

УДК 616.127-005.8:612.017.1

В. А. Ахмедов, А. С. ТращенкоОмская государственная медицинская академия
ул. Ленина, 12, Омск, 644043, Россия
E-mail: v_akhmedov@mail.ru**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

В последние годы стало уделяться все больше внимания воспалительным факторам формирования и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Одними из важных факторов патогенеза ИБС, несомненно, являются иммунологические механизмы воспаления, которым отводится значительная роль в формировании атеросклероза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда.

Одно из ведущих мест в генезе иммуновоспалительных изменений различных органов и систем занимают цитокиновые механизмы. Выявление участия провоспалительных цитокинов в формировании ИБС является немаловажным аспектом современной иммунологии. Так, отмечено, что провоспалительный цитокин – интерлейкин 18 (ИЛ-18), являющийся представителем семейства интерлейкина 1 и имеющий структурное сходство с интерлейкином 1 β (ИЛ-1 β), запускает последовательную цепочку синтеза фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 12 и интерферона γ , что приводит к снижению сократительной активности миокарда [2]. Кроме того, ИЛ-18 запускает усиленную продукцию цитотоксичных Т-лимфоцитов и внутриклеточных молекул адгезии, усиливая функциональные нарушения кардиомиоцитов [3].

Важное значение в современной литературе придается провоспалительным цитокинам в механизмах формирования инфаркта миокарда (ИМ). Установлено [4], что ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в острейший период ИМ активно продуцируются кардиомиоцитами и даже клетками сосудистой стенки коронарных артерий, достигая наибольшего пика

через 24 ч от появления симптомов. При этом установлена зависимость между сывороточной концентрацией данных провоспалительных цитокинов и стабильностью атеросклеротической бляшки. Кроме того, интерлейкины ИЛ-1 β и ИЛ-6 способствуют запуску острофазовой реакции в печени и усилению продукции С-реактивного белка вовремя острой фазы ИМ, что может приводить к угнетению синтеза оксида азота, обладающего выраженной противовоспалительной активностью и, тем самым к беспрепятственному усилению факторов «агрессии» в постинфарктном периоде [5]. Способствует беспрепятственному воздействию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 дефицит селена в организме, который является частью глутатион-пероксидазного ферментного комплекса и обладает значительной антиоксидантной защитой [6]. Факторам агрессии в виде провоспалительных цитокинов противостоит выработка противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 10, 4 и 13). От интенсивности их продукции зависит процесс восстановления миокарда в постинфарктном периоде и количество осложнений у пациентов [7].

Участие С-реактивного белка в механизмах формирования и обострения ИБС доказано во многих исследованиях, кроме того, появились работы, указывающие на участие в формировании атеросклеротических бляшек антител к кардиальному шок-протеину (hsp 60 / 65) [8]. В проведенных крупных проспективных исследованиях показана достоверная взаимосвязь между нарастанием титра антител к hsp 60 / 65 и развитием клинически выраженного атеросклероза сонных артерий [9; 10].

Также доказано, что активирует выработку антител к кардиальному шоковому протеину инфекция, вызванная внутриклеточным микроорганизмом *Chlamydia pneumoniae*, что является одним из объяснений взаимосвязи между инфекционными факторами и формированием атеросклероза [11].

Как провоспалительным цитокинам противостоят противовоспалительные цитокины, так и острофазовым белкам противодействуют протективные антитела. Такими защитными антителами являются циркулирующие IgG антитела к нативному пептиду 210 ароВ-100 [12], более высокая концентрация которых в плазме крови ассоциируется с меньшим риском формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса и развития ИМ.

В формировании иммунного воспаления при ИБС, помимо провоспалительных цитокинов и острофазовых протеинов, вносят свой вклад и хемокины. Доказано увеличение в несколько раз в сыворотке крови больных с ИМ показателей хемокина – хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1) [13]. Основными источниками синтеза MCP-1 являются клетки эндотелия и макрофагоподобные клетки, играющие важную роль в формировании атеросклеротической бляшки [14].

