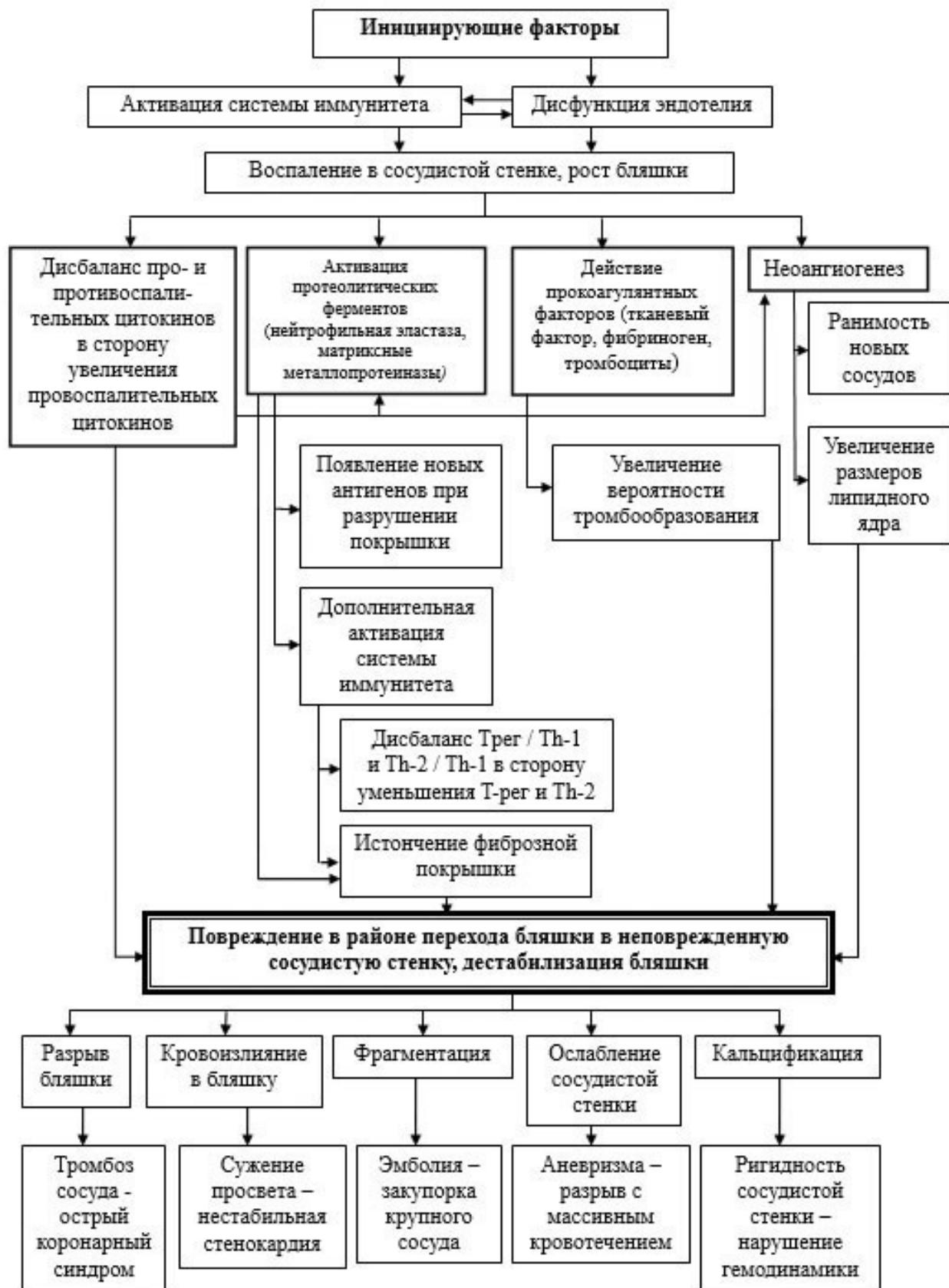


Рисунок 1 – Упрощенная схема дестабилизации АСБ.

го нарушения мозгового кровообращения), либо разрыв аневризмы сосуда.

Методы диагностики повреждения АСБ: роль цитокинов в определении нестабильности атеросклероза

Существуют различные методы диагностики распространенности атеросклеротического поражения сосудистого русла и оценки нестабильности АСБ, включающие в себя инвазивные (ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, эластография, оптическая когерентная томография, ангиоскопия, инфракрасная спектроскопия, термография), а также неинвазивные методы (УЗИ сосудов, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография и ядерные методы, такие как позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография) [15, 16]. Однако максимально доступными остаются два метода (они являются «золотым» стандартом диагностики атеросклероза) – инвазивная ангиография и неинвазивное УЗИ сосудов (табл. 1).

При развитии ОКС ангиография (коронарография) является и диагностическим, и лечебным мероприятием, так как это один из этапов механической экстракции тромба из коронарных артерий. К критериям «нестабильности» АСБ, по данным коронарографии, относятся: нечеткие подрытые контуры АСБ, затек контраста (изъязвление), диссекция, пристеночный тромбоз в области АСБ, стеноз 90% и более; замедленный кровоток [15]. У данного метода существуют не-

которые ограничения: относительно высокая стоимость исследования, воздействие радиационного облучения, аллергическая реакция на контраст и его повреждающее действие на выделительную систему, риск развития тромботических осложнений [17].

