

УДК: 612.017.1 -616.12.- 008.46

Ж.А. САДЫРОВА, В.В. БЕНБЕРИН

ЦИТОКИНДЕР ЖҮЙЕСІ ЖӘНЕ ОНЫҢ РЕВМАТИКАЛЫҚ ЖҮРЕК АУРУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ РӨЛІ

(Әдеби шолу)

(ҚР ДМ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ)

Ревматикалық жүрек ауруы патогенезіндегі цитокин жүйесі туралы қазіргі әдеби мәліметтер негізінде берілді.

Бүгінгі таңда ревматикалық безгектің салдары ретінде кеңінен таралғандығынан, жас және орта жастағы көптеген адамдардың мүгедек болуынан жүректің созылмалы ревматикалық ауруы проблемасы бұрынғыша өзіне назарын аудартуда [1]. XX ғасырдың ортасынан бастап ревматикалық безгектен ауыртпалық пен өлім-жітімнің күрт төмендеуінің байқалғанына қарамастан, аурудың леп алуы АҚШ, Жапония және Италияда бай-қалған, бұл тіпті дамыған елдердегі проблеманың өзектілігін көрсетеді. ДДҰ деректеріне сәйкес, ревматикалық безгек және ревматикалық жүрек ауруы – адам өмірінің алғашқы он жылдығында өлуінің негізгі себебін құрайды.

Қазіргі ұғынымдар бойынша ревматикалық безгектің дамуының негізінде көбінесе жүрек-тамыр жүйесі ағзаларында, буындар мен теріде жайғасқан А тобындағы стрептококтың әрекетімен байланысты біріктірілетін тіннің жүйелік қабынуы жатыр. Бірақ кейіннен А – стрептококк жұқпасымен ауырып шыққан адамдардың созылмалы жүрек құздамасына ауысқан жіті ревматикалық безгектің даму жағдайлары 0,3–3% -да [3] байқалады. А стрептококк тобының 70 теңдес-тірілген және 10 шартты М-серотипінің нақ қайсысы ревматогендік әлеуетке ие екені туралы мәселенің басы ашық тұр. Ауруға мұралық бейімділік рөлінің маңызы да аз емес. D8/17 моноклоналдық қарсыдененің көмегімен анықталатын және жүрек құздамасымен ауыратындардың 98-100%-да табылатын В-лимфоциттерінің аллоан-тигендерін ашу оны нақты генетикалық таңбалағыш ретінде қарауға мүмкіндік берді [4].

Ревматикалық безгек патогенезінде және оның анықталған созылмалы жүрек ауруына ауысуында иммунологиялық бұзылыстарға маңызды рөл беріледі [5]. Ревматикалық безгек кезінде жасушалық және гуморальдық иммунитеттің аномалдық жауабы байқалады. Өздігінен төзушіліктің олқылық механизмі және организмнің өз тіндеріне өздігінен жебірлік жасауының дамуы аутоиммундық патологиялық реакциялардың негізінде жатыр [6]. Ревма-

тикалық безгекпен сырқаттанғандарда анықталған G сыныбындағы иммуноглобулин кардиолипінге қарсыденелердің және жүректің қақпақша аппаратының бұзылуының дамуына қатысатын неоптериннің жоғарылауының мәні зор [7]. Иммундық қабыну реакцияларын қолдайтын факторларға сонымен қатар фагоциттейтін жасушалардың – нейтрофильдік түйіршік жойғыштардың күйжағдайы да жатады [8].

Соңғы жылдары созылмалы ревматикалық жүрек ауруы патогенезін зерттеу және жүректің жеткіліксіз жұмыс істеуінің дамуы кезінде цитокин жүйесіндегі бұзылыстар кең талқылануда [9]. Осы орайда иммундық қабынудың қалыптасуы мен аурудың асқинуында цитокиннің теңсіздігіне маңызды рөл беріледі.

