



## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ИБС У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

<sup>1</sup>Ташкенбаева Элеонора Негматовна

<sup>2</sup>Ражабова Нилуфар Турабаевна

<sup>3</sup>Матязовой Фарогат Рейимбергановна

<sup>1</sup>Заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Самаркандского государственного медицинского университета, Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup>Ассистент кафедры Педиатрии и ВСД, Ургенчский филиал ТМА, Ургенч, Узбекистан

<sup>3</sup>Ассистент кафедры Общей гигиены, Ургенчский филиал ТМА, Ургенч, Узбекистан

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8014115>

### ARTICLE INFO

Received: 29<sup>th</sup> May 2023

Accepted: 06<sup>th</sup> June 2023

Online: 07<sup>th</sup> June 2023

### KEY WORDS

ИБС, менопауза, цитокины, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и ФНО $\alpha$ , Цимицифуга.

### ABSTRACT

Мы провели изучение взаимосвязи степени продукции изученных цитокинов сыворотки крови со степенью выраженности климактерического синдрома у больных ИБС. Результаты исследования показали, что ИБС протекает на фоне выраженной активации иммунной системы при наличии тяжелой степени климактерического синдрома. Интерлейкин-17, ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, индуцируют воспаление при ИБС. Это указывает на мощный провоспалительный эффект и ускорение пролиферации, и дифференцировку мезенхимальных клеток у данных больных.

**Актуальность.** Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В структуре сердечно-сосудистых заболеваний наиболее существенную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая одно из ведущих мест среди причин смертности взрослого населения [1, 3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от ССЗ погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС-более 7 млн. [2].

Влияние менопаузы и гормональной терапии на выработку цитокина и уровень в плазме одинаково сложно. Старение связано с увеличением уровня циркулирующих воспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNF $\alpha$ , процесс, часто называемый воспаленным старением, и, как полагают, способствует развитию нескольких хронических заболеваний, таких как саркопения, болезнь Альцгеймера, остеопороз и некоторые виды рака [4-5]. В одном перекрестном исследовании как IL-6, так и растворимый рецептор IL-6 были значительно выше у пациенток в период постменопаузы, чем у пациенток в период пременопаузы, также показатели уровня IL-6 были в десять раз выше среди долгожителей, чем у пациенток в период пременопаузы [5]. Выработка IL-6 после стимуляции in vitro также увеличивается с возрастом. Более конкретно, стимуляция PBMC in vitro с LPS показывает самую высокую выработку IL-6, а также TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у женщин в возрасте от 52 до 63 лет по



сравнению с молодыми взрослыми женщинами [6]. Интересно, что выработка IL-6 стимулируемым ЛПС выше у женщин, принимающих эстроген плюс непрерывный режим прогестерона, но не у женщин, получающих только эстроген, по сравнению с непользователями [7]. Аналогичным образом, у женщин, получавших транскожный эстроген, наблюдалось значительное снижение уровня IL-6 в сыворотке крови после трех месяцев лечения по сравнению с женщинами в постменопаузе, которые этого не делали. Действительно, уровни IL-6 в сыворотке крови показывают отрицательную корреляцию с уровнями эстрогена в сыворотке крови у пользователей [и у женщин, охватывающих переходные стадии менопаузы в возрасте от 40 до 65 лет [8].

Сообщалось о тенденции к увеличению уровня IFN $\gamma$  в сыворотке крови во время ранней менопаузы (<5 лет после менопаузы) с последующим небольшим снижением поздней менопаузы. Аналогичным образом, производство IFN $\gamma$  в цельной крови или PBMC в ответ на стимуляцию РНА или LPS *in vitro* начинает увеличиваться примерно в возрасте 40 лет и достигает пика в раннем и среднем менопаузе, прежде чем снова уменьшиться во время поздней менопаузы. Предыдущие исследования *in vitro* показали, что эстроген оказывает двухфазное влияние на выработку IFN $\gamma$  стимулируемыми ЛПС образцами цельной крови, с низким уровнем стимуляции эстрогена и высокими уровнями, ингибирующими выработку. Таким образом, возможно, что по мере снижения уровня эстрогена в раннем периоде менопаузы он стимулирует увеличение производства IFN, прежде чем стать слишком низким во время менопаузы, чтобы иметь эффект [9]. Уровни IFN $\gamma$  в сыворотке снизились у женщин в перименопаузе, перенесших двустороннюю сальпингоофэктомию, и увеличиваются после начала лечения эстрогенами. С другой стороны, комбинированная гормональная терапия связана с более низкой выработкой IFN $\gamma$ , вероятно, из-за противоположного эффекта прогестерона. Описано преходящее увеличение сывороточного IL-2 у женщин с - в первые пять лет менопаузы, и данные свидетельствуют о слабой отрицательной корреляции с уровнями эстрогена в сыворотке [10]. Аналогичным образом, выработка IL-2 после стимуляции LPS цельных культур крови увеличивается с возрастом, достигая пика во время ранней менопаузы, а затем снижается [12]. Другое исследование показало, что трансдермальная реклама эстрогена не изменяет уровень IL-2 в плазме [13].