УЗИ сосудов – достаточно информативный, удобный, относительно недорогой, а главное, неинвазивный метод диагностики, часто не требующий специальной подготовки пациентов. Кстати, доказана корреляционная связь между тяжестью атеросклероза коронарных артерий (они доступны исследованию только на коротком начальном участке при отхождении от аорты) и утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) в зоне брахиоцефальных сосудов [18]. При выявлении в сонных артериях увеличения толщины КИМ при дуплексном сканировании риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возрастает на 11% в среднем на каждые 0,1 мм увеличения КИМ [19]. Вместе с тем, существуют указания на недостаточно высокую диагностическую эффективность определения толщины КИМ для обнаружения развития атеросклероза при некоторых ситуациях. Было выявлено, что толщина КИМ не всегда коррелирует с выраженностью атеросклероза, особенно у людей среднего возраста (примерно 40-45 лет) с хроническими воспалительными заболеваниями [20].

Специфичность определения нестабильных бляшек с помощью УЗИ, по данным М.А. Даниловой с соавт. (2011), относительно невысока ввиду значительного количества ошибок в определении их изъязвленности (нестабильности),

Таблица 1 – Инструментальные методы, наиболее часто используемые для диагностики атеросклероза магистральных артерий

Инструментальный метод	Преимущества	Недостатки
Ангиография (например коронарография)	Позволяет определить наличие бляшки, примерные ее размеры и распространенность атеросклероза	Не позволяет выявлять начальные атеросклеротические изменения, при которых просвет сосуда может оставаться практически неизмененным; не позволяет определять характер этой бляшки, её стабильность
УЗИ	Позволяет определить начальные и эксцентрические атеросклеротические поражения, не изменяющие просвет сосуда, а также оценить структуру АСБ (плотность, гомогенность, васкуляризация, наличие кальцинатов)	Достаточное количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов по данным аутопсии стабильных и нестабильных бляшек

приводящих к необоснованно высокому проценту последующих хирургических вмешательств с увеличением риска послеоперационных осложнений [21]. Стоит отметить, что данный автор при проведении ROC-анализа для поиска более точного метода диагностики атеросклеротического поражения сосудов выявил, что УЗИ-метод проигрывает как по чувствительности, так и по специфичности определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови. Метод определения концентрации СРБ в сыворотке крови также был более чувствителен в отношении определения нестабильного характера АСБ в сонных артериях, чем УЗИ исследование, но менее специфичен, чем определение концентрации ИЛ-6 [21].

В связи с этим, не прекращается поиск новых маркеров, имеющих высокую диагностическую значимость при наличии у пациентов нестабильной АСБ. Изучается значение СРБ, NT-proBNP (предшественника мозгового натрийуретического пептида), про- и противовоспалительных цитокинов в развитии атеротромбоза [22]. Одним из наиболее изученных маркеров воспаления является СРБ [22]. Увеличение уровня СРБ у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, связывают с повышенным риском развития ОКС: содержание СРБ менее 1 мг/мл свидетельствует о низком, 1-3 мг/мл – о среднем и более 3 мг/мл – о высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22].

В работе Loria F. et al. (2008) отмечается наличие корреляции уровня СРБ со степенью атеросклероза при наличии у пациентов НС вне зависимости от концентрации тропонина в сыворотке крови [23]. В масштабном исследовании ULSAM авторы показали, что при определении таких биомаркеров, как тропонин I, NT-proBNP и цистатин С, высокочувствительный СРБ (hs-СРБ) был независимым предиктором основных фатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [24]. Однако в работах Н.П. Копицы и Е.И. Литвина (2010) [25], Е.Г. Пономаря и соавт. (2011) [26] не были получены данные о прогностической значимости СРБ у пациентов с ОКС. Сравнительный анализ показателя количества нейтрофилов и концентрации hs-СРБ, который является наиболее часто измеряемым воспалительным маркером при 32 сердечно-сосудистых заболеваниях, продемонстрировал, что уровень нейтрофилов – более надежный предиктор неблагоприятных сосудистых событий, чем

определение hs-СРБ [26].

Существуют противоречивые данные и по поводу NT-proBNP. Например, в исследовании J. De Lemos и соавт. (2010) высокие концентрации NT-proBNP соответствовали неблагоприятному исходу в течение одного года наблюдения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от фракции выброса левого желудочка и тяжести сердечной недостаточности [27]. По данным Di Angelantonio E. et al. (2009), концентрация NT-proBNP может предсказывать развитие более тяжелого течения атеросклероза и развитие не только ОКС, но и ишемического инсульта [28]. Однако четкая связь между концентрацией NT-proBNP и риском развития повторного ИМ низкая, поэтому актуальным, по мнению авторов, считается изучение маркеров воспаления [28]. Существуют данные, что системный воспалительный ответ повышает секрецию натрийуретических пептидов [28]. При исследовании смешанной группы пациентов (с кардиальными и некардиальными заболеваниями) с гемодинамической нестабильностью обнаружена сильная корреляция между уровнем натрийуретического пептида, СРБ в плазме крови и количеством лейкоцитов [29].

Исследования в области молекулярной биологии позволили получить убедительные доказательства участия цитокинов в процессе повреждения АСБ в сосудистом русле [30]. Цитокины – это пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности [30]. Цитокины секретируются преимущественно иммунокомпетентными клетками организма (Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами), но также и другими клетками (кардиомиоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами и др.). Цитокины подразделяются на несколько семейств: семейство интерлейкинов, последние синтезируются преимущественно клетками системы иммунитета, интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы, гемопоэтические цитокины [31].

Стоит отметить, что сложность иммунного ответа при атеросклерозе состоит в неоднозначности эффектов цитокинов. Они могут оказывать прямо противоположные эффекты – либо проатерогенный, либо атеропротекторный. Провоспалительными и, следовательно, проатерогенными считаются фактор некроза опухоли, различные

интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18) [32]; в свою очередь, противовоспалительными – ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР [32] (рис. 2).

важности того или иного цитокина, используемого в качестве маркера при диагностике повторных сердечно-сосудистых событий [2, 25, 26].