Цитокиндер – жасушааралық байланыстардың процесін қамтамасыз ететін төменгі молекулалық ақуыздық медиаторлар. Әр цитокин басқа цитокиндерге қатысты айқасатын болады, синергиялық немесе ингибирлейтін белсенділікке ие. Иммунологиялық жүйе медиаторларының функцияларын орындай отырып, жасушааралық өзара әрекеттесуді, оң, теріс иммундық реттелімді қамтамасыз ете отырып, олар иммундық жауаптың күші мен ұзақтығын реттейді, сонымен қатар өсу және лимфоидтық және басқа да жасушаларды саралау факторлары болып табылады [10, 11].

Табиғатына қарай, цитокиндер жасуша – продуценттердің өздігінен шығуы, басқа жасуша – нысаналар маңайынан шығуы немесе әртүрлі жасушаларға олардың түзілетін жерінің ішіне енуі жолымен әрекет етеді. Цитокиндердің әрекеті нысаналардың жасушаларының беттеріне жоғары аффиндік қабылдағыштар арқылы өте төменгі шоғырланымдарда жүзеге асырылады [12]. Цитокиндер жеке-ленген пептидтер емес, ал тұтас жүйе болып келеді, жасуша-продуценттер, цитокин ақуыздың өзі, қабылдағыш және жасуша – нысана оның негізгі компоненттері болып табылады.

Жанталастық сондай-ақ жанталаспау қағидасы

бойынша бір-бірімен өзара әрекеттесе отырып, олар жасуша-нысаналардың функционалдық күй-жағдайын өзгертеді және цитокиндік желіні қа-лыптастырады, бұл ретте берілетін ақпарат бір дара пептидте емес, ал реттеуіш цитокиндердің топтамасында жинақталады.

Цитокиндер функционалдық белсенділігі бойынша шартты түрде былай бөлінеді:

1) қабынуға қарсы: 1 – интерлейкин, ісіктің шіру факторы, g – интерфероны, хемокиндер;

2) жасушаны бүлдіруге қатысушылар: ісіктің шіру факторы, 2 интерлейкин, 15 интерлейкин, g – интерфероны;

3) қарсыденелердің синтезіне жағдай жасаушылар: – 4, 5, 6, 9, 10, 13 интерлейкиндері;

4) аллергиялық реакцияларға қатысушылар: – 3, 4, 5, 9, 13 интерлекиндері;

5) қабынуға қарсы: 4-интерлейкин, 10-интерлекин, өсу факторын өзгертуші [13].

Көпшілік авторлар цитокиндерді орындалатын функцияларына қарай қабыну және қабынуға қарсы немесе реттеуіштер деп бөледі [14, 15]. Бірінші тобын 1, 2, 6, 8, 12-интерлейкиндері, ісіктің шіру факторы, g интерфероны құрайды. Екінші тобына 4, 10, 11, 7-интерлейкиндері, 1-интерлейкин қабылдағыштарының эндогендік антогонистері жатады [16, 17].

Жалпы цитокиндер – норма бойынша және патология кезінде иммундық жүйеде маңызды рөл атқаратын сигналдық молекулалар. Олар айналмалы молекулалар түрінде ғана емес, сонымен қатар байланатын нысанда өмір сүруге қабілетті болады [18].

Жүректің созылмалы ревматикалық ауру кезінде цитокиндер көбінесе патологиялық процестің бағыты мен ауырлығын анықтай отырып, өзіндік иммундық механизмдер және эффекторлық буын денгейінде жұқпалы-қабыну процесіне қатыстырылады.

1-интерлейкин қабыну медиаторларының бірі болып табылады. Ол негізінен макрофагтар, нейтрофилдер, В – лимфоциттері, NK – жасушалары, фибробластар арқылы синтезделеді. Безгек және 1-интерлейкин лейкоцитозы сияқты жалпы қабыну реакцияларын қолдана отырып, асқыну кезеңіндегі қабыну ақуыздарының түзілуін ынталандырады және қабынудың жергілікті медиаторы ретінде әрекет етеді, гистаминнің, плазминоген, тромбоциттерді жандандыру факторының боса-уына жағдай жасайды және бос радикалдардың түзілуін ширатады. Бұдан басқа, ол Т және В лимфоциттерін, NK – жасушаларын, эндотелий жасушаларын жандандырады, лейкоциттердің басқа цитокиндердің өнімдерін - 2, 6, 8- интерлейкиндері мен g – интерферонын ынта-

ландырады [19].