Разница во влиянии менопаузы на уровни IL-2 в плазме между этими исследованиями, возможно, была результатом пути введения эстрадиола. Трансдермальное введение может не повышать уровень эстрогена в плазме настолько, чтобы оказывать влияние на выработку IL-2. В качестве альтернативы повышение уровня IL-2 после перорального введения эстрогена может быть связано с печеночными эффектами первого прохода, такими как повышение уровня СРБ, которые не наблюдаются во время трансдермального введения эстрадиола. Сообщалось, что уровни IL-4 в плазме увеличиваются после менопаузы, и ГТ обращает вспять это увеличение. И наоборот, оофэктомию снижает уровень IL-4, но ЕТ не повлияла на это снижение [14]. В РНА стимулированная цельная кровь выработка IL-4 не увеличивается до середины менопаузы, а затем становится значительно ниже в поздней менопаузе. Сообщалось, что уровни ФНО в сыворотке крови увеличиваются



после менопаузы, в то время как в других исследованиях сообщалось об отсутствии изменений в уровнях ФНО в сыворотке крови [15]. ГТ снижает уровень ФНО $\alpha$ . Аналогичным образом, данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что менопауза связана с повышением уровня IL-1 $\beta$  в плазме и что ГТ обращает вспять это увеличение, в то время как другие исследования сообщают только о преходящем увеличении циркулирующего IL-1 $\beta$  [16]. Влияние менопаузы на IL-10 и IL-12 одинаково спорно: в некоторых исследованиях сообщается об увеличении, в то время как в других сообщается об отсутствии изменений или снижении этих цитокинов. ГТ и трансдермальный эстроген, по-видимому, не оказывают влияния на уровни IL-10 [17].

**Материалы и методы исследования.** В работе был проведен анализ 184 женщин в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст  $46,8 \pm 3,6$  лет), проходивших обследование и лечение в Ургенчском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии за период 2018–2021 гг.

Проводились общеклинические исследования: Анамнез, жалобы, общий осмотр, артериальное давление, гинекологическое исследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ).

Во время исследования были изучены все симптомы, которые возникали у женщин каждой группы. Выясняли, к какой группе нарушений относятся те или другие проявления синдрома. К I группе относили нейровегетативные нарушения: высокое АД, головная боль, приступы сердцебиения, зябкость, озноб, сухость кожи, жар, нарушения сна, симпатоадреналовый криз. Ко II группе – обменно-эндокринологические нарушения: ожирение, гипотрофия половых органов, нарушения функции щитовидной железы, надпочечников, боли в суставах, мышцах. К III группе – психоэмоциональные нарушения: ухудшение памяти, уменьшение трудоспособности, раздражительность, плаксивость, ухудшение настроения.

**Результаты исследования.** В исследуемых группах боль в области сердца имела стенокардический характер и подтверждалась инструментальными методами. Диагноз ИБС устанавливали по общепринятым критериям на основании анамнеза, климактерической карте и результатов дополнительных исследований (ЭКГ, толерантностью к физической нагрузке, вариабельностью сердечного ритма, липидограммой). У пациентов основной группы имели место такие проявления ИБС, как стенокардия напряжения I-III ФК, постинфарктный кардиосклероз. Больных с острым коронарным синдромом и выраженной сердечной недостаточностью, нарушением сердечного ритма в исследование не включали. Выраженность хронической сердечной недостаточности устанавливали по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1935 г.) и по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с определением четырех функциональных классов (ФК), с использованием 6 минутной ходьбы.