Рисунок 2 – Преимущественная функция цитокинов в атерогенезе
Составлено авторами на основе источников [14, 32].

К настоящему моменту проведено значительное количество исследований по изучению уровней цитокинов при ОКС. Так, обнаружено увеличение концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 при НС и ИМ [33]. Однако не всеми учеными подтверждается это наблюдение. Исследователи приводят абсолютно различные данные об изменении цитокинового статуса в динамике ОКС: закономерное постепенное снижение цитокинов по мере стабилизации состояния пациента [33], а также тенденция к повышению цитокинов на 3-7-е сутки заболевания [33]. Некоторые авторы отмечают значимое снижение цитокинов на 3-7-й день, с последующим повышением их к 21-му дню наблюдения ОКС [33].

Таким образом, на сегодняшний момент нет единого мнения о динамике цитокинового статуса в различные периоды ОКС. Множество вопросов сохраняется и при выборе маркера для диагностики той или иной стадии заболевания, и в понимании того, что именно отражает ухудшение клинического течения: повышенная или пониженная активность того или иного цитокина. В современной литературе, посвященной этому вопросу, данные часто носят весьма противоречивый характер [2, 21, 33, 48].

В таблице 2 представлены данные о наиболее изученных цитокинах, их функциях в процессе атерогенеза [4, 34-45].

Блокирование практически любого из цитокинов (с помощью антител против определенных цитокинов или с помощью антагонистов рецепторов к цитокинам) ведет к тому, что другие цитокины вполне эффективно замещают их действие, т.е. цитокины обладают плейотропным действием. Сложившаяся ситуация ставит под сомнение утверждение некоторых исследователей об исключительной

Перспективы использования цитокинов в качестве предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий

На данный момент существует незначительное количество публикаций, где отражены показатели цитокинов с разнонаправленным действием при их одномоментном изучении у пациентов с различными формами атеросклеротического поражения артерий. В качестве примера приведем исследование Е. П. Турмовой и соавт. (2014) по изучению концентраций цитокинов у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [46]. Они анализировали показатели концентраций многочисленных цитокинов у пациентов с ИБС в возрасте от 45 до 89 лет и сравнивали их концентрации с клиническими и инструментальными показателями (функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии, наличием аритмии, количеством обтурированных артерий, фракцией выброса левого желудочка, степенью ХСН, наличием ИМ в анамнезе и т.д.). Полученные результаты оказались неоднозначными: с одной стороны, не обнаружена какая-либо статистически достоверная взаимосвязь концентрации значительной части цитокинов с многочисленными клинико-лабораторными показателями, например отсутствие различий ИЛ-1, IFN- γ , ИЛ-6 у пациентов с различным ФК стабильной стенокардии; фракция выброса левого желудочка не была связана с концентрацией ИЛ-2, ИЛ-17 и с другими цитокинами, а концентрация TNF- α , IFN- γ и рецептора к ИЛ-6 вообще не отличалась от референсных значений. С другой стороны, у пациентов с ИБС иммуноопосредованная провоспалительная активность сыворотки крови представлена более высоким содержанием ИЛ-

Таблица 2 – Цитокины, принимающие участие в процессе агерогенеза

Цито-кин	Основные источники синтеза	Мишень действия при агерогенезе	Данные о проагерогенном и/или противоагерогенном действии	Литера-турные источ-ники
ИЛ-1 β	Миелоидные клетки, макрофаги	Th-17 лимфоциты, эндотели-аль-ные клетки, макрофаги	Проагерогенное: активация эндотелиальных клеток, макрофагов, Th-17 лимфоцитов, тромбоцитов. Развитие ИМ сопровождается увеличением содержания ИЛ-1 в крови в 4 раза, по сравнению с уровнем у здоровых доноров; осложненное течение ИМ после стентирования сопровождается сохранением высокого уровня ИЛ-1 в крови к 10-м суткам заболевания, что подтверждает неблагоприятное прогностическое влияние данного цитокина на течение воспаления.	[34, 35]
ИЛ-2	T(CD4+)-хелперы-1	T-лимфоциты и натуральные киллеры	Проагерогенное: стимулирует пролиферацию лимфоцитов и их миграцию в артериальную стенку, а также активи-рует выработку лимфоцитами многочисленных провоспалительных медиаторов. Противоагерогенное: терапия рекомбинантным ИЛ-2 способствует снижению общего холестерина (ХС) и липо-протеинов. Уровень ИЛ-2 увеличивается, наряду со снижением его растворимого рецептора, при повышении кон-центрации ХС (> 6,2 ммоль/л), что указывает на контролирующее участие этого цитокина в обмене ХС.	[36]
ИЛ-4	Th-2 лимфоциты	Т- и В-лимфоциты, эндотели-аль-ные клетки	Проагерогенное: стимуляция пролиферации В-лимфоцитов и производства ими иммуноглобулинов. Усиливает адгезию и хемотаксис лейкоцитов, а также синтез и секрецию колонийстимулирующих факторов (G-CSF и M-CSF) моноцитами и макрофагами. Присутствие ИЛ-4 вызывает «дыряхательный взрыв» в лейкоцитах. Он также стимули-рует цитотоксический (цитостатический) эффект этих клеток. Противоагерогенное: инициирует функции макрофагов и натуральных киллеров, блокируя и спонтан-ную, и стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и IFN- γ .	[34, 36]
ИЛ-6	Макрофаги, эндотели-аль-ные клетки	Th-1 лимфоциты, макро-фаги	Проагерогенное: стимулирует синтез агерогенных липопротеинов. Активирует макрофаги, усиливая их цитоток-сический потенциал. Длительно персистирующее хроническое воспаление коронарных сосудов с участием ИЛ-6 приводит к переходу стабильной стенокардии в её нестабильную форму и, в дальнейшем, к развитию ИМ. Опреде-ление ИЛ-6 является надежным методом диагностики нестабильности АСБ в сонных артериях. Противоагерогенное: уменьшает синтез гепариногена гепатоцитами, увеличивает синтез антагониста ИЛ-1, что ингибирует синтез фибриногена эндотелиальных молекул. Не выявлено статистически значимой динамики уровня ИЛ-6 в плазме крови у пациентов со стенокардией напряжения на фоне атеросклероза коронарного русла в 1-й, 3-й и 21-й дни пребывания в стационаре. При исследовании показателей иммунного статуса у пациентов со стабильной и не-стабильной стенокардией не было обнаружено значимых различий. Концентрация ИЛ-6 не превышала референс-ные значения.	[34, 37]
ИЛ-8	Макрофаги, лимфоциты, фибробласты	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, Th-1 лимфо-циты	Проагерогенное: отмечено повышенное содержание ИЛ-8 у пациентов с НС к 14 суткам после развития ОКС. Вы-явлена зависимость концентрации ИЛ-8 от распространённости некроза сердечной мышцы: при мелкоочаговом ИМ – уже в 1-е сутки после ОКС. Противоагерогенное: стимулирует процессы регенерации и неоангиогенеза в пораженном миокарде.	[34, 38, 39]
ИЛ-10	T-регуляторы, миелоидные клетки	Th-1 лим-фоциты, В-лимфоциты, макрофаги	Проагерогенное: повышенный уровень ИЛ-10 ассоциируется с увеличением активности системного воспаления у пациентов с ОКС и является предиктором увеличения смертности от ИМ (OP 1,7). Противоагерогенное: подавляет активацию Т $\overline{\text{H}}$ -лимфоцитов и макрофагов, а также подавляет стимуляцию эн-дотелия, вызванную модифицированными (окисленными) липопротеинами. Снижает выработку молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, а также ИЛ-8 и ИЛ-6 в стимулированных эндотелиальных клетках; подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудах эластического типа. Пациенты со стабильными атеросклеротическими бляшка-ми в сонных артериях имели повышенную концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови.	[34, 40, 41]