C.Dinarello зерттеуінде көрсетілгендей, 1-интерлейкиннің экспрессиясының артуы қабыну аурулары кезінде аурудың асқынып келе жатқанының иммундық болжамдық өлшемі ретінде қарастыруға болады [20].

J. Nosenpud және авторластарының тәжірибелік жұмысына сәйкес 1b -интерлейкиннің вольтажды – егеуқұйрық жүрекшесінің кардиомио-циттеріндегі тәуелді кальций әлеуетін басады [21]. Жүрек бұлшық етінің қысқару қабілетін төмендетеді. Бұдан басқа, физиологиялық шоғырланымдарда 1b – интерлейкиннің фосфоламбан генінің – кішігірім пентамерлік ақуыздың, кар-диомиоциттердің қысқаруын, өзектік реттеушінің экспрессиясын ингибирлейді [22].

Ісіктің шіру факторы иммундық патологиялық реакциялардың дамуында үлкен мағынаға ие. Төменгі шоғырланымда ол тіндік гомеостазды реттеудің маңызды физиологиялық рөлін атқарады, ал жоғарғы шоғырланымда – патологиялық эндокринге ұқсас әрекетті жасайды [23], мета-болиттік арықтау және гемодинамикалық бұзылысты тудырады. 1985 жылы-ақ J. Parilo және авторластары септикалық естен танумен ауырған адамдардың сарысуынан кейінірек - а ісігінің шіру факторы ретінде теңестірілген «жүректің бұлшық етінің тежелу субстанциясын» тапқан [24]. Септикалық естен тану кезінде - а ісігінің шіру факторы кальцийдің жасушаға түсуіне тікелей әсер ету есебінен және азот тотығы синтезі модуляциясы арқылы жүректің бұлшық етінің депрессиясын тудырады деп есептеледі.

Егеуқұйрықтарға 15 күн ішінде енгізілген ісіктің шіру факторының төменгі мөлшерлерінің кардиотроптық әрекетін зерттеген B. Vozkurt және авторластары маңызды нәтижелерге қол жеткізді. Ісіктің шіру факторының күллі қарынша, сондай-ақ оқшауланған кардиомиоциттердің денгейінде сол жақ қарыншаның функциясының уақытқа тәуелді дағдарысын тудыратыны анықталған [25]. Ісіктің шіру факторын енгізу күре тамыр қысымы өзгерісі мен тамырдың соғуының жоқ болған кезінде шығару фракциясын 15-20% төмендетті. Ісіктің шіру факторының ұзаққа созылған инфузиясы сол қарынша қалыңдығының азаюынан білінетін сол қарыншаны қайта модельдеуге жағдай жасаған, оның үстіне бұл өзгерістер ісіктің шіру факторын енгізуден кейін толық қайт-қан жоқ. Алынған деректер сол қарыншаны қайта модельдеудің бұзылуы ісіктің шіруінің демеуші факторымен, фибриллярлық коллагендік матрикстің ыдырауымен байланысты деп болжалдауға мүмкіндік береді.

В. Giroir пен авторластары өткізген зерттеулерде басында жүректің бұлшық етінің қабынған аурулары кезінде жүректің бұлшық етіне шоғырланған жасушалар немесе жандандырылған моноклеарлық шеткі жасушалар -а ісіктің шіру факторының негізгі көзі болып келеді деп шамаланған. Одан кейін сепсиспен ауырған және жүрегі жеткіліксіз жұмыс істейтін адамдардың кардиомиоциттерінің ісіктің шіру факторының экспрессиясы мен синтезіне қабілеті бар екені және жүрегі жеткілікті жұмыс істейтін кардио-миоциттерінің мұндай қабілетінің жоқ екені анықталған [26].

