

УДК 616.12-07

**ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА****Бондарь Станислав Станиславович**заведующий лабораторией молекулярной биофизики и протеомики  
Тульский государственный университет, Тула**Логаткина Анна Владимировна**

аспирант

Тульский государственный университет, Тула

**Аржников Владимир Владимирович**

аспирант

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

**Терехов Игорь Владимирович**

канд. мед. наук

Тульский государственный университет, Тула

*author@apriori-journal.ru*

**Аннотация.** В исследовании обсуждается состояние иммунонейроэндокринных взаимоотношений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом у пациентов со стабильным и нестабильным течением ИБС в сравнении с пациентами, имеющими проявления субклинического воспалительного процесса, перенесшими инфекционно-воспалительный процесс, проведено сопоставление уровня серотонина, тимозина-1 $\alpha$ , вазоактивного интестинального пептида, окиси азота, кортизола, трийодтиронина, интерлейкина-18, а так же проинтерлейкина-1 $\beta$  в межклеточной жидкости. У пациентов с ИБС отмечено рассогласование серотонинергической, пептидергической, нитроксидергической, эндокринной, а так же иммунной регуляции взаимодействий клеток цельной крови и эндотелия, усиливающиеся у пациентов с нестабильным течением ИБС. При этом выявлено значительное повышение уровня серотонина и интерлейкина-18, а так же снижение оксида азота у больных с ИБС, в сравнении с практически здоровыми лицами, а так же пациентами с субклиническим воспалением.

**Ключевые слова:** ИБС, серотонин, ИЛ-18, проИЛ-1, VIP, тимозин-1 $\alpha$ , NO.

# IMMUNE-NEUROENDOCRINE INTERRELATIONSHIPS OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Bondar Stanislav Stanislavovich**

head of the laboratory of molecular Biophysics and proteomics  
Tula state university, Tula

**Lagatkina Anna Vladimirovna**

post-graduate student  
Tula state university, Tula

**Arzhnikov Vladimir Vladimirovich**

post-graduate student  
Saratov state medical university, Saratov

**Terekhov Igor Vladimirovich**

candidate of medicine  
Tula state university, Tula

**Abstract.** The study discusses the status of the immune-neuroendocrine relationships in patients with coronary heart disease. In this case, patients with stable and unstable course of ischemic heart disease in comparison with patients who have signs of subclinical inflammatory process after infectious-inflammatory process, a comparison of serotonin levels of thymosin-1 $\alpha$ , vasoactive intestinal peptide, nitric oxide, cortisol, triiodothyronine, IL-18, as well as prointerleukin-1 in interstitial fluid. In patients with coronary heart disease marked by the misalignment of the serotonergic, peptidergic, nitroxidergic, endocrine and immune regulation of the relationship of the whole blood cells and endothelium, increasing in patients with unstable period of ischemia. The research also showed a significant increase in the level of serotonin and interleukin-18, as well as the reduction of nitric oxide in patients with coronary heart disease, in comparison with practically healthy persons and patients with subclinical inflammation.

**Key words:** coronary heart disease, serotonin, IL-18, VIP, thymosin-1 $\alpha$ , NO.

Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), приводящая к существенному снижению качества жизни, повышению риска жизнеугрожающих осложнений, сокращения ожидаемой продолжительности жизни таких больных, определяет высокую медико-социальную значимость данной патологии [1; 2].

В настоящее время хорошо известно, что важную роль в прогрессировании симптомов заболевания и развитии осложнений у таких больных играет субклинический воспалительный процесс, протекающий в сосудистой стенке и сопровождающийся активацией макрофагов, дисфункцией эндотелия с нарушением механизмов его релаксации [3-5; 29].

Показано, что в прогрессировании иммуновоспалительной реакции и поддержании воспалительной активации иммунокомпетентных клеток у пациентов с ИБС важную роль играют цитокины семейства ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , поддерживающие активность иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих провоспалительную активацию сосудистого эндотелия [5]. один из цитокинов семейства ИЛ-1 – ИЛ-18, помимо провоспалительной активности принимает участие в регуляции метаболических процессов, нарушение которых сопровождают атеросклероз, сахарный диабет, являющиеся фоновыми заболеваниями и причиной развития ИБС.

Учитывая, что состояние нервной регуляции играет существенную роль в прогрессировании ИБС, в частности, определяет формирование и поддержание повышенного артериального давления, состояние нейрорегуляторных механизмов так же является ключевым параметром, определяющим прогноз заболевания [6-8].

Вместе с тем, очевидно, что характер воспаления и его основные механизмы, у пациентов с ИБС, отличаются от таковых, развивающихся при инфекционном процессе, что требует для купирования воспаления у соответствующей категории больных применения специфических методов коррекции, обеспечивающих системное воздействие на наиболее важные патогенетические механизмы [9-13; 28]. Указанное обстоятель-

ство свидетельствует о необходимости более глубоких исследований межсистемных взаимосвязей у таких больных с целью уточнения принципов патогенетической терапии ИБС.

