УДК 616.127-005.8-002-056.25:612.017.1-055.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и висцеральным ожирением

Е.Г. Учасова, Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, А.А. Кузьмина

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель: оценить взаимосвязь ключевых факторов воспаления и осложнений инфаркта миокарда в различные периоды заболевания у пациентов с висцеральным типом ожирения. **Материалы и методы.** Обследованы мужчины с диагнозом «инфаркт миокарда»: 64 с висцеральным ожирением (первая группа) и 30 – без него (вторая группа). На первые и 12-е сутки госпитализации в сыворотке крови пациентов определялись концентрации интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 10 и 12, фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и С-реактивного белка (СРБ). Контролем «нормы» послужили 30 здоровых мужчин сопоставимого возраста. **Результаты.** Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении характеризовался увеличением концентрации провоспалительных ИЛ и снижением концентрации ИЛ-10. Увеличение концентрации составило: 1,3 раза для ИЛ-1 и ФНО α , 2 раза для ИЛ-12, 6 раз для ИЛ-6 и 24 раза для ИЛ-8 и СРБ. С ожирением было ассоциировано увеличение уровней ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови. **Заключение.** Развитие неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений через год после перенесенного инфаркта миокарда характерно для больных с висцеральным ожирением и сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и дефицитом ИЛ-10.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, цитокиновый профиль, висцеральное ожирение, адипокины

Поступила в редакцию 09.06.2020 г. Принята к печати 23.07.2020 г.

Для цитирования: Учасова Е.Г., Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Кузьмина А.А. Ключевые факторы воспаления и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и висцеральным ожирением. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Для корреспонденции: Белик Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), ORCID: 0000-0003-3996-3325; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Key factors of inflammation and long-term prognosis in patients with myocardial infarction and visceral obesity

E.G. Uchasova, E.V. Belik, O.V. Gruzdeva, Y.A. Dileva, A.A. Kuzmina

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Objective: To assess the relation between key factors of inflammation and myocardial infarction complications in different stages of the diseases in patients with visceral obesity. **Methods:** Men with the diagnosed myocardial infarction were examined: 64 of them with visceral obesity (the first group) and 30 of them without visceral obesity (the second group). On the 1st and 12th day of hospitalization, the serum concentrations of interleukins (IL) 1 β , 6, 8, 10 and 12, tumor necrosis factor α (TNF α) and C-reactive protein (CRP) were determined. The control group included 30 healthy men. **Results:** The cytokine profile in visceral obesity was characterized by the increase in concentration of proinflammatory ILs and the decrease in concentration of IL-10. The concentration increase was: 1.3 times for IL-1 and TNF α , 2 times for IL-12, 6 times for IL-6 and 24 times for IL-8 and CRP. The increase in IL-6 and CRP levels in blood serum was associated with the obesity. **Conclusions:** The development of adverse cardiovascular complications a year later after the previous myocardial infarction is typical for patients with visceral obesity and is followed by the activation of proinflammatory cytokines and deficiency of IL-10.

Keywords: myocardial infarction, inflammation, cytokine profile, visceral obesity, adipokines

Received: 9 June 2020; Accepted: 23 July 2020

For citation: Uchasova EG, Belik EV, Gruzdeva OV, Dileva YA, Kuzmina AA. Key factors of inflammation and long-term prognosis in patients with myocardial infarction and visceral obesity. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-77-82

Corresponding author: Ekaterina V. Belik, MD, junior researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3996-3325; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Цитокины играют немаловажную роль в регуляции неспецифических воспалительных реакций, сопровождающих большинство патологических процессов в человеческом организме. Отрегулированное взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяет развитие воспаления, поскольку нарушение этого баланса способно привести к хронизации воспалительного процесса, который

считается одним из ключевых факторов патогенеза атеросклероза, играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, тромбообразовании в коронарных артериях, а также развитии инфаркта миокарда [1]. Известно, что хронический воспалительный процесс в жировой ткани ведет к развитию ожирения, которое служит независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор

остающихся ведущей причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран. Известно, что цитокины продуцируются клетками иммунной системы и адипоцитами, причем у здоровых людей жировая ткань синтезирует преимущественно противовоспалительные цитокины, в то время как при патологии преобладает выработка провоспалительных цитокинов [2]. При планировании настоящего исследования была выдвинута гипотеза о том, что у пациентов с инфарктом миокарда ожирение способно приводить к неконтролируемому увеличению секреции провоспалительных цитокинов и неблагоприятному течению патологического процесса.