Продолжение таблицы 2

ИЛ-12	Макрофаги, дендритные клетки	Th-1 лимфоциты, миелоидные клетки	Проагротогенное: регулирует дифференцировку Th-хелперов на ранних стадиях развития. В комбинации с ИЛ-18 (т.е. действуя синергично) данный цитокин является мощным индуктором синтеза γ-интерферона и ФНО-α, которые ускоряют процессы атерогенеза в сосудах. В экспериментах на лабораторных животных доказано, что ИЛ-12 является независимым предиктором развития и прогрессирования атеросклероза. Блокирование с помощью моноклональных антител ИЛ-12 в течение 6 недель способствовало снижению концентрации ХС-ЛПНП на 68,5%, уменьшению степени стеноза сонных артерий на 57,8% и на 66,7% – толщины КИМ. Клинические данные показывают возможность использования уровня ИЛ-12 в крови в качестве предиктора наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ в течение 1-го года.
ИЛ-17	Th-17 лимфоциты	Макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты	Проагротогенное: способствует экспрессии VCAM-1, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, снижает синтез CCL5, матрикных металлопротеиназ (ММП), а также апоптоз гладкомышечных клеток. Наличие у пациентов нестабильных бляшек и выраженных атеросклеротических изменений сонных и коронарных артерий соп伴随ается со снижением уровня Т-рег и увеличением Th-17 и ассоциированных цитокинов по сравнению с пациентами без АСБ. При применении анти-ИЛ-17А – антител отмечено уменьшение степени атеросклеротического поражения сосудов.
ИЛ-18	Макрофаги	Th-1 лимфоциты	Противоатерогенное: увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, снижает синтез ИЛ-6, а также степень повреждения и воспаления сосудов.
ТФР (трансфор-мирующий фактор роста)	Эндотелиальные клетки	Th-1 лимфоциты, Th-2 лимфоциты, Т-регуляторы	Проагротогенное: концентрация ТФР-β1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц. ТФР-β1, участвуя в процессе ремоделирования миокарда и сосудов, действует через механизм фиброзирования, связанный с избыточным отложением коллагена и нарушением его деградации и через механизм неоваскуляризации, т.к. новообразованные сосуды легко подвергаются повреждению, что приводит к кровоизлиянию в бляшку и, в результате, под воздействием провоспалительных цитокинов происходит дестабилизация этой бляшки. Также при чрезмерной секреции ТФР-β1 отмечается тенденция к увеличению роста бляшки. Антитела к ТФР усиливают распространенность атеросклероза, что делает бляшки нестабильными.
ФНО-α (фактор некроза опухолей)	Th-1 лимфоциты, миелоидные клетки	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Th-1 лимфоциты	Противоатерогенное: ингибирование пролиферации, дифференцировки Th-1 лимфоцитов, стимулирование действия Т-регуляторов. С помощью данного цитокина происходит стабилизация покрышки бляшки путем синтеза стромальных белков, в частности коллагена. Снижает чувствительность артерий к действию провоспалительных цитокинов.
IFN-γ (γ-интерферон)	Th-1 лимфоциты, натурульные киллеры	Макрофаги, гладко-мышечные клетки, натурульные киллеры, В-лимфоциты	Проагротогенное: стимулирование экспрессии молекул адгезии и макрофагального хемоатрактантного протеина. Противоатерогенное: ФНО-α ингибирует поглощение модифицированных ЛПНП макрофагами, в частности – инактивирует сквавенджер – рецепторы, необходимые для захвата ЛПНП, и подавляет их экспрессию на клетках.