**Цель исследования** – изучение содержания в клеточном микроокружении цитокинов, гормонов и вазоактивных молекул у больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, перенесшими инфекционно-воспалительный процесс.

**Материалы и методы.** В исследование включено 128 пациентов обоего пола в возрасте 47-65 лет (средний возраст  $58,5 \pm 5,5$  лет). Первую подгруппу (СН) составили пациенты ( $n = 32$ ) со стенокардией напряжения II-III функционального класса, проходившие плановое стационарное лечение в условиях кардиологического диспансера. Во вторую подгруппу (НС) включали пациентов ( $n = 32$ ), поступивших в клинику с впервые возникшей стенокардией в течение месяца с момента ее появления, а так же больные с прогрессирующей стенокардией напряжения и стенокардией покоя. Группу сравнения составили пациенты ( $n = 64$ ) с внебольничной бактериальной пневмонией (ВП) нетяжелого течения, на 15-20 сутки заболевания, у которых при рентгенологическом исследовании отмечалось разрешение инфильтративных изменений, при этом уровень С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом в сыворотке крови не превышал 15 мг/л. Группа контроля состояла из практически здоровых лиц обоего пола ( $n = 40$ ) в возрасте 50-60 лет (средний возраст  $56,5 \pm 4,5$  года).

В ходе исследования, при поступлении пациентов в клинику в плазме крови определяли концентрацию интерлейкина-18 (ИЛ-18), проинтерлейкина-1 (проИЛ-1), тимозина-1 $\alpha$  (Т1 $\alpha$ ), серотонина (С), вазоактивного интестинального пептида (VIP), окиси азота (NO), трийодтиронина (Т3) и кортизола (К).

Исследование биохимических маркеров выполняли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Personal LAB

(Adaltis Italia S.p.A., Италия). При проведении анализа использовали наборы производства BenderMedsystems (Австрия), R&D Systems Inc. (США), AssayPro (США).

Статистическая обработка осуществлялась в программе Statistica 6,0. В ходе исследования определяли такие показатели, как: среднее выборочное ( $\bar{x}$ ), стандартное отклонение (SD). Количественные значения представляли в виде  $M \pm SD$ . Статистическую значимость различий оценивали с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса. Взаимосвязи указанных показателей оценивали с помощью линейного корреляционного анализа. При величине модуля коэффициента корреляции менее 0,3 и уровне статистической значимости ( $p$ ) коэффициента корреляции менее 0,05 полагали имеющуюся статистическую взаимосвязь слабой, при значении лежащем в диапазоне 0,3-0,55 – умеренной, 0,55-0,8 – сильной, свыше 0,8 – очень сильной (функциональной).

**Результаты исследования.** Концентрация медиаторов в межклеточной жидкости в группах исследования представлена в табл.1.

Таблица 1

**Содержание исследованных факторов в группах**

Фактор	Группы							
	Контроль		СН		НС		Сравнение	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
<b>ИЛ-18</b>	169,0	50,5	257,3	90,5	393,2	23,1	133,0	46,0
<b>проИЛ-1</b>	4,57	1,87	4,6	1,08	5,98	0,58	6,58	1,21
<b>NO</b>	2,74	0,12	2,42	0,28	2,3	0,3	2,68	0,09
<b>T1<math>\alpha</math></b>	0,96	0,38	1,51	0,34	1,51	0,16	2,67	0,32
<b>Серотонин</b>	71,6	12,4	145,4	33,2	182,8	27,3	54,0	17,9
<b>VIP</b>	2,8	0,54	2,72	0,48	3,1	0,8	3,16	0,72
<b>T3</b>	2,11	0,21	2,17	0,51	2,51	0,33	2,1	0,24
<b>Кортизол</b>	462,3	90,0	391,1	79,4	402,1	124,0	360,4	49,4

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в группах исследования наблюдались статистически значимые различия уровня ИЛ-18 ( $N = 26,2$ ;  $p = 0,001$ ), проИЛ-1 ( $N = 15,5$ ;  $p = 0,014$ ), T1 $\alpha$  ( $N = 33,2$ ;

$p = 0,001$ ), серотонина ( $H = 33,0$ ;  $p = 0,0001$ ), ТЗ ( $H = 9,8$ ;  $p = 0,021$ ) и кортизола ( $H = 8,11$ ;  $p = 0,044$ ). Уровень VIP статистически значимо в группах не различался ( $H = 4,1$ ;  $p = 0,26$ ).