В литературе все больше внимания в механизмах формирования ИБС уделяется матриксным металлопротеиназам (ММП). Матриксные протеиназы представляют собой многочисленное семейство эндопептидаз, участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса [15]. Активность

металлопротеиназ регулируется транскрипцией гена, а также их взаимодействием с тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ [16]. Воспалительные клетки являются важным источником синтеза ММП, а также других протеаз, таких как катепсины, которые способствуют деградации сосудистого матрикса [17]. Кроме того, активированные макрофаги запускают синтез провоспалительных цитокинов, а те в свою очередь усиливают притягивание ММП в клетки сосудистой стенки [18]. Исследования, проведенные при аутопсии, показали, что в коронарных сосудах, интенсивно пораженных атеро-

склерозом, выявлялось значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9, а это неминуемо приводило к выраженной деградации матрикса, ослаблению и истончению сосудистой стенки [19]. Именно поэтому наиболее высокие показатели ММП-2 и ММП-9 обнаруживались в аневризмах брюшного отдела аорты [20]. В экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что локальное увеличение выработки естественного ингибитора синтеза ММП-9 – тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), предотвращает дегенерацию и разрыв аневризмы аорты [21]. В формировании разрыва аневризмы аорты также активное участие принимает матриксная металлопротеиназа-10 (ММП-10) [22]. Значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом поднимает вопрос о возможности появления в будущем неинвазивного диагностического теста для оценки дестабилизации атеросклеротических бляшек [23].

Внезапный разрыв атеросклеротической бляшки приводит к локальной продукции тромбина в месте сосудистого повреждения, что значительно облегчает активацию ММП-2 [24]. Индукция синтеза матриксной металлопротеиназы-14, способствует притягиванию к атеросклеротической бляшке сосудистых гладкомышечных клеток и фибробластов, что является немаловажным фактором развития гиперплазии интимы [15].

На выработку матриксных металлопротеиназ оказывает влияние целый ряд факторов. Так, было показано, что гормональная терапия женщин в постменопаузальном периоде способствует снижению выработки ММП-9 [25]. Лица с семейной гиперхолестеринемией характеризуются повышенной концентрацией в сыворотке крови ММП-3, ММП-9 и ТИМП-1, и это ассоциируется у них с частым формированием атеросклероза сонных артерий [26]. Значительно повышенная концентрация ММП-9 у этой категории пациентов может быть уменьшена длительной терапией статинами [27]. Повышенный синтез ММП-9 и ТИМП-1 выявляется у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [28]. В экс-

периментальных исследованиях на животных показано, что увеличение глюкозы в крови приводит в гиперпродукции ММП-1 и 2 клетками эндотелия, ММП-9 макрофагами, но не влияет на продукцию ТИМП-1 [29]. Увеличение концентрации ММП-9 и ТИМП-1 наблюдается у пациентов с высоким артериальным давлением и утолщением стенок артерий [30]. Также повышение выработки этих веществ отмечается у курящих людей, при этом имеется прямая зависимость от стажа курения [31]. Запускают синтез матриксных металлопротеиназ провоспалительные цитокины ФНО- α и интерлейкин-1 β , а также С-реактивный белок, который стимулирует синтез ММП-1 макрофагами и ММП-10 эндотелиальными клетками, не влияя, однако, на синтез ТИМП-1 [32; 33].

Таким образом, данные литературы убедительно демонстрируют наличие тонких иммунологических нарушений в патогенезе различных проявлений атеросклероза и ИБС, что открывает перспективы осуществления патогенетической коррекции подобных изменений. Уже имеются данные о том, что терапия статинами приводит к значительному снижению выработки ММП-9 и других металлопротеиназ (ММП-1, 2, 3) [34]. Также доказано, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов способствует снижению выработки ММП-9, 1 и 2 [35], а назначение β -адреноблокатора карведилола снижает выработку ММП-1 [36]. Ряд антибиотиков, в частности доксициклин, уменьшает внутрисосудистую и системную выработку матриксных металлопротеиназ [37], а использование антиоксидантов формирует снижение выработки ММП-1 [38].