1 β и ИЛ-17, по сравнению со здоровыми донорами [46].

Также было выявлено, что существует дисбаланс соотношения удельного веса цитокинов при ИБС – он представлен увеличением доли ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, ТФР- β 1, ТФР- β 2 и снижением процента ИЛ-2 и ИЛ-10. По мнению авторов, выраженное снижение доли ИЛ-2 и ИЛ-10 в «цитокиновом профиле» указывает на угнетение иммунорегуляторной и противовоспалительной активности [46].

Учитывая накопленный опыт в исследовании цитокинов как потенциальных предикторов прогноза развития сердечно-сосудистых событий в настоящее время, самым перспективным методом может являться определение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, которые, по нашему мнению, более емко отражают состояние системы цитокинов у той или иной группы пациентов. При использовании относительных показателей мы получаем, как минимум, два преимущества. Во-первых, это корректное сравнение результатов разных исследований, ведь референсные значения достаточно варьируются, а относительный показатель «выравнивает» эти различия. Во-вторых, обилие расчетов может вводить в некоторое заблуждение, а измененный относительный показатель даст более надежную информацию – существует какая-либо тенденция или нет. Например, высокие концентрации проатерогенных липопротеинов не способствуют развитию атеросклероза при индексе атероген-

ности менее 3, при низкой же концентрации этих липопротеинов, но при индексе атерогенности более 3, по данным литературы, могут развиваться фатальные атеросклеротические осложнения [47]. Также более надежным мы считаем определение какого-либо показателя или показателей в качестве предикторов на период не более 1-2 лет. Это самое опасное время после перенесенного ИМ или интервенционного вмешательства с точки зрения вероятности развития осложнений. Показатели будут доступны быстрой корректировке (ввиду короткого периода наблюдения) и удобны для статистической обработки получаемой информации. Приведем несколько примеров из литературных источников, которые, как нам кажется, могут и должны использоваться в диагностике и прогнозировании неблагоприятных коронарных событий (табл. 3) [2, 23, 48, 49].

Согласно представленным данным, мы можем наблюдать, что максимальная по времени прогностическая мощность цитокинов и относительных показателей, рассчитанных на их основе, составляет чуть более 1 года. Большинство прогностических шкал, не включающих в свои параметры цитокины, имеют предсказательную мощность примерно на такой же срок (шкала PURSUIT, CADILLAC, SYNTAX score и т.д.). Однако эти шкалы содержат результаты клинических и инструментальных исследований, которые далеко не всегда отражают реальную картину состояния здоровья того или иного пациента на данный момент и ближайшую перспективу (при-

Таблица 3 – Характер соотношений про- и противовоспалительных цитокинов, используемых при неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях

Название	Краткая информация	Литературный источник
Общий воспалительный ответ (ОВО) - hs-СРБ/ИЛ-10 \times 100%	ОВО при наблюдении у пациентов с ИМ без подъема ST (ИМБПСТ) в течение 30 дней был достоверно выше, чем у пациентов с ИМ с подъемом ST. Было обнаружено, что у пациентов с ИМБПСТ с повышенным уровнем ИЛ-10 риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был меньше	[2]
ИЛ-8/ИЛ-10	Данный коэффициент увеличен у пациентов с ИМ и ожирением как на 1-е, так и на 12-е сутки госпитализации	[48]
ИЛ-6/ИЛ-10	Соотношение было статистически выше у пациентов с ОИМ, чем у пациентов с НС, и отрицательно коррелировало с содержанием ЛПВП («антиатерогенным» липопротеином) в сыворотке крови. Обнаружена положительная линейная корреляция между двумя показателями	[23]
ИЛ18/ИЛ10	Независимый предиктор повторных эпизодов коронарных осложнений в течение 1 года у пациентов с ОКС (OR 1.91, 95% CI 1.37-2.65, p<0.001)	[49]

мерно до 12 месяцев). Это хорошо прослеживается на примере определения количества CD4+Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10, для оценки риска прогрессирования атеросклероза в краткосрочной перспективе (1-2 года) [50].

Пациенты, у которых возникали повторные сердечно-сосудистые события спустя 18-24 месяцев после исследования, в большинстве своем имели относительно неплохие стандартно изучаемые лабораторные (нормальная концентрация холестерина и его фракций, глюкозы и мочевины с креатинином) и инструментальные (коронарные артерии без значимых стенозов) показатели во время первого поступления в стационар. Пациенты не имели вредных привычек и ИМ в анамнезе. Однако изначальное количество Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10 в крови, оказалось менее 3,5%, что ниже референсных значений. С другой стороны, пациенты, у которых не возникало ухудшения состояния здоровья спустя 1,5-2 года, имели показатели при первом поступлении относительно хуже, чем у предыдущей группы: они курили, имели ИМ и АГ в анамнезе, степень стенозирования коронарных артерий была в пределах 40-60%. Однако концентрация Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10, оказалась более 3,5%, что выше, чем у предыдущей группы и, соответственно, выше референсных значений.

Таким образом, определение иммунологических показателей значительно облегчает диагностику нестабильности АСБ, помогает в краткосрочном прогнозировании повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должна в комплексе с другими методами диагностики применяться в стационаре.

Заключение

1. Цитокины оказывают плейотропное действие в атерогенезе.

2. Современные рутинные методы исследования (лабораторные, инструментальные), используемые в клинической практике, не позволяют прогнозировать особенности течения атеросклеротического поражения различных артерий более чем на 12 месяцев и обладают меньшей диагностической чувствительностью и специфичностью, по сравнению с определением концентрации тех или иных цитокинов. В связи с этим, необходимы комплексные исследования «цитокинового профиля» с последующим рас-

четом соотношений различных цитокинов, в том числе для корректного сравнения с данными других авторов.