Проведенный анализ показал, что у пациентов со стабильной стенокардией, в сравнении со здоровыми лицами, отмечается повышение уровня ИЛ-18 на 52,2 % ( $p = 0,0017$ ), Т1 $\alpha$  на 57,3 % ( $p = 0,001$ ), серотонина на 103,1 % ( $p = 0,0001$ ), а ТЗ на 2,8 % ( $p = 0,7$ ). В группе пациентов с НС, повышение уровня ИЛ-18 составило 132,7 % ( $p = 0,0001$ ), серотонина – 155,3 % ( $p = 0,0001$ ), проИЛ-1 $\beta$  – 30,9 % ( $p = 0,028$ ), ТЗ – 19,0 % ( $p = 0,012$ ), VIP – 19,0 % ( $p = 0,34$ ). В группе сравнения в сравнении со здоровыми лицами отмечено повышение уровня проИЛ-1 $\beta$  на 44,0 % ( $p = 0,0005$ ), Т1 $\alpha$  на 178,1 % ( $p = 0,0001$ ), VIP на 12,9 % ( $p = 0,19$ ).

Результаты анализа так же свидетельствуют о том, что уровень NO в клеточных супернатантах пациентов с СН был снижен на 11,7 % ( $p = 0,011$ ), в группе НС на 16,1 % ( $p = 0,002$ ), а в группе сравнения – всего на 2,2 % ( $p = 0,47$ ). Кроме того, у таких больных отмечалось снижение продукции VIP на 2,9 % ( $p = 0,8$ ). Так же во всех группах было отмечено снижение уровня кортизола. Так, в группе СН он был снижен на 15,4 % ( $p = 0,078$ ), в группе НС на 13,0 % ( $p = 0,13$ ), а в группе сравнения на 22,0 % ( $p = 0,042$ ). Кроме того установлено, что уровень ТЗ в группе сравнения был на 0,5 % ниже чем в группе контроля ( $p = 0,89$ ).

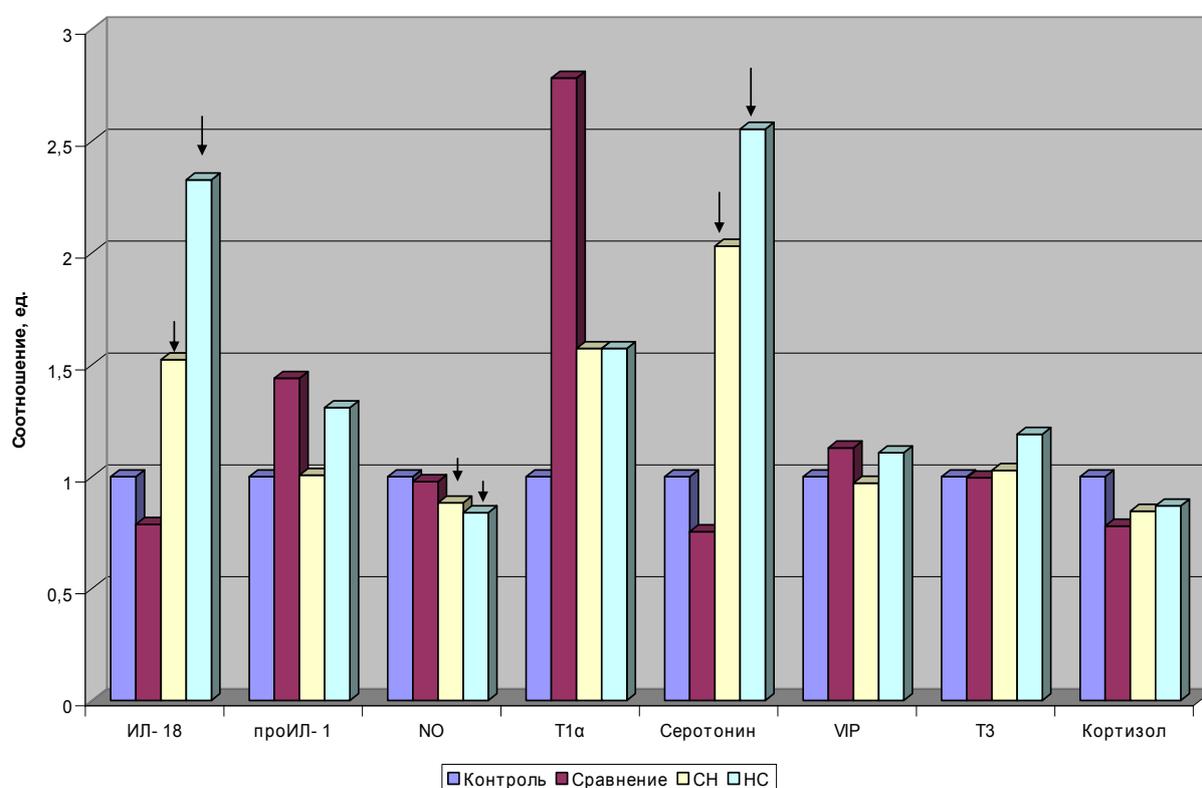
Проведенный анализ показал, что стабильное течение ИБС у пациентов со стенокардией напряжения характеризовалось повышением уровня серотонина, Т1 $\alpha$  и ИЛ-18, на фоне существенного снижения уровня окиси азота, кортизола, при минимальной динамике уровня VIP, проИЛ-1 $\beta$ , а так же ТЗ. Обострение ИБС сопровождалось дальнейшим повышением продукции ИЛ-18, проИЛ-1 $\beta$ , серотонина, VIP, а так же ТЗ, на фоне снижения продукции NO и стабильно повышенного уровня Т1 $\alpha$ .