В настоящее время ведется работа над созданием специфических ингибиторов матриксных металлопротеиназ, применение которых позволит при выраженном атеросклеротическом процессе защитить пациента от внезапного разрыва атеросклеротической бляшки, а также от формирования аневризмы аорты и сердечной недостаточности [39; 40].

Список литературы

1. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
2. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M. A., Hayashi N., Higurashi K., Okamura H., Nakanishi K., Kurimoto M., Tanimoto T., Flavell R. A., Sato V., Harding M. W., Livingston D. J., Su M. S. Activation of interferon-g inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme // *Science.* 1997. Vol. 275, № 5297. P. 206–209.
3. Dao T., Mehal W. Z., Crispe I. N. IL-18 augments perforin-dependent cytotoxicity of liver NK-T cells // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161. P. 2217–2222.
4. Biasucci L. M., Liuzzo G., Fantuzzi G., Caligiuri G., Rebuzzi A. G., Ginnetti F., Dinarello C. A., Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // *Circulation.* 1999. Vol. 99, № 16. P. 2079–2084.
5. Giustizieri M. L., Albanesi C., Scarpioni C., De Pità O., Girolomoni G. Nitric oxide donors suppress chemokine production by keratinocytes in vitro and in vivo // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161, № 4. P. 1409–1418.
6. Hassanzadeh M., Faridhosseini R., Mahini M., Faridhosseini F., Ranjbar A. Serum levels of TNF-, IL-6 and selenium in patients with acute and chronic coronary artery disease // *Iran. J. Immunol.* 2006. Vol. 3, № 3. P. 142–145.
7. Wang P., Wu P., Siegel M. I., Egan R. W., Billah N. M. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor κ B (NF- κ B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 9558–9559.
8. Xu Q., Willeit J., Marosi M., Kleindienst R., Oberhollenzer F., Kiechl S., Stulnig T., Luef G., Wick G. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis // *Lancet.* 1993. Vol. 341, № 8840. P. 255–259.
9. Veres A., Fust G., Smieja M., Smieja M., McQueen M., Horváth A., Yi Q., Bíró A., Pogue J., Romics L., Karádi I., Singh M., Gnarp J., Prohászka Z., Yusuf S. Relationship of anti-60 kDa heat shock protein and anti-choles-