Цель исследования: оценить взаимосвязь ключевых факторов воспаления и осложнений инфаркта миокарда в различные периоды заболевания у пациентов с висцеральным типом ожирения.

Материал и методы

Обследованы 94 пациента мужского пола с диагнозом «инфаркт миокарда», верифицированным согласно критериям Российского кардиологического общества. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ и соответствует положениям Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В работу не включались лица моложе 50 и старше 80 лет, с сахарным диабетом 2-го типа и выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.) в анамнезе. Средний возраст пациентов – 58,7 года. Всем участникам исследования выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-зависимой артерии.

По результатам компьютерной томографии все обследованные были условно разделены на две сходные по возрасту группы: первая – 64 мужчины с висцеральным ожирением, вторая – 30 мужчин без висцерального ожирения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по факторам риска ишемических болезней сердца и анамнестическим характеристикам. Контрольную (третью) группу сформировали 30 мужчин без заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирения: средний возраст 58,4 года.

Схема обследования: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр и регистрация электрокардиограммы. Для количественной оценки жировой ткани в абдоминальной области выполнялась мультиспиральная компьютерная томография на томографе Lightspeed-VCT 64 (General Electric, США). Определяли площадь висцеральной жировой ткани, подкожной жировой ткани и коэффициент их соотношения. Для диагностики висцерального ожирения использовались два

критерия: площадь висцеральной жировой ткани более 130 см² и коэффициент «висцеральная/подкожная» жировая ткань – 0,4 и более.

У пациентов первой и второй групп на первые и 12-е сутки после развития инфаркта миокарда в сыворотке крови определили содержание цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 10, 12 и фактора некроза опухоли- α (ФНО α). Использовали иммуноферментный анализ с тест-системами фирмы eBioscience (США). Уровень С-реактивного белка (СРБ) вычисляли с помощью автоматического биохимического анализатора Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на базе пакетов прикладных программ Statistica 6.1 и SPSS 17.0, оценка характера распределения в совокупности по выборочным данным осуществлялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в формате медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей: Me (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения независимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия частот в двух независимых выборках определяли при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке висцерального ожирения с определением отношения шансов и 95 % доверительного интервала (ДИ) выполняли пошаговым логистическим регрессионным анализом с построением характеристической кривой. Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Среди лиц с висцеральным ожирением чаще встречалась отягощенная наследственность по сахарному диабету 2-го типа и ишемическим болезням сердца, а также инфаркт миокарда в анамнезе. В обеих группах преобладал Q-образующий инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. Группы значимо не различались по частоте осложнений госпитального периода и частоте многососудистых поражений коронарного русла, однако в первой группе коронарный атеросклероз был выражен сильнее, и мультисосудистые поражения регистрировались чаще (табл. 1). Фракция выброса левого желудочка также была сопоставима: 51 % (34–58 %) и 54 % (43–57 %) в первой и второй группе, соответственно. На протяжении всего периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) пациенты обеих групп с одинаковой частотой получали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин, клопидогрел и статины (табл. 2).

На госпитальном этапе у всех обследованных с инфарктом миокарда в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов и острофазного СРБ,

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

Характеристика ^a		1-я группа (n=64)		2-я группа (n=30)		p ^б
		абс.	%	абс.	%	
Факторы риска ИБС	АГ в анамнезе	64	100,0	25	83,3	0,05
	курение в анамнезе	36	56,6	16	53,3	0,46
	наследственность по ИБС	42	65,6	10	33,3	0,04
	наследственность по СД2	14	21,8	3	10,0	0,04
Анамнез	стенокардия до ИМ	34	53,1	20	66,6	0,65
	ИМ в анамнезе	12	18,8	5	16,6	0,04
	ХСН	6	9,3	3	10,0	0,75
	ОНМК в анамнезе	–	–	1	3,3	–
ИМ	Q-образующий	51	79,6	24	80,0	0,59
	Q-необразующий	13	20,4	6	20,0	0,67
	задней стенки ЛЖ	42	65,6	16	53,3	0,62
	задней стенки ЛЖ с захватом ПЖ	7	10,9	4	13,3	0,68
	передней стенки ЛЖ	12	18,8	8	26,6	0,54
	циркулярный	3	4,7	2	6,6	0,73
Госпитальные осложнения ИМ	ОСН I ст.	44	67,8	20	66,6	0,67
	ОСН II ст.	13	20,3	7	23,3	0,55
	ОСН III ст.	6	9,3	3	10,0	0,69
	ОСН IV ст.	1	6,4	–	–	–
	нарушения ритма	17	26,6	8	36,6	0,85
	ранняя постинфарктная стенокардия	12	18,7	6	20,0	0,74
	рецидив ИМ	3	4,6	1	3,3	0,89
Пораже-но КА	одна	10	15,6	6	20,0	0,79
	две	6	9,4	10	33,3	0,03
	три и более	48	75,0	14	46,6	0,04