Таким образом, утяжеление клинической формы ИБС ассоциировано с прогрессивным ростом провоспалительной активации клеток цель-

ной крови, стимуляции клеток крови и эндотелия пептидными медиаторами и серотонином.

У пациентов с субклиническим иммуновоспалительным процессом отмечается выраженное повышение продукции T1 $\alpha$ , внутриклеточного уровня проИЛ-1 $\beta$ , протекающее на фоне снижения продукции кортизола, серотонина и ИЛ-18, при минимальном изменении уровня окиси азота и T3.

Соотношение средних значений уровней исследованных маркеров патологического процесса в группах представлено на рис. 1.



**Рис.1. Соотношение средних значений исследованных показателей**

Таким образом, патологический процесс у пациентов с ИБС ассоциирован в первую очередь с повышенным содержанием серотонина и ИЛ-18, а так же сниженным уровнем NO (отмечено стрелками).

Корреляционные взаимоотношения исследованных факторов в группе контроля представлены в табл. 2.

Таблица 2

## Корреляции исследованных показателей в группе контроля

	ИЛ-18	НО	T1α	проИЛ-1	С	VIP	T3	К
ИЛ-18		-0,19	0,37*	0,51*	0,07	-0,08	0,09	-0,06
НО	-0,19		-0,3	-0,32	0,08	-0,27	0,12	-0,14
T1α	0,37*	-0,3		-0,26	-0,52*	0,05	0,41*	-0,05
проИЛ-1	0,51*	-0,32	-0,26		0,45*	0,17	-0,67*	0,11
С	0,07	0,08	-0,52*	0,45*		0,3	-0,21	0,44*
VIP	-0,08	-0,27	0,05	0,17	0,3		-0,49*	0,74*
T3	0,09	0,12	0,41*	-0,67*	-0,21	-0,49*		-0,24
К	-0,06	-0,14	-0,05	0,11	0,44*	0,74*	-0,24	

Примечание: \* – уровень значимости коэффициента корреляции (p) < 0,05.

Проведенный анализ выявил в группе практически здоровых лиц сильную положительную корреляцию уровня кортизола и VIP, умеренную положительную корреляцию T3 и T1α, проИЛ-1β и ИЛ-18, проИЛ-1β и серотонина, а так же кортизола и серотонина. На этом фоне отмечена сильная отрицательная корреляция проИЛ-1β и T3, умеренной силы отрицательная корреляция T1α и серотонина, T3 и VIP.

Корреляционные взаимоотношения исследованных факторов в группе сравнения представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Корреляции исследованных показателей в группе сравнения

	ИЛ-18	НО	T1α	пИЛ-1	С	VIP	T3	К
ИЛ-18		-0,31*	-0,41*	-0,14	0,04	0,2	-0,12	0,48*
НО	-0,31*		-0,33*	0,08	0,08	0,37*	0,52*	-0,81*
T1α	-0,41*	-0,33*		0,16	0,51*	-0,2	-0,71*	0,1
проИЛ-1	-0,14	0,08	0,16		0,37*	-0,5*	0,09	-0,03
С	0,04	0,08	0,51*	0,37*		0,12	-0,27	-0,08
VIP	0,2	0,37	-0,2	-0,5*	0,12		0,26	-0,01
T3	-0,12	0,52*	-0,71*	0,09	-0,27	0,26		-0,31*
К	0,48*	-0,81*	0,1	-0,03	-0,08	-0,01	-0,31*	

Примечание: \* – уровень значимости коэффициента корреляции (p) < 0,05.

Корреляционный анализ исследованных показателей у пациентов с субклиническим иммуновоспалительным процессом выявил умеренную положительной силы линейную корреляцию Т1α и серотонина, NO и Т3, ИЛ-18 и кортизола. Так же у пациентов группы сравнения отмечена сильная отрицательная корреляция кортизола и NO, Т3 и Т1α, а так же отрицательная умеренной силы взаимосвязь проИЛ-1β и VIP, ИЛ-18 и Т1α.

Корреляционные взаимоотношения исследованных факторов в группе СН представлены в табл. 4.