Из 164 пациенток со средней и тяжелой степенью климактерического синдрома, в зависимости от наличия ИБС, были сформированы две группы для последующего сравнительного анализа.

1. Основная группа включала в себя 86 (52%) пациенток с ИБС. У всех пациенток наблюдалось отсутствие менструаций на протяжении более 1 года. У 73 (85%) больных



этой группы менопауза была физиологическая, у остальных 13 (15%) — хирургическая.

2. Группа сравнения включала в себя 78 (48%) пациенток без ИБС, у которых наблюдался регулярный или нерегулярный менструальный цикл, либо с отсутствием менструаций в течение менее 1 года.

У 29 пациенток был прослежен катамнез заболевания в течение 3 лет после включения в исследование в зависимости от характера используемой терапии. При выписке из стационара всем пациенткам была назначена терапия, включавшая цимицифугу. Больные вели специальный дневник, в котором отражались изменения самочувствия, количество визитов к врачу, госпитализаций и результаты лабораторно-инструментального обследования.

В течение двух лет после выписки из стационара цимицифугу продолжали принимать 9 (31%) женщин, остальные по различным причинам и в различные сроки прекратили прием цимицифуги. Для сравнительного анализа были сформированы две группы:

1. Пациентки, которые получали цимицифугу в течение всего периода наблюдения (1-я группа,  $n=9$ );
2. Пациентки, которые прекратили прием цимицифуги на любом этапе наблюдения (2-я группа,  $n=20$ ).

**Взаимосвязь гормонального гомеостаза с цитокиновым дисбалансом в дестабилизации ИБС у больных в менопаузальном периоде.**

Наряду с гормональным гомеостазом изучен дисбаланс провоспалительных **цитокинов** IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и ФНО $\alpha$  в дестабилизации ИБС у пациенток в менопаузальном периоде до назначения цимицифуги (табл.3) и после лечения этим препаратом (табл. 3.13).

**Таблица 3.13**

**Концентрации провоспалительных **цитокинов** IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и TNF $\alpha$  у пациенток в постменопаузе без и с доказанной ИБС на фоне традиционной фармакотерии**

Группы	IL- 1- $\beta$ , пг/мл	IL -6, пг/мл	IL -17, пг/мл	TNF $\alpha$ , пг/мл.
Контроль ( $n=20$ )	7,9 $\pm$ 0,44	5,6 $\pm$ 0,39	3,14 $\pm$ 0,15	3,2 $\pm$ 0,28
1 группа ( $n=78$ ) ПМП без ИБС	10,5 $\pm$ 0,21	7,9 $\pm$ 0,16	8,1 $\pm$ 0,15	5,3 $\pm$ 0,15
2 группа ( $n=86$ ) ПМП с ИБС	16,8 $\pm$ 0,23	14,7 $\pm$ 0,19	12,3 $\pm$ 0,28	9,6 $\pm$ 0,20

Определение концентрации IL-1-бета базировалось с учетом его важной роли в развитии местного и системного воспалительного процесса. IL-1 $\beta$  повышает гемопоз, проницаемость сосудистой стенки, а также запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада. Так, в группе пациенток с ПМП без ИБС содержание IL- 1- $\beta$  соответствовало 10,5 $\pm$ 0,21 пг/мл, а у женщин с ПМП+ИБС установлено на уровне 16,8 $\pm$ 0,23, что превышало нормативные показатели на 1,32 и 2,13 раза соответственного группам наблюдения.





Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении количества маркера острых системных воспалений - провоспалительного цитокина IL-6, оказывающего влияние на многие органы и системы организма. Биологическая роль IL-6, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза). Нарушение регуляторных систем, сопровождающее повышенным производством продукции IL-6 у пациенток в ПМП и ИБС на фоне традиционного лечения, возможно, усугубляет повреждение сердечной ткани вследствие аутоиммунной реакции.