^a АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемические болезни сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность (стадирование по Т. Killip), ПЖ – правый желудочек, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

^б Уровень значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Особенности медикаментозного лечения пациентов с инфарктом миокарда

Лекарственные средства	1-я группа (n=64)		2-я группа (n=30)		p ^б
	абс.	%	абс.	%	
Тромболитики	5	7,8	3	10,0	0,76
β-адреноблокаторы	63	98,4	30	100,0	0,82
иАПФ ^a	58	90,6	26	86,7	0,68
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	53	82,8	24	82,8	0,98
Диуретики	22	34,3	11	36,6	0,83
Нитраты	9	14,0	4	13,3	0,77
Аспирин	64	100,0	29	96,6	0,92
Гепарин	64	100,0	30	100,0	0,98
Клопидогрель	57	89,0	27	90,0	0,83
Статины	64	100,0	30	100,0	0,98

^a Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

^б Уровень значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни.

и пониженное – противовоспалительного ИЛ-10, причем при наличии висцерального ожирения эти изменения были более выражены. В ответ на воспалительные стимулы синтезировались цитокины «первой линии» – ФНОα и ИЛ-1β, однако их секреция может быть обусловлена не только ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда, но и макрофагами жировой ткани и адипоцитами. Так, статистически значимое повышение уровней ФНОα и ИЛ-1β наблюдалось только в группе лиц с висцеральным ожирением. При этом концентрация названных цитокинов при ожирении на первые сутки была значимо выше, чем без него (в 1,2 и 1,6 раза, соответственно). На 12-е сутки концентрация ФНОα повышалась в 1,4 раза по отношению к первому дню, а уровень ИЛ-1β значимо не менялся. У пациентов без висцерального ожирения существенной разницы в содержании цитокинов по сравнению с контрольной группой на протяжении всего госпитального периода не наблюдалось (табл. 3).

Концентрация ИЛ-12 в первые сутки была выше нормы, как в первой так и во второй группе (в 2,1 раза и в 1,6 раза, соответственно), при этом при висцеральном ожирении концентрация ИЛ-12 превышала значения во второй группе в 1,3 раза. На 12-е сутки регистрировалось снижение уровня этого цитокина у всех пациентов, но у представителей первой группы он контрольных значений так и не достигал. Более наглядные изменения демонстрировал

ИЛ-6: у лиц с висцеральным ожирением на первые сутки его уровень был повышен относительно контроля и показателей второй группы (в 6,9 и 1,4 раза, соответственно). Несмотря на его снижение на 12-е сутки в группах пациентов с инфарктом миокарда показатели здоровых не были достигнуты, причем при висцеральном ожирении уровень ИЛ-6 был в 1,6 раза выше, чем во второй группе (табл. 3).

Провоспалительные цитокины (ФНОα и ИЛ 1β, 6 и 12) стимулируют продукцию макрофагами и нейтрофилами ИЛ-8 – ключевого провоспалительного хемокина, а также СРБ – белка острой фазы, регулирующего иммунные реакции. Вероятно, амплификационный эффект данных цитокинов привел к более интенсивным изменениям уровней ИЛ-8 и СРБ по сравнению с другими провоспалительными факторами. У пациентов с висцеральным ожирением концентрация ИЛ-8 увеличивалась и на первые, и на 12-е сутки (в 24,2 и 20,1 раза, соответственно) по сравнению со здоровыми лицами, и была значимо выше, чем во второй группе. В первой

