

**Хужамбердиев Мамазаир Ахмедович**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии,  
Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** Метаболический синдром является одним из современных патологических состояний организма, с нарушением регуляции многих органов и систем. Не вызывает сомнения важная роль нарушений иммуногенеза в процессах клеточной регуляции. Присоединение дисфункции эндотелия усугубляет это состояние. Показано, что высокая активность провоспалительных цитокинов вызывает иммунодисбаланс и эндотелиальную дисфункцию, усугубляющих основное заболевание.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, цитокины, дисфункция эндотелия.

***Khujamberdiev Mamazair Akhmedovich***

*Doctor Med. Sci., professor, head of the department of faculty therapy,  
Andijan state medical institute, Uzbekistan*

## **RELATIONSHIP OF CYTOKIN-INDUCED STATE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Summary.** Metabolic syndrome is one of the modern pathological conditions of the body, with a violation of the regulation of many organs and systems. There is no doubt about the important role of disorders of immunocytogenesis in the processes of cellular regulation. The addition of endothelial dysfunction exacerbates this condition. It has been shown that the high activity of proinflammatory cytokines causes immune imbalance and endothelial dysfunction, which exacerbate the underlying disease.

**Key words:** metabolic syndrome, cytokines, endothelial dysfunction.

**Актуальность.** Комплекс связанных на патобиохимическом и патофизиологическом уровнях факторов, повышающих суммарный риск развития ИБС и др. заболеваний, обусловленных атеросклерозом является признаком метаболического синдрома (МС) [2]. МС включает в себя инсулинерезистентность (ИР), гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-типа, дислипидемию,

ожирение, артериальную гипертонию (АГ) [1,2].

Наличие МС сопряжено с повышенным риском возникновения ИБС, которая развивается в более раннем возрасте и характеризуется более тяжёлым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла, в основе которого лежат процессы раннего и ускоренного развития атеросклероза коронарных сосудов. Атеросклеротические изменения сосудов у больных МС возникают на 6-8 лет раньше, чем у сверстников без МС [1,2].

Хроническое повреждение эндотелия является одним из составляющих компонентов МС [2,3]. Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях МС. Контролировать прогрессирование заболевания позволяет не только диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции, но и определяет терапевтические подходы к коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ) [3].

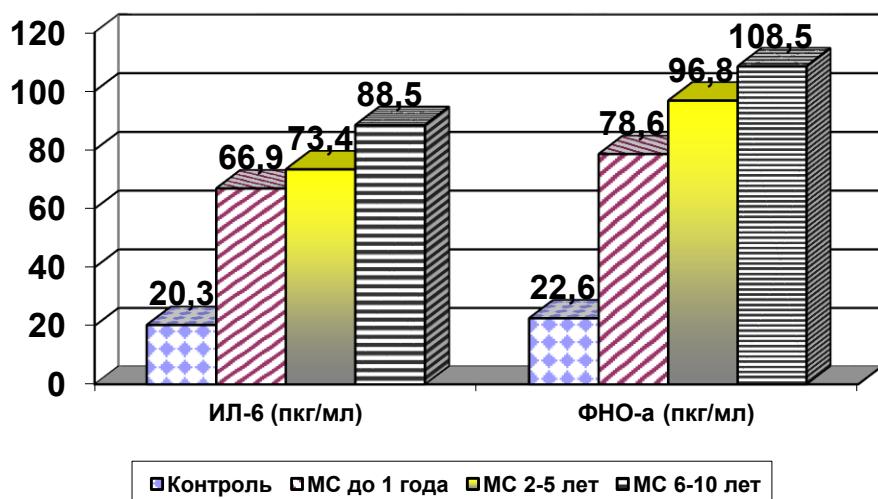
С учётом современных представлений об атерогенезе, как о продукте хронически протекающего в стенках артерий воспаления, представляет интерес изучение содержания провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНО-а) и маркеров ДЭ – эндотелина-1 (ЭТ-1), циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток (ЦДЭ), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных МС [2,4].

**Целью работы** явилось изучение цитокинового статуса и маркеров дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных МС в возрасте 35-57 лет. Длительность заболевания составила от 1 до 10 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. У всех больных проводили комплексное клинико-биохимическое исследование с определением состояния углеводного обмена (глюкоза, базальный инсулин), липидного обмена (ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП). Содержание провоспалительных цитокинов, ЭТ-1 определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Уровень ЦДЭ оценивали по методу G. Hiadovec (1978). ЭЗВД определяли по увеличению диаметра

плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

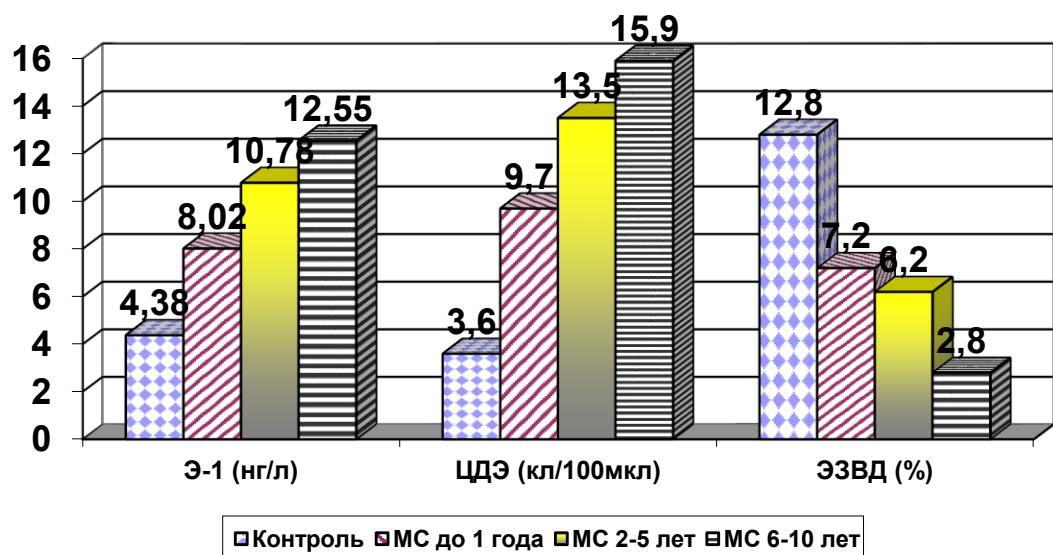
**Результаты и обсуждение.** Оценку цитокинового статуса и ДЭ проводили в стадии компенсации сахарного диабета 2 типа (СД2). Выявлено повышение уровней ИЛ-6, ФНО-а у больных МС по сравнению с контролем. Активация данных цитокинов приводит к повышению синтеза острофазовых белков печенью, усилинию липолиза, увеличению в крови ЛПОНП и ЛПНП, снижению ЛПВП, повышению ингибитора – 1 активатора плазминогена [4]. Провоспалительные цитокины усиливают экспрессию адгезивных молекул, рекрутируют в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышают их функциональную активность [2,3]. Сравнение содержания ИЛ-6 и ФНО-а в группах больных при различной длительности МС выявило достоверно ( $p<0,001$ ) более высокие их уровни у больных с длительностью заболевания 6-10 лет (рис. 1).



**Рис. 1 Содержание провоспалительных цитокинов у больных МС**

Содержание эндотелина в плазме крови у больных МС было достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $p<0,001$ ). Достоверные различия концентрации ЭТ-1 отмечены у больных с различной длительностью МС – максимальный уровень выявлен у больных МС с длительностью заболевания 6-10 лет (рис. 2). Корреляционный анализ выявил наличие достоверной прямой связи между уровнем ЭТ-1 и ИЛ-6 ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ) и ФНО-а ( $r=0,66$ ,  $p<0,01$ ). Содержание ЦДЭ, являющихся одним из маркеров повреждения эндотелия у больных МС с

длительностью заболевания до 1 года составило  $9,7 \pm 0,9$  клеток на 100 мкл, что значительно превышало средний показатель в группе контроля ( $3,6 \pm 0,4$  клеток на 100 мкл). У больных МС выявлено повышение числа ЦДЭ с нарастанием длительности заболевания. Наиболее высокий уровень ЦДЭ ( $15,9 \pm 1,42$  клеток на 100 мкл.) имел место у больных МС с длительностью заболевания 6-10 лет (рис.2). Выявлена достоверная корреляционная зависимость между концентрацией ЭТ-1 и уровнем эндотелиеми у больных МС ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 2 Уровни эндотелина-1, ЦДЭ и дисфункция эндотелия у больных метаболическим синдромом**

Оценка функции эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) обнаружила достоверно меньшее ( $7,2 \pm 0,68\%$ ) в сравнении со здоровыми лицами ( $12,8 \pm 1,3\%$ ) расширение плечевой артерии. В группе больных МС с наиболее длительным анамнезом заболевания (6-10 лет) этот показатель был наименьшим ( $3,8 \pm 0,3\%$ ) (рис.2). У 30,4% больных МС при проведении данной пробы наблюдалась вазоконстрикторная реакция. В контрольной группе отмечена только вазодилатация. В группе больных МС с длительностью заболевания до 1 года, эта парадоксальная реакция отмечена у 21,1% больных, в группе же больных МС с длительностью заболевания 6-10 лет вазоконстрикторная реакция выявлена в 38,2% случаев, что свидетельствует о большей выраженности ДЭ у больных МС с длительным анамнезом заболевания. Показатели ЭТ-1 отрицательно коррелировали с показателями

ЭЗВД ( $r=-0,58$ ,  $p<0,01$ ). Прямые корреляционные зависимости выявлены также между ЭЗВД и концентрацией ИЛ-6 ( $p<0,01$ ) и ФНО-а ( $p<0,01$ ).

### **Выводы**

1. У больных метаболическим синдромом выявлена активация провоспалительного звена с повышением уровня цитокинов ИЛ-6, ФНО-а.
2. У больных МС отмечено хроническое повреждение эндотелия с высоким содержанием ЭТ-1, ЦДЭ и нарушением ЭЗВД сосудов.
3. Признаки ДЭ нарастают с увеличением длительности МС, что проявляется истощением «дилатирующей» способности эндотелия и преобладанием вазоконстрикторной реакции эндотелиальных клеток на обычные стимулы.

### **Использованные источники:**

1. Орипова Н.Х, Каюмов У.К. Ходжиметов А.А. Цитокины и состояние перекисного окисления липидов при метаболическом синдроме// Журнал теорет. и клин. медицины. – Ташкент, 2011. – №7. – С. 25-28.
2. Рекомендации ВНОК по ведению больных с метаболическим синдромом. М.: Медицина, 2018. – 65 с.
3. Kinlay S., Behrendt D., Wainstein M. Role of Endothelin-1 in the Active Constriction of Human Atherosclerotic Coronary Arteries// Circulation. – 2010. – No. 4. – pp.11-14.
4. Steensber A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism// Exerc. Immunol. Rev. – 2008. – No. 9. – pp.40-47.