Басқа қабынуға қарсы цитокин – жіті кезеңдік жауаптың сатылылығын реттеуге қатысатын 6-интерлейкин 1-интерлейкиннің индукциясы мен ісіктің шіру факторын сезіп қояды. Жүректің бұлшық етінің қабынған аурулары кезінде анықталған сарысудағы 6-интерлейкиннің шоғырлануының артуы жүректің бұлшық етінің қабыну белсенділігін зертханалық таңбалағыштарымен түзетіледі [27]. Т. Tsutamoto мен авторластарының деректері бойынша 6-интерлейкиннің шоғырлануының артуы жүректің тоқыраулы жеткіліксіз жұмыс істеуі кезінде қолайсыз болжалдауының таңбалағышы болып мен келеді [28].

Р. Aukrust пен авторластарының деректері бойынша айналмалы қабыну цитокиндерінің белсенділігі down – regulation механизмі бойынша ерекше ерігіш қабылдағыштарымен және қабынуға қарсы цитокиндермен қалпына келтіріледі. Авторлар қабынуға қарсы цитокиндердің қан плазмасында шоғырлануын (6, 8 – интер-лейкиндерін, а – ісігі шіруі факторын), цито-киндік ерігіш қабылдағыштардың және олардың антогонистерінің деңгейін, сонымен қатар қабынуға қарсы цитокиндердің құрамын (10-интерлейкин, b -1 өсудің түрлендіруші факторын) зерттеген. Алынған нәтижелерді талдау жүрегі жеткіліксіз жұмыс істейтін сырқат адамдардың қанында -а ісігі шіруі факторының, 6-интерлейкин және олардың қабылдағыштарының құрамының жоғарылайтынын көрсетті. Жүрегі жеткіліксіз жұмыс істейтін сырқат адамдарда қабынуға қарсы цитокиндердің шоғырлануы айтарлықтай төмендейтіні анықталған, оның үстіне 10-интерлейкин деңгейі -а ісігі шіруі факторының құрамымен теріс түзетілген. 6-интерлейкин белсенділігінің және – а ісігі шіруі факторының жоғарылауы азот тотығы эндотелийі өнімінің мөлшеріне теріс әсер еткен. Бұл орайда қабынуға қарсы цитокиндердің түзілуінің бұзылуы жүректің жеткіліксіз жұмыс істеу этиологиясына тәуелді болмаған және сол қарыншаның

функциясының қатты бұзылуы сырқат адамдарда көбірек білінген. Зерттеушілер жүректің жеткіліксіз жұмыс жасауы кезінде қабынатын және қабынуға қарсы цитокиндердің өнімінің теңсіздігі пайда болады деген қорытындыға келді [29]. Бұл өзгерістер оның этиологиясына қарамастан қан айналымы жеткіліксіздігі эволюциясының жалпы жолының соңы болуы мүмкін.

Қабынуға қарсы цитокиндерден басқа жүректің бұлшық еті қабынған адамдардың қан плазмасында лимфоциттерді саралауды реттеуде негізгі рөл атқаратын 2-интерлейкин деңгейінің жоғарылағаны анықталады. 2-интерлейкин және оның ерекше мембрандық қабылдағыштары жандандырылған Т – лимфоциттері арқылы синтез-деледі. 2-интерлейкин қабылдағышы а және b- тізбектерін қамтитын, 2-интерлейкинді төменгі және аралық ұштарымен, сонымен қатар g – тізбегімен байланыстыратын үш полипептидтік тізбектен тұрады [30].

С. Kishimoto және авторластары 2-интерлейкин арқылы жандандырылған, лимфокин жандандырылған қырғыш жасушалар деп аталатын лимфоциттердің цитотоксикалық белсенділігін зерттеу кезінде қызықты нәтижелер алған [31]. Тәжірибеде өзіндік иммундық қабыну кезеңінде тышқандарға 2-интерлейкинді экзогендік енгізудің лимфокин жандандырылған жасушаларды айқын жандандыруға және ауру барысының күрт нашарлауына апарып соқтыруы көрсетілген.