Проведенный анализ выявил в группе СН сильную положительную корреляцию кортизола и ИЛ-18, а так же умеренную положительную корреляцию уровня кортизола и VIP, VIP и Т1α. На этом фоне отмечена сильная отрицательная корреляция проИЛ-1β и Т1α, ИЛ-18 и Т3, умеренной силы отрицательная корреляция NO и VIP.

Таблица 4

#### Корреляции исследованных показателей в группе СН

	ИЛ-18	NO	Т1α	проИЛ-1	С	VIP	Т3	К
ИЛ-18		-0,13	0,11	-0,23	-0,29	-0,08	-0,65*	0,75*
NO	-0,13		-0,05	-0,32*	-0,1	-0,5*	0,28	-0,25
Т1α	0,11	-0,05		-0,83*	0,33*	0,45*	0,11	0,21
проИЛ-1	-0,23	-0,32	-0,83*		-0,07	-0,33*	0,14	-0,19
С	-0,29	-0,1	0,33	-0,07		-0,12	0,12	-0,2
VIP	-0,08	-0,5*	0,45*	-0,33*	-0,12		0,03	0,36*
Т3	-0,65*	0,28	0,11	0,14	0,12	0,03		- 0,33*
К	0,75*	-0,25	0,21	-0,19	-0,2	0,36*	-0,33*	

Примечание: \* – уровень значимости коэффициента корреляции (p) < 0,05.

По сравнению с группой контроля у таких больных отмечено усиление отрицательной корреляции VIP и NO, усиление положительной корреляции Т1α и VIP, снижение отрицательной корреляции Т3 и VIP, снижение положительной корреляции ИЛ-18 и Т1α, Т1α и Т3, а так же кортизола и VIP.

Кроме того, в противоположность группе контроля, у больных из группы СН, формировалась отрицательная корреляция уровня ИЛ-18 и проИЛ-1 $\beta$ , Т3 и ИЛ-18, ИЛ-18 и серотонина, серотонина и кортизола. Вместе с тем, корреляция кортизола и ИЛ-18, серотонина и Т1 $\alpha$ , Т3 и проИЛ-1 $\beta$ , а так же Т3 и VIP у таких больных, сравнении с контролем, сменялась на положительную.

В сравнении с пациентами с субклиническим воспалением из группы сравнения, у обследованных пациентов отмечено уменьшение положительной корреляции Т1 $\alpha$  и серотонина, а так же снижение силы отрицательной корреляции уровня Т1 $\alpha$  и ИЛ-18, проИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, кортизола и NO. На этом фоне отмечено повышение положительной корреляции ИЛ-18 и кортизола, а так же увеличение силы отрицательной взаимосвязи Т3 и ИЛ-18. Кроме того у пациентов с СН отмечено изменение корреляции с положительной на отрицательную уровня VIP и NO, Т1 $\alpha$  и проИЛ-1 $\beta$ , Т3 и NO, а так же изменение отрицательного характера на положительный взаимосвязи Т1 $\alpha$  и ИЛ-18, Т1 $\alpha$  и VIP, Т1 $\alpha$  и Т3.

Корреляционные взаимоотношения исследованных факторов в группе НС представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Корреляции исследованных показателей у пациентов группы НС**

	<b>ИЛ-18</b>	<b>NO</b>	<b>Т1<math>\alpha</math></b>	<b>проИЛ-1</b>	<b>С</b>	<b>VIP</b>	<b>Т3</b>	<b>К</b>
<b>ИЛ-18</b>		-0,49*	0,32*	0,63*	-0,39*	0,04	0,26	-0,15
<b>NO</b>	-0,49*		0,04	-0,21	0,31	-0,28	-0,51*	0,59*
<b>Т1<math>\alpha</math></b>	0,32*	0,04		0,27	0,14	0,0	-0,46*	0,09
<b>проИЛ-1</b>	0,63*	-0,21	0,27		0,16	0,03	-0,26	-0,43*
<b>С</b>	-0,39	0,31	0,14	0,16		0,0	-0,31	-0,33
<b>VIP</b>	0,04	-0,28	0,0	0,03	0,0		-0,14	0,24
<b>Т3</b>	0,26	-0,51*	-0,46*	-0,26	-0,31	-0,14		-0,2
<b>К</b>	-0,15	0,59*	0,09	-0,43*	-0,33	0,24	-0,2	

Примечание: \* – уровень значимости коэффициента корреляции (p) < 0,05.

Проведенный анализ выявил положительную сильную корреляцию уровня NO и кортизола, ИЛ-18 и проИЛ-1 $\beta$ . Кроме того выявлена умеренной силы отрицательная корреляция ИЛ-18 и NO, ИЛ-18 и серотонина, Т3 и NO, Т3 и Т1 $\alpha$ .