- terol antibodies to cardiovascular events // *Circulation*. 2002. Vol. 106, № 22. P. 2775–2780.
10. Xiao Q., Mandal K., Schett G., Mayr M., Wick G., Oberhollenzer F., Willeit J., Kiechl S., Xu Q., Kiechl S., Mayr M. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study // *Stroke*. 2005. Vol. 36, № 12. P. 2571–2576.
11. Hirono S., Dibrov E., Hurtado C. Kostenuk A., Ducas R., Pierce G. N. *Chlamydia pneumoniae* stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells through induction of endogenous heat shock protein 60 // *Circ. Res*. 2003. Vol. 93, № 8. P. 710–716.
12. Sjögren P., Fredrikson G. N., Samnegard A., Ericsson C. G., Ohrvik J., Fisher R. M., Nilsson J., Hamsten A. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction // *Eur. Heart. J.* 2008. Vol. 29, № 18. P. 2218–2226.
13. Mackay C. R. Chemokines: immunology's high impact factors // *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 2, № 2. P. 95–101.
14. Petrková J., Szotkowska J., Hermanova Z., Lukl J., Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with peripheral arterial disease // *Mediators Inflamm.* 2004. Vol. 13, № 1. P. 39–43.
15. Johnson J. L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007. Vol. 5, № 2. P. 265–282.
16. Malemud C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11. P. 1696–1701.
17. Abraham D., Ponticos M., Nagase H. Connective tissue remodeling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 3, № 4. P. 369–379.
18. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87, № 4. P. 1285–1342.
19. Pasterkamp G., Schoneveld A. H., Hijnen D. J., Kleijn D. P. de, Teepen H., Wal A. C. van der, Borst C. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 150. P. 245–253.
20. Thompson R. W., Parks W. C. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996. Vol. 800. P. 157–174.
21. Allaire E., Forough R., Clowes M., Starcher B., Clowes A. W. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102. P. 1413–1420.
22. Dollery C. M., Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69. P. 625–635.
23. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H., Kai M., Seki Y., Kuwahara F., Ueno T., Sugi K., Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 368–372.
24. Sawicki G., Salas E., Murat J., Misztal-Lane H., Radomski M. W. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation // *Nature*. 1997. Vol. 386. P. 616–619.
25. Koh K. K., Ahn J. Y., Kang M. H., Kim D. S., Jin D. K., Sohn M. S., Park G. S., Choi I. S., Shin E. K. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women // *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88, № 12. P. 1423–1426.
26. Beaudoux J. L., Giral P., Bruckert E., Bernard M., Foglietti M. J., Chapman M. J. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 169. P. 139–146.
27. Koh K. K., Son J. W., Ahn J. Y., Jin D. K., Kim H. S., Choi Y. M., Kim D. S., Jeong E. M., Park G. S., Choi I. S., Shin E. K. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22, № 9. P. 19–23.
28. Roberts C. K., Won D., Pruthi S., Kurtovic S., Sindhu R. K., Vaziri N. D., Barnard R. J. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9 and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors //

- J. Appl. Physiol. 2006. Vol. 100, № 5. P. 1657–1665.
29. *Death A. K., Fisher E. J., McGrath K. C., Yue D. K.* High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 168. P. 263–269.
30. *Yasmin J., McEniery C. M., Wallace S.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 372–373.
31. *Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Koide H.* Effect of cigarette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration // *Clin. Chim. Acta*. 1998. Vol. 276. P. 173–177.
32. *Montero I., Orbe J., Varo N., Beloqui O., Monreal J. I., Rodríguez J. A., Díez J., Libby P., Páramo J. A.* C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and 10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47, № 7. P. 1369–1378.
33. *Williams T. N., Zhang C. X., Game B. A., He L., Huang Y.* C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fcγ RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 61–66.
34. *Luan Z., Chase A. J., Newby A. C.* Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, 2, 3 and 9 from vascular smooth muscle cells and macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 769–775.
35. *Cipollone F., Fazio M., Iezzi A., Pini B., Cuccurullo C., Zucchelli M., Cesare D. de, Uchino S., Spigonardo F., De Luca M., Muraro R., Bei R., Bucci M., Cuccurullo F., Mezzetti A.* Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity // *Circulation*. 2004. Vol. 109, № 12. P. 1482–1488.
36. *Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H., Ogi moto A., Hara Y., Shigematsu Y., Higaki J.* Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor-alpha in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91, № 8. P. 1024–1027.
37. *Axisa B., Loftus I. M., Naylor A. R., Goodall S., Jones L., Bell P. R., Thompson M. M.* Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques // *Stroke*. 2002. Vol. 33, № 12. P. 2858–2864.
38. *Orbe J., Rodríguez J. A., Arias R., Belzunce M., Nespereira B., Pérez-Illzarbe M., Roncal C., Páramo J. A.* Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: implications for plaque stabilization // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 167. P. 45–53.
39. *Silence J., Collen D., Lijnen H. R.* Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene // *Circ. Res.* 2002. Vol. 90. P. 897–903.
40. *Mukherjee R., Brinsa T. A., Dowdy K. B., Scott A. A., Baskin J. M., Deschamps A. M., Lowry A. S., Escobar G. P., Lucas D. G., Yarbrough W. M., Zile M. R., Spinale F. G.* Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 618–625.