Таблица 3

Маркеры воспаления у больных инфарктом миокарда в динамике госпитального периода

Маркер	Контроль (n=30)		1-я группа (n=64)				2-я группа (n=30)			
			1-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		12-е сутки	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
ФНОα, пг/мл	1,2	0,9–1,4	1,4	1,0–1,7 ^a	1,9	1,4–2,0 ^{a, б}	1,2	0,7–1,6 ^в	1,0	0,8–2,1 ^в
ИЛ-1β, пг/мл	2,2	2,1–4,3	5,2	2,6–6,2 ^a	4,9	2,7–6,6 ^a	3,3	2,0–4,4 ^в	2,4	1,1–5,4 ^{б, в}
ИЛ-6, пг/мл	2,5	2,1–3,3	17,5	11,7–25,1 ^a	9,5	3,2–14,3 ^{a, б}	12,0	6,9–18,7 ^{a, в}	6,1	2,5–14,1 ^{a, в}
ИЛ-8, пг/мл	2,4	2,1–4,1	58,0	29,9–69,5 ^a	48,3	40,4–64,4 ^{a, б}	45,5	27,4–54,7 ^{a, в}	43,6	35,3–52,2 ^{a, в}
ИЛ-12, пг/мл	60,4	47,2–88,6	128,7	66,4–182,0 ^a	98,4	86,7–261,2 ^{a, б}	100,1	48,0–151,7 ^{a, в}	55,3	44,0–101,3 ^{б, в}
СРБ, мг/л	1,0	0,8–1,5	23,2	12,1–54,1 ^a	11,3	5,0–21,6 ^{a, б}	20,2	12,8–35,0 ^{a, в}	7,7	4,7–15,0 ^{a-в}
ИЛ-10, пг/мл	8,9	7,4–10,2	1,9	0,7–2,5 ^a	3,8	1,1–4,5 ^{a, б}	5,6	3,2–6,2 ^{a, в}	7,8	6,8–9,7 ^{a, в}

^a Разница с контролем статистически значима.^б Разница с первыми сутками наблюдения в пределах группы статистически значима.^в Разница с 1-й группой на том же сроке наблюдения статистически значима.

группе на первые сутки после сосудистой катастрофы наблюдалось резкое повышение уровня СРБ: в 23,2 раза выше контрольных показателей. Хотя к 12-м суткам наблюдения его уровень в этой группе снижался в два раза, контрольные значения так и не были достигнуты. В сыворотке крови у пациентов без висцерального ожирения на 12-е сутки концентрация СРБ была 7,7 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

У мужчин с висцеральным ожирением на первые сутки после развития инфаркта миокарда наблюдался выраженный дефицит ИЛ-10: его концентрация была ниже нормы на 78 %, в то время как у пациентов без висцерального ожирения снижение составило 37 %. На 12-е сутки наблюдения уровень данного цитокина в сыворотке крови пациентов первой и второй групп увеличился в 2 и 1,4 раза, соответственно, но тем не менее в первой группе он оставался в два раза ниже (табл. 3). Коэффициент ИЛ-8/ИЛ-10 на первые и 12-е сутки наблюдения при наличии ожирения равнялся 30,5 и 12,7, что было в несколько раз больше, чем во второй группе (8,1 и 5,6, соответственно) и отражало нарушение баланса про- и противовоспалительных медиаторов. Путем логистической регрессии выяснено, что наиболее тесной связью с висцеральным ожирением характеризовались уровни ИЛ-6 (отношение шансов – 1,9, 95 % ДИ: 1,6–2,8) и СРБ (отношение шансов – 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,8).

Неблагоприятные исходы в течение года после инфаркта миокарда чаще регистрировались в первой группе: две смерти от сердечно-сосудистых событий, шесть повторных инфарктов миокарда и 19 госпитализаций (29,6 %), связанных с сердечной недостаточностью. Во второй группе отмечены только две повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности (6,6 %), летальных исходов и повторных инфарктов миокарда не было. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по данным логистического регрессионного анализа, обладали уровни

ИЛ-6 (отношение шансов – 1,9, 95 % ДИ: 1,5–2,1), ИЛ-12 (отношение шансов – 1,3, 95 % ДИ: 1,1–1,2) и ИЛ-10 (отношение шансов – 0,8, 95 % ДИ: 0,5–0,9). То есть при повышении уровней ИЛ-6 и ИЛ-12 в сыворотке крови риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал в 1,9 и 1,3 раза, соответственно, а при понижении концентрации ИЛ-10 – увеличивался на 20 %.