3. Изучение динамики изменения цитокинов при дестабилизации атеросклеротической бляшки позволит расширить представления о патогенезе атеросклероза и определить дополнительные диагностические критерии повреждения артериальных сосудов с улучшением прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Беларусь – на шестом месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире [Электронный ресурс] // Thinktanks.by : [сайт белорус. исслед.]. – 2017. – Режим доступа: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smertnosti-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-mire.html>. – Дата доступа: 06.08.2018.
2. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14–20.
3. Libby, P. Inflammation in Atherosclerosis / P. Libby // Arteriosler Thromb. Vasc. Biol. – 2012 Sep. – Vol. 32, N 9. – P. 2045–2051.
4. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / М. В. Зыков [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2/3. – С. 219–226.
5. Grayston, J. T. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis / J. T. Grayston // J. Infect. Dis. – 2000 Jun. – Vol. 181, suppl. 3. – P. S402–S410.
6. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом / Е. А. Никитская [и др.] // Acta Nature. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 114–119.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] // Eur. Heart J. – 2012 Jul. – Vol. 33, N 13. – P. 1635–1701.
8. Авалиани, В. М. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза (обзор литературы) / В. М. Авалиани, В. А. Попов, С. И. Мартынов // Экология человека. – 2005. – № 4. – С. 24–30.
9. Талаева, Т. В. Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза / Т. В. Талаева, А. С. Гавриш, В. В. Братусь // Україн. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 49–69.
10. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST

- elevated acute coronary syndrome? / A. Bekler [et al.] // Anatol. J. Cardiol. – 2015 May. – Vol. 15, N 5. – P. 385–390.
11. Muller, J. E. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease / J. E. Muller, G. H. Tofler, P. H. Stone // Circulation. – 1989 Apr. – Vol. 79, N 4. – P. 733–743.
 12. Аймагамбетова, А. О. Атерогенез и воспаление / А. О. Аймагамбетова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24–39.
 13. Карагодин, В. П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе / В. П. Карагодин, Ю. В. Бобрышев, А. Н. Орехов // Патогенез. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 21–35.
 14. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications / D. Flego [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016 Nov. – Vol. 68, N 19. – P. 2107–2117.
 15. Инвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Н. Р. Тагиева [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 11. – С. 46–56.
 16. Тагиева, Н. Р. Неинвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Н. Р. Тагиева, Р. М. Шахнович, Т. Н. Веселова // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 80–88.
 17. McDermott, M. M. Ankle-brachial index screening to improve health outcomes: Where is the evidence? / M. M. McDermott // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 159, N 5. – P. 362–363.
 18. Мищенко, Т. С. Утолщение комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии как предиктор ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Т. С. Мищенко, Е. В. Песоцкая // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4374>. – Дата доступа: 05.08.2018.
 19. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors / D. Baldassarre [et al.] // Stroke. – 2000 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 2426–2430.
 20. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M. F. Eleid [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 802–808.
 21. Данилова, М. А. Роль цитокинов сыворотки крови в патогенезе каротидного атеросклероза / М. А. Данилова, Т. В. Байдина // Врач-аспирант. – 2011. – № 3.1. – С. 163–169.
 22. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И. М. Фуштей [и др.] // Внутрен. медицина. – 2007. – № 4. – С. 16–24.
 23. Biomarkers in Acute Coronary Syndrome / V. Loria [et al.] // Biomarker Insights. – 2008. – Vol. 3. – P. 453–468.
 24. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / P. S. Sever [et al.] // Eur. Heart. J. – 2012 Feb. – Vol. 33, N 4. – P. 486–494.
 25. Копица, Н. П. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после острого коронарного синдрома / Н. П. Копица, Е. И. Литвин // Вестн. Харьк. нац. ун-та им. В. Н. Каразина. Сер. Медицина. – 2010. – № 19. – С. 42–46.
 26. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е. Г. Пономарь [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 10–15.
 27. de Lemos, J. A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndrome / J. A. de Lemos, W. F. Peacock, P. A. McCullough // Rev. Cardiovasc. Med. – 2010. – Vol. 11, suppl. 2. – P. S24–S34.
 28. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies / E. Di Angelantonio [et al.] // Circulation. – 2009 Dec. – Vol. 120, N 22. – P. 2177–2187.
 29. The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors // J. Springer [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012 May. – Vol. 52, N 5. – P. 1122–1134.
 30. Beutler, B. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families / B. Beutler, C. van Huffel // Science. – 1994 Apr. – Vol. 264, N 5159. – P. 667–668.
 31. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // Physiol. Rev. – 2006 Apr. – Vol. 86, N 2. – P. 515–581.
 32. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
 33. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты / В. В. Кухарчук [и др.] // Кардиол. вестн. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 48–55.
 34. Fatkhullina, A. R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A. R. Fatkhullina, I. O. Peshkova, E. K. Koltsova // Biochemistry (Mosc). – 2016 Nov. – Vol. 81, N 11. – P. 1358–1370.
 35. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-ILA-HEART Study) / D. C. Crossman [et al.] // Trials. – 2008 Feb. – Vol. 9. – P. 8.
 36. Козлов, В. К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность : рук. для врачей / В. К. Козлов. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 148 с.
 37. Белюк, С. Н. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению / С. Н. Белюк, В. А. Снежицкий // Журн. ГрГМУ. – 2010. – № 4. – С. 32–35.
 38. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда / В. Н. Зорина [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 4. – С. 36–37.
 39. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / С. А. Бернс [и др.] // Мед. иммунология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 33–40.
 40. Couper, K. N. Blount IL-10: the master regulator of immunity to infection / K. N. Couper, D. G. Blount, E.