В сравнении с группой контроля, в группе НС имеет место повышение отрицательной корреляции ИЛ-18 и NO, усиление положительной корреляции проИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, серотонина и NO. Так же отмечено снижение уровня отрицательной корреляции проИЛ-1 $\beta$  и Т3, а так же Т3 и VIP. Так же отмечено снижение положительной корреляции проИЛ-1 $\beta$  и серотонина, кортизола и VIP. Кроме того, отмечено изменение характера связи на отрицательный продукции ИЛ-18 и серотонина, проИЛ-1 $\beta$  и кортизола, Т3 и NO, Т1 $\alpha$  и Т3. Отрицательного на положительный – Т1 $\alpha$  и NO, Т1 $\alpha$  и серотонина, NO и кортизола.

У обследованных больных с НС, в сравнении с группой сравнения, отмечено усиление отрицательной корреляции ИЛ-18 и NO, проИЛ-1 $\beta$  и кортизола. Кроме того отмечается снижение величины положительной корреляции уровня серотонина и Т1 $\alpha$ , снижение отрицательной корреляции Т1 $\alpha$  и Т3.

На этом фоне у обследованных больных из группы НС, в отличие от группы контроля, отмечается отрицательная взаимосвязь уровня Т3 и NO, ИЛ-18 и серотонина, ИЛ-18 и кортизола, NO и VIP со снижением абсолютного значения коэффициента корреляции. Так же отмечено изменение с отрицательной на положительную характера взаимосвязи проИЛ-1 и VIP, проИЛ-1 $\beta$  и кортизола, Т1 $\alpha$  и Т3, Т1 $\alpha$  и ИЛ-18, проИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18.

В сравнении с группой СН у пациентов данной группы отмечено усиление отрицательной взаимосвязи NO и ИЛ-18, ИЛ-18 и серотонина, проИЛ-1 $\beta$  и кортизола, серотонина и кортизола, а так же повышение положительной корреляции Т1 $\alpha$  и ИЛ-18. Указанные изменения выявлялись на фоне снижения отрицательной корреляции NO и VIP, VIP и кортизола, снижения положительной связи Т1 $\alpha$  и VIP, серотонина и Т1 $\alpha$ .

Кроме того у пациентов с ИБС, в сравнении с группой СН, имеет место реверс положительной корреляции ИЛ-18 и кортизола, Т3 и Т1 $\alpha$ , Т3 и NO. Так же наблюдается изменение отрицательной, на положительную – ИЛ-18 и Т3, проИЛ-1 $\beta$  и Т1 $\alpha$ .

**Обсуждение результатов исследования.** Повышенный у пациентов с ИБС уровень серотонина и снижение концентрации NO определяет стимуляцию вазоконстрикторных механизмов регуляции АД у таких больных. Проведенный анализ показал, что в группе СН имеет место обратная корреляция между уровнем ИЛ-18, серотонина, VIP и проИЛ-1 $\beta$ , являющегося одним из важнейших провоспалительных цитокинов, способных поддерживать провоспалительную активацию многих типов клеток, в частности, обуславливать активацию эндотелия, стимулировать пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена клетками соединительной ткани и т.п. процессы. Указанные взаимосвязи, однако, носят слабый характер. В то же время, у больных из группы СН на фоне положительной корреляции серотонина и тимозина-1 $\alpha$  имеет место сильная отрицательная корреляция уровня проИЛ-1 $\beta$  и тимозина-1 $\alpha$ , позволяющая, с учетом вышесказанного, говорить о том, последний фактор, в сочетании с ИЛ-18 выступает в роли противовоспалительного агента, обеспечивающего контроль продукции ИЛ-1 $\beta$ .

Таким образом, стабильное течение ИБС отличает, с одной стороны, вазоконстрикторная активация эндотелия, а с другой, формирование нейрогуморальной связи, направленной на ограничение провоспалительной активации клеток, за счет ограничения продукции клетками предшественника ИЛ-1 $\beta$ .

Нестабильное течение ИБС протекающее на фоне дальнейшего повышения уровня серотонина, ИЛ-18, проИЛ-1 $\beta$ , а так же снижения уровня NO и кортизола, характеризуется так же сильной положительной корреляцией ИЛ-18 и проИЛ-1 $\beta$ , указывая на провоспалительную роль ИЛ-18. Умеренная отрицательная корреляция продукции ИЛ-18 и NO на

фоне слабой связи уровня проИЛ-1 $\beta$  и NO, свидетельствует об угнетении в клетках синтазы оксида азота под влиянием ИЛ-18. У таких больных имеет место положительная корреляция уровня серотонина и NO, а так же отрицательная – уровня серотонина и ИЛ-18, свидетельствующая о противовоспалительной активности серотонина у таких больных.

Сильная положительная корреляция отмечается у больных с нестабильным течением ИБС между уровнем кортизола и NO, а так же умеренная отрицательная между уровнем кортизола и проИЛ-1 $\beta$ . При этом преобладание уровня проИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, на фоне снижения уровня кортизола и NO, указывает на угнетение под влиянием провоспалительных цитокинов продукции кортизола и NO. Вместе с тем, на фоне повышенного уровня серотонина, его отрицательная корреляция с концентрацией ИЛ-18, указывает на взаимозависимость серотонинергической и цитокиновой систем в регуляции состояния воспалительных механизмов у больных со стабильным течением ИБС.