Интерлейкин-17 проявляет выраженную провоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, тем самым способствуя развитию аутоиммунных патологических реакций, в том числе индукции воспаления при ИБС. У 87 женщин в ПМП без ИБС на фоне традиционного лечения содержание  $8,1 \pm 0,15$  пг/мл IL-17 превышает контрольные значения в 2,6, а группе с ПМП с ИБС в 3,9 раза. Это указывает на мощный провоспалительный эффект и ускорение пролиферации, и дифференцировку мезенхимальных клеток.

В двух группах наблюдения активация продукции интерлейкин-17 повышала концентрации внеклеточного белка TNF $\alpha$ . Данный биомаркер активнее вырабатывается в группе пациенток с ПМП + ИБС ( $9,6 \pm 0,20$  пг/мл).

В табл.4 приведены результаты изучения ЗГТ с использованием эстрогенсодержащего препарата «Цимицифуга». Следует отметить, что дисбаланс половых гормонов мог послужить причиной непосредственного повреждения миокарда и ИБС. Так, установлено, что назначение «Цимицифуга» активирует продукцию провоспалительные интерлейкины. В нашем случае прогноз у пациенток, как правило, благоприятный и на первый план выходит снижение качества жизни, что заставляет их снова и снова обращаться к врачу, приводя к значимым экономическим затратам и психологическому дискомфорту. Поэтому изучение качества жизни женщины в этом периоде приобретает особую актуальность.

**Таблица 3.14**

**Концентрации провоспалительных цитокинов IL1- $\beta$ , IL-6, IL-17 и TNF $\alpha$  у пациенток в постменопаузе без и с доказанной ИБС на фоне традиционной фармакотерии в сочетании с «Цимицифуга»**

Группы	IL- 1- $\beta$ , пг/мл	IL -6, пг/мл	IL -17, пг/мл	TNF $\alpha$ , пг/мл.
Период менопаузы без ИБС (n=38)	$8,4 \pm 0,35$	$6,2 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,27$	$4,2 \pm 0,20$
Постменопауза без ИБС, trad. лечение +Ц (n=40)	$8,1 \pm 0,26$	$5,8 \pm 0,22$	$4,3 \pm 0,18$	$3,9 \pm 0,22$
Период менопаузы с ИБС, trad. лечение (n=42)	$13,7 \pm 0,40$	$12,8 \pm 0,30$	$9,6 \pm 0,36$	$7,8 \pm 0,29$
Период менопауза с	$11,2 \pm 0,36$	$12,3 \pm 0,24$	$7,5 \pm 0,39$	$6,5 \pm 0,25$



ИБС, trad. лечение  
+Ц (n=44)

Оценка корреляционных взаимоотношений между про- и противовоспалительными интерлейкинами у пациентов со стабильной ИБС выявила некоторые особенности (таблица 3.20). У пациентов без ИБС установлена прямая достоверная связь умеренной силы между провоспалительным интерлейкином-6 и противовоспалительным интерлейкином-17 ( $R = +0,3$ ;  $p = 0,04$ ) и обратная – между ИЛ-17 и ИЛ-6 ( $R = -0,3$ ;  $p = 0,04$ ). Выраженный климактерический синдром характеризовался наличием достоверной прямой связи ИЛ-6 с ИЛ-17 ( $R = +0,3$ ;  $p = 0,05$ ) и ИЛ-17 с ИЛ-6 ( $R = +0,3$ ;  $p = 0,05$ ).

**Таблица 3.20**

**Корреляционные взаимоотношения между цитокинами и наличием ИБС**

Цитокины		ИЛ-6	ИЛ-17
Пациенты без ИБС, n = 30	ИЛ-6	-	+0,3; p = 0,04
	ИЛ-10	-0,3; p = 0,04	-
Пациенты с ИБС, n = 30	ИЛ-6	-	+0,3; p = 0,05
	ИЛ-10	+0,3; p = 0,05	-

Таким образом, можно предположить, что активация системного воспаления у женщин в период менопаузы без ИБС сопровождается компенсаторным подъемом противовоспалительной активности, тем самым сохраняется цитокиновый баланс.

Поскольку для разработки конкретных профилактических мероприятий важнейшее значение имеют факторы, на которые можно влиять, наибольший интерес вызывают АГ, нарушение обмена липидов, курение, избыточная масса тела и т.д.