- M. Riley // J. Immunol. – 2008 May. – Vol. 180, N 9. – P. 5771–5777.
41. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig [et al.] // Heart. – 2008 Jun. – Vol. 94, N 6. – P. 724–729.
 42. Козлов, В. А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В. А. Козлов, М. И. Душкин, Е. И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 8–14.
 43. Taleb, S. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis / S. Taleb, A. Tedgui, Z. Mallat // Curr. Opin. Lipidol. – 2010 Oct. – Vol. 21, N 5. – P. 404–408.
 44. Трансформирующий фактор роста- β 1 при различном течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / К. В. Корженевская [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 521–528.
 45. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А. А. Луцкий [и др.] // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 10–22.
 46. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом / Е. П. Турмова [и др.] // Мед. иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–332.
 47. Маковеева, Е. А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни [Электронный ресурс] / Е. А. Маковеева // Universum: Медицина и фармакология : электрон. науч. журн. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/322>. – Дата доступа: 06.09.2018.
 48. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный прогноз инфаркта / О. В. Груздева [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 211–220.
 49. Interleukin-18:Interleukin-10 ratio and in-hospital events in patients with acute coronary syndrome / G. K. Chalikias [et al.] // Atherosclerosis. – 2005 sep. – Vol. 182, N 1. – P. 135–143.
 50. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию интерлейкин-10-продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови : пат. 2575791 Рос. Федерация : МПК G01N33/50 / Т. И. Арефьева, Т. В. Балахонова, Т. Л. Красникова, Е. А. Ноева, А. В. Потехина, С. И. Проваторов, Е. А. Пылаева, Н. Ю. Рулева ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. – № 2014141098/15 ; заявл. 13.10.14 ; опубл. 20.02.16.

Поступила 08.02.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Belarus ranks sixth in mortality from cardiovascular diseases in the world [Elektronnyi resurs]. Thinktanks.by: [sait belorus. issled.]. 2017. Rezhim dostupa: <https://thinktanks. by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smertnosti-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-mire. html>. Data dostupa: 06.08.2018. (In Russ.)
2. Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhaylova ZD. The role of markers of necrosis and inflammation in predicting acute forms of coronary heart disease. Klin Mmeditsina. 2013;91(11):14-20. (In Russ.)
3. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
4. Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Veremeev AV, Barbarash LS. Clinical and prognostic significance of interleukin-12 in patients with myocardial infarction. Med Immunologija. 2011;13(2-3):219-26. (In Russ.)
5. Grayston JT. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. J Infect Dis. 2000 Jun;181 Suppl 3:S402-10. doi: 10.1086/315596
6. Nikitskaya EA, Grivel' Zh-Sh, Maryukhnich EV, Lebedeva AM, Ivanova OI, Savvina PP, i dr. Cytomegalovirus in plasma of patients with acute coronary syndrome. Acta Naturae. 2016;8(2):114-9. (In Russ.)
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
8. Avaliani VM, Popov VA, Martynov SI. New views on the mechanism of atherosclerosis development (literature review). Ekologija Cheloveka. 2005;(4):24-30. (In Russ.)
9. Talaeva TV, Gavrilov AS, Bratus' VV. Significance and mechanisms of inflammation as an independent factor of atherogenesis. Ukrainskij Kardiologicheskiy Zhurnal. 2014;12(4):49-69. (In Russ.)
10. Bekler A, Gazi E, Yilmaz M, Temiz A, Altun B, Barutcu A, et al. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome? Anatol J Cardiol. 2015 May;15(5):385-90. doi: 10.5152/akd.2014.5434
11. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989 Apr;79(4):733-43.
12. Aymagambetova AO. Atherogenesis and inflammation. Nauka Zdravookhranenie. 2016;(1):24-39. (In Russ.)
13. Karagodin VP, Bobryshev YuV, Orehov AN. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines - role in atherogenesis. Patogeneza. 2014;12(1):21-35. (In Russ.)
14. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov;68(19):2107-2117. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036
15. Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM, Ruda MYa. Invasive methods for detection of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries. Kardiologija. 2014;54(11):46-56. (In Russ.)
16. Tagieva NR, Shakhnovich RM, Veselova TN. Noninvasive methods for detection of unstable atherosclerotic plaques in