У больных из группы НС положительная взаимосвязь уровня кортизола и NO, а так же отрицательная корреляция кортизола и проИЛ-1 $\beta$ , указывает на формирование значимой взаимосвязи эндокринной и цитокиновой систем при нестабильном течении ИБС, с подавлением продукции гормонов коры надпочечников провоспалительными цитокинами. Вместе с тем, противовоспалительное действие кортизола, ограничивающего продукцию ИЛ-18 и проИЛ-1 $\beta$ , способствует повышению активности синтазы оксида азота и его уровня у больных с ИБС. Отрицательная сильная корреляция Т3 и уровня NO, выявленная в группе НС указывает на возможную роль повышенного уровня Т3 в формировании дисфункции эндотелия, связанной с уменьшением продукции NO.

У больных с ИБС со стабильным течением имеет место умеренная отрицательная корреляция уровня VIP и NO, сила которой несколько уменьшается в группе НС. При этом в группе СН так же имеет место положительная умеренная корреляция VIP и тимозина-1 $\alpha$ . У пациентов из

группы НС, уровень VIP не проявляет связи с другими исследованными медиаторами. Учитывая, что VIP относящийся к пептидам холинергической регуляции, обладающий мощным вазодилатирующим потенциалом, повышение его уровня у пациентов с НС на фоне снижения уровня NO, свидетельствует о стимуляции альтернативных механизмов регуляции сосудистого тонуса у таких больных.

При этом у пациентов со стабильным течением ИБС, отмечается сильная обратная корреляция продукции ИЛ-18 и Т3, способствующая изменению метаболизма в сторону его замедления, и, напротив, отмечается положительная сильная взаимосвязь уровня ИЛ-18 и кортизола, свидетельствующая о сохранении обратной связи, обеспечивающей контроль провоспалительной активации клеток, определяющейся ИЛ-18 со стороны гормонов коры надпочечников. У пациентов с нестабильным течением ИБС, формируется тенденция к подавлению продукции кортизола под влиянием ИЛ-18, при этом переход стабильной формы ИБС в нестабильную, сопровождается усилением отрицательной корреляции уровня проИЛ-1 $\beta$  и кортизола на фоне повышения продукции проИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, а так же усиления между ними корреляции.

Таким образом, цитокиновая, пептидергическая и серотонинергическая регуляция межклеточных взаимодействий у пациентов с ИБС модифицируется в зависимости от тяжести проявлений заболевания. При этом нестабильное течение заболевания ассоциировано с рассогласованностью продукции рассмотренных ее представителей при нестабильном течении ИБС. Нарушение согласованности пептидергической и серотонинергической регуляции сердечно-сосудистой системы оказывает негативное влияние на течение ИБС, приводя к нарушению продукции факторов релаксации эндотелия, в частности, NO [6; 7; 30]. Кроме того, активация макрофагов и стимуляция ими продукции провоспалительных медиаторов, в частности, цитокинов семейства ИЛ-1, способствует активации адгезионных свойств эндотелия, пролиферативного по-

тенциала клеток соединительной ткани и формирования фиброзных изменений внутренних органов, а так же формирования атеросклеротических бляшек и их разрыву [28-30].

Представляется, что одним из возможных методов коррекции межсистемных взаимоотношений у таких больных может служить низкоинтенсивная ультравысокочастотная терапия, обладающая нормализующим влиянием на гормональную, нейроэндокринную, иммунную регуляцию, способствующую снижению провоспалительной активации клеток, в частности, снижению экспрессии молекул адгезии и повышению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-10, РАИЛ-1) [14-27]. Кроме того, низкоинтенсивное дециметровое излучение обладает выраженным вегетотропным действием, проявляющимся, в том числе, изменением активности вегетативной регуляции моторики внутренних органов [24; 27].

#### **Выводы:**

1. Ишемическая болезнь сердца сопровождается статистически значимым повышением уровня серотонина, ИЛ-18, проИЛ-1, тимозина-1 $\alpha$ , а так же снижения уровня NO и кортизола. При этом, нестабильное течение ИБС отличается максимальным уровнем, в сравнении с пациентами с субклиническим воспалением, серотонина и ИЛ-18, а так же минимальным уровнем NO и кортизола, сопровождаясь так же повышением, в сравнении со стабильным течением, уровня VIP и Т3. Кроме того ИБС характеризуется сильной положительной корреляцией уровня ИЛ-18 и проИЛ-1, отрицательной корреляцией цитокинов (проИЛ-1 и ИЛ-18) и NO, определяющей формирование эндотелиальной дисфункции.
2. В сравнении с субклиническим воспалением после перенесенного инфекционно-воспалительного процесса у больных с ИБС отмечается менее выраженное повышение уровня тимозина-1 $\alpha$ , а у пациентов со стабильным течением ИБС, имеет место так же нормальный уровень проИЛ-1 и Т3.