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ИБС протекает на фоне выраженной активации иммунной системы при наличии тяжелой степени климактерического синдрома. Сравнительный анализ напряженности функционирования этих двух систем при атеросклеротическом процессе позволил выявить наличие тесной взаимосвязи отдельных параметров иммунного воспаления и климактерического синдрома.

## References:

1. Абдиева Г. А. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с климактерической кардиопатией // Наука и образование: проблемы и стратегии развития. – 2017. – Т. 2. – №. 1. – С. 26-29.
2. Абдиева Г., Ташкенбаева Э., Музаффарова Ю. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2016. – №. 4 (91). – С. 156-158.
3. Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА) // Рациональная



фармакотерапия в кардиологии. - 2020. - Т. 16, №2. - С. 258-265. doi:10.20996/1819-6446-2020-04-12.

4. Болотова, Е.В. Приверженность к рекомендациям по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Болотова, И.М. Комиссарова. - Текст : непосредственный // Доктор.Ру. - 2017. - № 5 (134). - С. 25-30.

5. Ватутин, Н.Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная. - Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. - 2017. - № 1. - С. 30-34. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34. 122

6. Гендерное сравнение клинко-ангиографических особенностей инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста / Н.М. Балаян, М.М. Шебзухова, Н.С. Грачев [и др.]. - Текст : непосредственный// Вестник РГМУ. - 2016. - №5. - С. 44- 50.

7. Гендерные различия в течении инфаркта миокарда / Э.Х. Харисова, Л.В. Балеева, З.М. Галеева [и др.]. - Текст : непосредственный// Неотложная кардиология. - 2018. - №4. - С. 35-40. doi: 10.25679/EMERG CARDIOLOGY.2019.92.81.004

8. Ефанов, А.Ю. Половозрастные особенности частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией, входящих в регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями в Тюменском регионе / А.Ю. Ефанов, И.В. Медведева, С.В. Шалаев. - Текст : непосредственный // CardioСоматика. - 2017. - Т.8, №1. - С. 25-26. - (Содерж. журн.: XII Научно-практическая конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, Россия, 20-21 апреля 2017 г.): материалы конференции).

9. Зайцева, В.В. Взаимосвязь факторов риска ИБС и состояния коронарного русла у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.05 / Зайцева Виктория Вячеславовна. - Москва, 2012. - 22 с. - Текст : непосредственный.

10. Касумова Ф.Н., Фараджева Н.А., Сравнительная характеристика факторов риска как предикторов ишемической болезни сердца у женщин при эпидемиологическом и клиническом обследовании- Текст : непосредственный// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т.18, №1. - С. 90-94. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-90-94 133

11. Леонова И.А., Болдуева С.А., Феоктистова В.С. Инфаркт миокарда у женщин: особенности течения и прогноз// Сборник тезисов Всероссийская научно-практическая конференция Боткинские чтения (11- 12 мая 2017 г.). - Санкт-Петербург, 2017. - С.154

12. Садыкова, А.Р. Сердечно-сосудистый риск и непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у женщин климактерического периода // Казанский медицинский журнал. - 2014. - Т.95, №3. - С. 315-322.

13. Бойцов, И.В. Самородская, Н.Н. НикулинаСравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А.. - Текст : непосредственный// Терапевтический архив. - 2017. - Т.89, №9. - С. 53-59. doi:10.17116/terarkh201789953-59.



14. Супрядкина, Т.В. Современные тенденции течения острого коронарного синдрома у молодых женщин в условиях урбанизированного севера (на примере г. Архангельска) / Т.В. Супрядкина, В.В. Черепанова, О.А. Миролюбова. - Текст : непосредственный// Медицинская экология. Экология человека. - 2014. - №11. - С. 55-60.
15. Ташкенбаева Э. Н. и др. АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 3.
16. Negmatovna, T. E., Khudayberdievich, Z. S., Sayfutdinovich, K. Z., Khidirnazarovich, T. D., Shukhratovna, K. F., & Abdullaevna, A. G. (2019). Urate regulation gene polymorphisms are correlated with clinical forms of coronary heart disease. International Journal of Pharmaceutical Research, 11(3), 198-202.
17. Negmatovna, T. E., & Alievna, A. G. (2018). Features of ischemic heart disease in association with climacteric cardiopathy. European science review, (3-4).