- coronary arteries. *Kardiologija*. 2015;55(5):80-8. (In Russ.)
17. McDermott MM. Ankle-brachial index screening to improve health outcomes: Where is the evidence? *Ann Intern Med*. 2013;159(5):362-3. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00012
 18. Mishchenko TS, Pesotskaya EV. Thickening of the intima-media complex of the internal carotid artery as a predictor of ischemic stroke [Elektronnyi resurs]. Novosti Meditsiny Farmatsii. 2008;(2). Rezhim dostupa: HTTP://WWW.MIF-UA.COM/ARCHIVE/ARTICLE/4374. Data dostupa: 05.08.2018. (In Russ.)
 19. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2426-30.
 20. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Aug;23(8):802-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.06.003
 21. Danilova MA, Baydina TV. The role of serum cytokines in the pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Vrach-aspirant*. 2011;(3.1):163-9. (In Russ.)
 22. Fushtey IM, Podsevakhina SL, Tkachenko OV, Palamarchuk AI. Immunological aspects of endothelial dysfunction development in patients with coronary heart disease and determination of the role of risk factors in their formation. *Vnutren Meditsina*. 2007;(4):16-24. (In Russ.)
 23. Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Biomarker Insights*. 2008;3:453-68.
 24. Sever PS, Poulter NR, Chang CL, Hingorani A, Thom SA, Hughes AD, et al. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):486-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr262
 25. Kopitsa NP, Litvin EI. Interleukin-10 and C-reactive protein as predictive markers of recurrent vascular events after acute coronary syndrome. *Vestn Khar'k Nats Un-ta im VN Karazina Ser Meditsina*. 2010;(19):42-6. (In Russ.)
 26. Ponomar' EG, Syrkin AL, Gusev DE, Andreev DA. Markers of inflammation and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease. *Kardiologija Serdechno-sosudistaia Khirurgija*. 2011;(6):10-5. (In Russ.)
 27. de Lemos JA, Peacock WF, McCullough PA. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2010;11 Suppl 2:S24-34.
 28. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009 Dec;120(22):2177-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866
 29. Springer J, Azer J, Hua R, Robbins C, Adamczyk A, McBoyle S, et al. The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 May;52(5):1122-34. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.018
 30. Beutler B, van Huffel C. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families / B. Beutler, C. van Huffel. *Science*. 1994 Apr;264(5159):667-8.
 31. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):515-81. doi: 10.1152/physrev.00024.2005
 32. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny Vospalenie*. 2004;3(2):16-22. (In Russ.)
 33. Kukharchuk VV, Zykov KA, Masenko VP, Nuraliev EYu, Shakhnovich RM, Yarovaya EB. Dynamics of inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina. Biochemical and immunological aspects. *Kardiol Vestn*. 2007;2(2):48-5. (In Russ.)
 34. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016 Nov;81(11):1358-1370. doi: 10.1134/S0006297916110134
 35. Crossman DC, Morton AC, Gunn JP, Greenwood JP, Hall AS, Fox KA, et al. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-ILA-HEART Study). *Trials*. 2008 Feb;9:8. doi: 10.1186/1745-6215-9-8
 36. Kozlov VK. Cytokine therapy: pathogenetic direction in infectious diseases and clinical effectiveness: ruk dla vrachei. Saint-Petersburg, RF: Al'ter Ego; 2010. 148 p. (In Russ.)
 37. Belyuk SN, Snezhitskiy VA. The role of immune activation and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure and treatment approaches. *Zhurn GrGMU*. 2010;(4):32-5. (In Russ.)
 38. Zorin NA, Podkhomutnikov VM, Yankin MYu, Zorina VN, Arkhipova SV, Ryabicheva TG. Acute phase reactants of inflammation and interleukin-8 in myocardial infarction. *Klin Lab Diagnostika*. 2009;(4):36-7. (In Russ.)
 39. Berns SA, Kiprina ES, Shmidt EA, Veremeev AV, Barbarash OL. Dynamics of changes in cytokine levels at the hospital stage in patients with different clinical variants of acute coronary syndrome. *Med Immunologija*. 2016;18(1):33-40. (In Russ.)
 40. Couper KN, Blount DG, Riley EM. Blount IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. 2008 May;180(9):5771-7.
 41. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008 Jun;94(6):724-9. Epub 2007 Aug 9. doi: 10.1136/heart.2007.119271
 42. Kozlov VA, Dushkin MI, Vereshchagin EI. Vaccines against atherosclerosis: state of the problem and prospects for its development. *Tsitokiny Vospalenie*. 2008;7(1):9-14. (In Russ.)
 43. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Oct;21(5):404-8. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833dc7f9
 44. Korzhenevskaya KV, Gavrisheva NA, Panov AV, Ses' TP, Alugishvili MZ, Kozlov VV. Transforming growth factor- β 1 in different course of coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Med Immunologija*. 2010;12(6):521-8. (In Russ.)

45. Lutskiy AA, Zhirkov AA, Lobzin DYu, Rao M, Alekseeva LA, Meyrer M, i dr. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. Zhurn Infektologii. 2015;7(4):10-22. (In Russ.)
46. Turmova EP, Markelova EV, Silaev AA, Luk'yanov PA, Chikalovets IV. Features of cytokine status in patients with atherosclerosis. Med Immunologija. 2014;16(4):323-32. (In Russ.)
47. Makoveeva EA. The atherogenic index as an integral indicator of the destruction of the target organ (the heart) and hypertension [Elektronnyi resurs]. Universum: Meditsina i farmakologija: elektron nauch zhurn. 2013;(1). Rezhim dostupa: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/322>. Data dostupa: 06.09.2018. (In Russ.)
48. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Matveeva VG, Dyleva YuA, Palicheva EI, Karetnikova VN, i dr. Cytokine profile in visceral obesity and unfavorable prognosis of heart attack. Med Immunologija. 2015;17(3):211-20. (In Russ.)
49. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentes IK, et al. Interleukin-18:Interleukin-10 ratio and in-hospital events in patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2005 Sep;182(1):135-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.002
50. Arefyeva TI, Balakhonova TV, Krasnikova TL, Noeva EA, Potekhina AV, Provatorov SI, Pylaeva EA, Ruleva NYu; FGBU RKNPK MZ RF, zaiavitel' i patentoobladatel'. A method for diagnosing predisposition to atherosclerosis progression in patients with chronic coronary heart disease by the content of interleukin-10-producing t-lymphocytes in peripheral blood: pat. 2575791 Ros Federatsii: MPK G01N33/50. № 2014141098/15; zaiavl 13.10.14; opubl 20.02.16. (In Russ.)

Submitted 08.02.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Прудников А.Р. – м.м.н., аспирант кафедры внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Шупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, проректор по лечебно-фармацевтической работе и последипломному обучению, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Prudnikov A.R. – Master of Medical Sciences, postgraduate of the Chair of Internal Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shchupakova A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine, pro-rector for treatment-and-pharmaceutical work and post-diploma education, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Прудников Александр Русланович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Alexander R. Prudnikov.