3. У пациентов с нестабильным течением ИБС на фоне повышенного уровня серотонина и снижения NO имеет место повышение уровня VIP, свидетельствующее о важной роли пептидергической регуляции в обеспечении вазодилатации на фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции.
4. Пациенты с ИБС нуждаются в коррекции состояния серотонинергической, пептидергической и цитокиновой регуляции. При этом важным направлением терапии ИБС можно полагать коррекцию продукции NO, VIP, а так же ограничению провоспалительной активации, за счет стимуляции продукции функциональных антагонистов цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-10, РАИЛ-1 и т.п.), тимозина-1 $\alpha$ , а так же коррекции у пациентов с НС уровня Т3 и кортизола.

#### **Список использованных источников**

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) //Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5-27.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. 2014. 1 (105). С. 7-94.
3. Роль дисфункции эндотелия и нарушения суточного профиля артериального давления в механизме развития цереброваскулярной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.Б. Лишманов, Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, и др. // Российский кардиологический журнал. 2013. 3 (101). С. 6-11.

4. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. 2 (8). С. 36-41.
5. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета / Ю.А. Беленькова, В.Н. Каретникова, А.О. Дяченко и др. // Российский кардиологический журнал. 2014. 8 (112). С. 84-91.
6. Лычкова А.Э. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37. № 1. С. 50-67.
7. Лычкова А.Э. Серотонинэргический отдел вегетативной нервной системы в норме и при патологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2005. № 2. С. 8-17.
8. Лычкова А.Э. Оксид азота и вегетативная нервная система // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 72-95.
9. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
10. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России // Российский кардиологический журнал. 2013. 4 (102). С. 14-22.
11. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / под ред. И.Н. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
12. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) / Г.Е. Брилли, В.И. Петросян, Н.И. Синицын, В.А. Ёлкин // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. № 2. С. 29-31.

13. Роль молекулярно-волновых процессов в природе и их использование для контроля и коррекции состояния экологических систем / В.И. Петросян, Н.И. Сеницын, В.А. Ёлкин и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2001. № 5-6. С. 62-129.
14. Гистофункциональные изменения надпочечников при воздействии низко-интенсивного электромагнитного излучения трансрезонансного функционального топографа в эксперименте / Ю.В. Полина, И.А. Уварова, Е.Б. Родзаевская, Л.Н. Наумова // Морфология. 2007. Т. 131. № 3. С. 86-87.
15. Гистофункциональные преобразования в эндокринных и иммунных органах под влиянием различных режимов электромагнитного излучения / Е.Б. Родзаевская, Ю.В. Полина, И.А. Уварова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 36-40.
16. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров и др. // Физиотерапевт. 2013. № 1. С. 26-32.
17. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением / И.В. Терехов, А.А. Хадарцев, В.С. Никифоров, С.С. Бондарь // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737-741.
18. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения / И.В. Терехов, А.А. Хадарцев, В.С. Никифоров, С.С. Бондарь // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.
19. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при

- внебольничной пневмонии / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.О. Ицкович и др. // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. № 4. С. 67-72.
20. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502 / С.В. Власкин, И.В. Терехов, В.И. Петросян, Б.Л. Дягилев и др. № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.
21. Реакция децидуальной ткани и ворсин плаценты на электромагнитное излучение различных ГГц-частот / И.А. Уварова, Е.Б. Родзаевская, Т.П. Романова и др. // Естественные науки. 2015. № 3 (52). С. 70-75.
22. Терехов И.В., Бондарь С.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на состояние противовирусной защиты клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и у здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 55-60.
23. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения / И.В. Терехов, В.И. Петросян, Б.Л. Дягилев и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т.1. № 5. С. 34-37.
24. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровый физиотерапии при артериальной гипертензии / А.В. Логаткина, С.С. Бондарь, И.В. Терехов, А.А. Собченко // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 71-77.
25. Исследование возможности использования нетеплового СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров // Физиотерапевт. 2011. № 4. С. 12-17.
26. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / И.В. Терехов, К.А. Со-

- лодухин, В.С. Никифоров и др. // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14. № 6. С. 541-544.
27. Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э. Воздействие излучения дм диапазона на моторную функцию желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 8. С. 68-71.
28. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens 2009. 27 (11). P. 2121-58.
29. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture // Circul. 1995. 90. P. 775-778.
30. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. 2007. 115. P. 1285-1295.
31. Zorrilla E.P., Sanchez-Alavez M., Sugama S. et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. 104. P. 11097-11102.