Обсуждение полученных данных

Для лиц с избыточным весом характерно системное хроническое воспаление жировой ткани низкой степени выраженности, называемое «метаболическим». Гипертрофированные адипоциты, как и резидентные лимфоциты и макрофаги жировой ткани, синтезируют провоспалительные цитокины [3]. На материале настоящего исследования показано, что висцеральное ожирение при инфаркте миокарда ассоциировано с высокими уровнями провоспалительных маркеров (ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и острофазного СРБ, источником которых могут быть макрофаги, расположенные вокруг гипертрофированных клеток жировой ткани (при этом степень инфильтрации висцерального жира выше, чем подкожного) [4]. Наряду с количественным увеличением резидентные макрофаги жировой ткани при ожирении претерпевают ряд фенотипических изменений. В норме здесь преобладает противовоспалительная популяция фагоцитов M2, тогда как при ожирении в белом жире обнаруживаются преимущественно воспалительные макрофаги M1 (до 40 %). Активированные фагоциты M1 считаются основными источниками провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8) и рассматриваются как эффекторы-координаторы воспалительного процесса [4]. Таким образом, можно предположить, что поляризация макрофагов из M2 в M1, наблюдаемая при висцеральной форме ожирения, создает условия для усугубления воспалительных реакций и снижения противовоспалительной резистентности организма.

Еще одним важным моментом, способствующим увеличению провоспалительного потенциала при ожирении, считается усиление экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 и 4 на мембране различных клеток, как иммунных, так и неиммунных, в том числе и адипоцитов висцеральной клетчатки [5]. Лигандами для этих рецепторов могут служить не только патогены, но и белки теплового шока из поврежденных кардиомиоцитов, фрагменты внеклеточного матрикса (гиалуронан, бигликан, фрагменты гепарансульфата), насыщенные жирные кислоты экзогенного и эндогенного происхождения [6].

Ранее нами было продемонстрировано значительное увеличение концентрации в крови свободных жирных кислот при инфаркте миокарда [7]. Это также может способствовать усиленному синтезу медиаторов воспаления посредством активации Toll-подобных рецепторов на иммунных и неиммунных резидентных клетках. Сообщалось и о важной роли роли Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей в развитии воспалительной реакции, обусловленной ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда [8].

В настоящей работе продемонстрировано, что инфаркт миокарда инициирует острофазный асептический воспалительный ответ, который способен в тяжелых случаях инициировать системное воспаление. Так, у пациентов с инфарктом миокарда наблюдалось значительное повышение уровня СРБ, наиболее выраженное при висцеральном ожирении. При возникновении инфаркта у лиц с ожирением в процесс острого воспалительного ответа определен вклад «вносит» и жировая ткань, которая сама по себе находится в состоянии хронического воспаления и обладает существенным провоспалительным потенциалом.

Исходя из результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что ФНО α и ИЛ-1 β демонстрировала незначительный подъем концентрации в сыворотке крови. ФНО α – мощный провоспалительный цитокин, который вырабатывается преимущественно миелоидными клетками и посредством активации сигнальных путей, участвующих в синтезе других цитокинов (таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6). При ожирении наблюдается увеличение концентрации ФНО α как в плазме крови, так и в жировой ткани. Влияние этого цитокина на иммунный ответ опосредовано в большей степени регуляцией синтеза ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а не результатом его прямого действия на организм [9].

Установлено, что продукция ИЛ-1 β *in vitro* адипоцитами от пациентов с ожирением в два раза выше, чем жировыми клетками людей с нормальным весом. Нейтрализация ИЛ-1 β и ФНО α в среде культивирования приводила к значительному уменьшению продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 адипоцитами [9]. Клинические исследования также подтвердили данные этого эксперимента, демонстрирующие, что эндогенное высвобождение ИЛ-1 β и ФНО α из жировой ткани осуществляет позитивную регуляцию синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 [10, 11].

Согласно полученным нами данным, концентрация ИЛ-6 у лиц с висцеральным ожирением увеличивалась почти в семь раз, кроме того, обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и висцеральным ожирением при инфаркте миокарда, что можно объяснить синтезом этого цитокина не только иммунокомпетентными клетками, но и адипоцитами. Ряд авторов предлагает считать ИЛ-6 адипокином, поскольку именно жировая ткань является источником одной трети циркулирующего в крови ИЛ-6. Его используют в качестве маркера висцерального ожирения, так как высвобождение ИЛ-6 из висцеральной жировой ткани значительно выше, чем из подкожной [12].