Цитокиндердің апоптоз сигналын тиісті жасушалық қабылдағыштарға беруі салдарынан пайда болатын кардиомиоциттердің апоптозы цитокиндердің жүректің бұлшық етінің жиырылу қабілетінің қайтпайтын бұзылуына апаратын қабынуға қарсы жүректің негізгі тежелуінің әсері ретінде қаралады [32]. Жүрек қуыстарының кеңеюіне кедергі жасайтын өсу факторлары кардио-миоциттердің апоптозына қарсы әрекет ететін жүйе болып келеді [33].

Сонымен қатар жүректің жеткіліксіз жұмыс істеуі кезінде қабынуға қарсы цитокиндердің құрамы иммунитеттің жасушалы буынының функционалдық белсенділігінің күйжағдайымен, лейкоциттердің бағытталған қозғалысын тудыратын ақуыздардың өнімімен және молекулалардың жабысу экспрессиясымен, эндотелий арқылы жүректің жасушадан тыс матриксімен байланысты [34]. Соның салдарынан пайда болатын моноклеарлық жандандырылған жасушалар арқылы жүректің бұлшық етінің шоғырлануы қабынуға қарсы цитокиндердің синтезіне жағдай жасайды, бұл жүректің бұлшық етіне жасушалардың иммундық

компетенттік жаңа үлестерін тартады, сол арқылы “кесірілген шеңберді” тұйықтайды.

Сайып келгенде, созылмалы ревматикалық жүрек ауруының кезінде цитокиндерді зерттеу өзекті мәселе болып келеді. Осы медиаторлардың табиғаты мен функциялары туралы пайда болып отыратын жаңа деректер ауру патогенезісі туралы ұғынымды толықтырады. Цитокиндердің рөлі айқындалған сайын жүректің жеткіліксіз жұмыс істеуін диагностикалау мен оның асқинуына әсер етудің жаңа әдістерін жасаудың зор мүмкіндіктері, сонымен қатар иммундық – қабыну процесін бақылауды жүзеге асыратын цитокинмен емдеудің сұлбаларының әзірленімдері ашылуда.