Наиболее выраженные изменения продемонстрировал ИЛ-8, концентрация которого при инфаркте миокарда на фоне висцерального ожирения увеличивалась почти 24 раза. Известно, что за синтез данного цитокина отвечают моноциты, лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты и эпителиальные клетки. Его уровень в крови коррелирует с массой тела и уровнем ФНО α . Источником ИЛ-8 в жировой ткани могут быть адипоциты и резидентные макрофаги, причем интенсивность его синтеза, как и синтеза ИЛ-6, в висцеральном жире выше, чем в подкожном [13].

В отличие от описанных выше цитокинов ИЛ-12 не вырабатывается в жировой ткани. Считается, что увеличение его содержания в организме может быть связано с воспалением непосредственно в зоне повреждения миокарда. Клинические исследования демонстрируют возможность использования уровня ИЛ-12 в крови в качестве предиктора любого неблагоприятного события после перенесенного инфаркта миокарда в течение года [14], что согласуется с полученными нами данными: у пациентов с висцеральным ожирением уровень ИЛ-12 также был тесно связан с развитием в отдаленном постинфарктном периоде кардиоваскулярных событий.

Повышенная интенсивность воспалительных реакций у пациентов с висцеральным ожирением при инфаркте миокарда обусловлена, по-видимому, ярко выраженным дефицитом противовоспалительного ИЛ-10. Зарегистрированы сниженные уровни этого цитокина в периферической крови пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Основные эффекты ИЛ-10 направлены на замедление воспалительных реакций: угнетение продукции ИЛ 1 α , 1 β , 6, 8, 12 и ФНО α активированными моноцитами, ускорение репарации миокарда, ингибирование фиброза и усиление ревазуляризации [12]. Результаты проведенного исследования показали, что снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови ассоциировано с очевидным неблагоприятным эффектом, наиболее выраженным при висцеральном ожирении: дефицит ИЛ-10 сопровождался дисбалансом про- и противовоспалительных влияний. В частности, коэффициент ИЛ-8/ИЛ-10 у больных с висцеральным ожирением был почти в четыре раза

выше, чем у больных без него. Несмотря на клиническое улучшение в постинфарктном периоде при наличии висцерального ожирения регистрировались новые случаи кардиоваскулярных событий, тесно связанные с дефицитом ИЛ-10.

Заключение

Цитокиновый профиль у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с висцеральным ожирением характеризуется дисбалансом со сдвигом в сторону увеличения содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: в 1,3 раза для ИЛ-1 и ФНО α , в 2 раза для ИЛ-12, в 6 раз для ИЛ-6 и в 24 раза для ИЛ-8 и СРБ. Наличие ожирения ассоциировано с выраженным повышением сывороточных уровней ИЛ-6 и СРБ. Динамика изменения концентрации ИЛ-6, наряду с ИЛ-12 и ИЛ-10, имеет существенное значение для развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений после перенесенного инфаркта миокарда.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования – ОВГ, ЕГУ, ЕВБ, ЮАД.

Сбор и обработка материала – ЕВБ, ЮАД, ЕГУ, ААК.

Статистическая обработка – ЕВБ, ЮАД.

Написание текста – ОВГ, ЕГУ, ЕВБ, ЮАД.

Литература / References

1. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104–12.
2. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
3. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172–7.
4. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2282–9.
5. Ahmad R, Al-Mass A, Atizado V, Al-Hubail A, Al-Ghimlas F, Al-Arouj M, et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: Its significance for obesity-induced inflammation. *J Inflamm*. 2012;9:48. doi: 10.1186/1476-9255-9-48
6. Lee JY, Zhao L, Youn HS, Weatherill AR, Tapping R, Feng L, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem*. 2004;279(17):16971–9.
7. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И., Дылева Ю.А., Кашталап В.В., Поликутина О.М., Акбашева О.Е. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза. *Атеросклероз*. 2011;1:19–25. [Gruzdeva OV, Barbarash OL, Palicheva EI, Dyleva YA, Kashtalap VV, Polikutina OM, Akbasheva OE. The role of free fatty acids in the development of clinical complications of atherosclerosis. *Ateroskleroz*. 2011;1:19–25 (In Russ).]
8. Satoh M, Shimoda Y, Akatsu T, Ishikawa Y, Minami Y, Nakamura M. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(8):810–5.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808.
10. Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med*. 2011;17(7–8):840–5.
11. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Involvement of multiple signaling pathways in the post bariatric induction of IL-6 and IL-8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(9):1315–24.
12. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: Cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;139239. doi: 10.1155/2013/139239
13. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN, Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:8–13.
14. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297–329.