ӘДЕБИЕТ

1. *Насонова В.А., Кузьмина Н.Н.* Ревматикалық қызу және жүректің ревматикалық ақауы: қазір және болашақта // *Вестник РАМН.* №11. 71-74-бб.
2. Ревматизм және жүрек ауруы (ДДҮ зерттеу тобының баяндамасы). Женева, 1989.
3. *Насонова В.А.* XX ғасырдағы ревматикалық қызба (ревматизм) // *Терапевтикалық мұрағат.* 1998. №9. 41-45-бб.
4. *Шостак Н.А.* Ревматикалық қызбаның диагностикасы мен бастапқы профилактикасының жаңа мүмкіндіктері: *Мед. ғыл. докт. дис. М., 1996. 354-бб.*
5. *Анохин В.Н.* Ревматикалық қызбаның этиологиясы мен патогенезіне қазіргі заманғы көзқарастары // *Российский мед. журнал.* 1997. №4. 4-11-бб.
6. *Белов Б.С.* Ғасыр аяғындағы жіті ревматикалық қызба // *Русский медицинский журнал.* №18. 7-т. 7-18-бб.
7. *Джузенова Б.С.* Ревматикалық қызба және жас (жаңадан қабылданған) еркектердегі оның нәтижелері: *Мед. ғыл. д-р дис. автореф. М., 1992.*
8. *Ильин М.Г., Сердюченко Е.Н.* Ревматизм: Диагностика мен емдеудің өзекті проблемалары // *Украинский ревматологический журнал.* 2001. №3. 39-41-бб.
9. *Mann D.J., Young J.B.* Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105:897-904.
10. *Arai K., Lee F., et al.* Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann. Rev. Biochemist.* 1990; 59; 783.
11. *Aggarwal B., Pocsik E.* Cytokines: from clone to clinic. *Arch. Biochemist. Biophys.* 1992; 292:335-345.
12. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Қабыну және иммунитет реакциясын реттеудегі моноклеарлық фагоциттердің цитокиндері // *Иммунология.* 1995. №3. 30-43-бб.
13. *Ярилин А.А.* Цитокиндер жүйесі мен норма және патологиядағы оның жұмыс жасау қағидасы. *Иммунология* // 1997. №5. 7-13-бб.
14. *Медуницин Н.В.* Цитокиндер мен аллергия // *Иммунология.* 1999. №5. 5-9-бб.
15. *Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В.* Иммундық цитокиндер және жергілікті иммундық түзету // *Иммунология.* 1995. №1. 4-7-бб.
16. *Фрейдлин И.С., Назаров П.Г.* Қабынуға қарсы цитокиндердің және жіті кезеңдегі ақуыздардың реттеуіш функциялары. // *Вестник РАМН.* 1999. №5. 28-32-бб.
17. *Ляшенко А.А., Уваров В.Ю.* Цитокиндерді жүйелеу мәселесіне. Қазіргі заманғы биологияның табыстары. 2001. 121 (6). 589-603-бб.
18. *Черешнев В.А., Гусев Е.И.* Қабыну иммунология: цитокиндердің рөлі // *Медицинская иммунология.* 2001. №3. 361-368-бб.
19. *Насонов Е.Л.* 1-интерлейкин және адам патологиясындағы оның рөлі // *Терапевтический архив.* 1987. №12. С. 112-117.
20. *Dinarello C.* Biologic basis for interleukin -1 in disease. *Blood.* 1996. 87:2095-2147.
21. *Hosenpud J.D., Cambell S.M., Mendelson D.J.* Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J. Heart. Transpl.* 1998; 8:460-464.
22. *McTiernan C.F., Lemster B.H., Frye C.* Interleukin-1-beta inhibits phospholamban gene expression in cultured cardiomyocytes. *Circ.Res.* 1997; 81:493-503.
23. *Tracey K.J., Cerami A.* Tumor necrosis factor: a plethoric cytokine and therapeutic agent. *Ann. Rev. Immunology.* 1994; 45: 491-503.
24. *Parillo J.E., Burch C., Shelhamer J.H.* A circulating myocardial depressant substans in humans with septic shock. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1539-1553.
25. *Bozkurt B., Kribbs S.B.* Path physiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97:1382-1391.
26. *Girouir B.P., Horton J., et al.* Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during burn shock. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H118-H124.
27. *Hirano T., Abira S., et al.* Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunol. Today.* 1990; 11: 443-449.
28. *Trutamoto T., Hisanaga T., et al.* Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1994; 90 (Suppl. I):I-381.
29. *Aukrust P., Ueland T., et al.* The cytokine network in congestive heart failure: disbalans between proinflammatoru and anti-inflammatory mediators. *European Heart Journal.* 19: A170.
30. *Симбирцев А.С.* Интерлейкин-2 және оның рецепторлық комплексі // *Иммунология.* 1998. №6. С.3-8.
31. *Kishimoto C., Kawai C., et al.* Animal model of silent myocarditis in athymic mice. *Cardiovas. Res.* 1986; 20:768-773.
32. *MacLellan W. R., Schneider M.D.* Death by design. Programmed cell death on cardiovascular biology and disease. *Circ.Res.* 1997; 81: 137-144.
33. *Stewart C. H., Rotwein P.* Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 76: 1005-1026.
34. *Devaux B., Schols D., et al.* Up regulation of cell adhesion molecules and the presents of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 470479.

Резюме

В статье приведены современные литературные данные о системе цитокинов и ее роли в патогенезе ревматической болезни сердца. Исследование системы цитокинов у больных ревматической болезнью сердца открывает широкие возможности к созданию новых методов диагностики и

воздействия на прогрессирование сердечной недостаточности, а также разработки схем цитокинотерапии, осуществляющих контроль за иммуно-воспалительным процессом.

Summary

In article the modern literary data on cytokine systems and its roles in pathogenesis rheumatic illness of heart are resulted. Research of cytokine system at patients with rheumatic illness of heart opens ample opportunities for creation of new methods of diagnostics and influence on progressing of intimate insufficiency, and also development of treatment of cytokines, carrying out the control over immune inflammation process.