

кивают необходимость дальнейших популяционно-генетических исследований и внедрения генотипирования END1 в клиническую практику для ранней стратификации риска и персонализированного лечения больных ХСН с почечной дисфункцией.

Выводы

1. Таким образом, установлено, что данные свидетельствуют о достоверной ассоциации полиморфизма Lys198Asn гена END1 с развитием почечной дисфункции у пациентов с ХСН. Повышенная частота мутантного аллеля Asn и генотипа Asn/Asn указывает на его потенциальную роль как прогностического маркера. Генетический анализ данного полиморфизма может быть полезен для раннего выявления риска и персонализированного подхода к ведению пациентов.

2. Полиморфизм Lys198Asn негативно влияет на активность гена END1, регулирующего синтез эндотелина-1 – мощного вазоконстрикторного пептида. У пациентов с почечной дисфункцией данный вариант может приводить к повышенной экспрессии эндотелина-1, что способствует вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции и прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Это, в свою очередь, усугубляет течение сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Полученные данные подчеркивают значимость генетического тестирования полиморфизма Lys198Asn для раннего выявления риска сосудистых осложнений и оптимизации терапии. Перспективные исследования направлены на изучение взаимосвязи этого полиморфизма с хронической сердечной недостаточностью, гипертензией и метаболическими нарушениями, а также на оценку его прогностической и терапевтической ценности в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annapareddy S.N., Elumalai R., Lakkakula B.V., Ramanathan G., Periyasamy S. Endothelin 1 gene is not a major modifier of chronic kidney disease advancement among the autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Nephropharmacol.* 2015 Dec 9. Vol. 5(1). P. 13–18. PMID: 28197493; PMCID: PMC5297500.
2. Bingül İ., Aydingöz İ.E., Vural P., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. The Evaluation of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Type A Gene Polymorphisms in Patients with Vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2016 Jan-Feb. Vol. 61(1). P. 118. doi: 10.4103/0019-5154.174076. PMID: 26955120; PMCID: PMC4763630.
3. Challen G.A., Bertoncello I., Deane J.A., Ricardo S.D., Little M.H. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul. Vol. 17(7). P. 1896–1912. doi: 10.1681/ASN.2005111228. Epub 2006 May 17. PMID: 16707564.
4. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M., Pletcher M.A., Smith A.E., Tang K., Yuan C.-W. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-Cause and Cause-Specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet (Lond. Engl.)* 2018. Vol. 392. P. 2052–2090. [CrossRef]
5. Gupta A. An Overview of Gene Variants of Endothelin-1: A Critical Regulator of Endothelial Dysfunction [Internet]. *Endothelial Dysfunction – A Novel Paradigm.* IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108108>
6. Gimbrone M.A.; García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 620–636. [CrossRef]
7. Himmelfarb J., & Ikizler T.A. (2007). «Hemodialysis». *New England Journal of Medicine.* Vol. 357(25). P. 2723–2734.
8. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and Communication-Worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34. P. 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
9. Nepal G. Ojha R. Dulal H.P. Yadav B.K. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 Oct; 9(10):e01424. doi: 10.1002/brb3.1424. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566901; PMCID: PMC6790320.
10. Thomas B., Matsushita K., Abate K.H., Al-Aly Z., Ärnlöv J., Asayama K., Atkins R., Badawi A., Ballew S.H.; Banerjee, A.; et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28. P. 2167–2179. [CrossRef] [PubMed]
11. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins* 2018. Vol. 10. P. 33. [CrossRef]

12. Yilmaz M.I.M.I., Saglam M., Caglar K., Cakir E., Sonmez A., Ozgurtas T., Aydin A., Eyileten T., Ozcan O., Acikel C. et al. The determinants of endothelial dysfunction in SBK: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. P. 42–50. [CrossRef]
13. Zhang Y., et al. (2011). «Effects of nitric oxide synthase gene polymorphisms on kidney function in patients with chronic kidney disease.» *Nephrology Dialysis Transplantation.* Vol. 26(12). P. 4007–4013.
14. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 26–33. [CrossRef]
15. Zoccali C., Vanholder R., Massy Z.A., Ortiz A., Sarafidis P.; Dekker F.W., Fliser D., Fouque D., Heine G.H., Jager K.J. et al. The systemic nature of SBK. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. Vol. 13. P. 344–358. [CrossRef]
16. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А., Смирнова В.Ю. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // *Русский медицинский журнал.* 2008. Т. 16. № 4. С. 211–216.
17. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность.* 2004. Т. 4. № 1. С. 22–23.
18. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2007. № 17. С. 15–21.

УДК:616.127-005,8-616.379-008.64-616-008.81

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

НАЗАРОВА Г.А., АЛЯВИ А.Л., ТУЛЯГАНОВА Д.К., ХАН Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

2-TOIFA DIABET BILAN BIRGA KELADIGAN KORONAR ARTER KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA MIOKARDNING STRUKTURAVIY VA FUNKSIONAL HOLATI VA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING O'ZARO BOG'LIQLIGI XUSUSIYATLARI

Nazarova G.A., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Xan T.A.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Miokardning strukturaviy va funksional buzilishlarining koronar arteriya kasalligi, ilgari miokard revaskulyarizatsiyasidan o'tgan 2-toifa diabet bilan birga keladigan stress angina bilan og'rikan bemorlarning qonidagi endotelial disfunktsiya belgilarining tarkibi bilan o'zaro bog'liqligini o'rganish.

Materiallar va usullar. Koronar arteriya kasalligi, kuchlanish angina bilan og'rikan 116 nafar bemor kuzatildi: funksional sinf 2, miokard revaskulyarizatsiyasi tarixi bo'lgan.

Natijalar. Interleukin – 6, endotelin – 1, qon tomir endotelial o'sish omilining dastlabki ko'rsatkichlarini o'rganishda asosiy guruhda sezilarli o'sish aniqlandi ($p < 0,003$, $< 0,008$, $< 0,001$, $< 0,001$, mos ravishda). Ekokardiografiyani o'tkazishda bizning tadqiqotimiz ikkala guruhdagi indekslangan ko'rsatkichlarni baholashda sezilarli farqlarni aniqlamadi, ularning qiymatlari normal diapazonda edi.

Asosiy guruh va taqqoslash guruhida korrelyatsion tahlil o'tkazilganda, IL-6 darajasiga bog'liqlik ET-1 bilan bir xil darajada kuchli to'g'ridan to'g'ri bog'liqlik ($r = 0,79$ va $r = 0,78$, $p < 0,05$) aniqlandi.

Keyingi tadqiqotlar natijasida o'rtacha kuchning ijobiy korrelyatsiyasi ham aniqlandi IL-6 va indekslangan asosiy guruhdagi va taqqoslash guruhidagi cheklangan diastolik hajm ($r = 0,30$ vs $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Xulosa. Shunday qilib, global ingibitsion emas, balki trans signalizatsiyasini selektiv ingibitsion kelajakdagi terapevtik strategiya bo'lishi mumkin. Sitokinlar, murakkab signalizatsiya tarmoqlarini tartibga solish orqali yurak patologiyasining rivojlanishiga ta'sir qiladi.

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi, 2-toifa qandli diabet, endotelial disfunktsiya, ekokardiografiya.

SUMMARY

FEATURES OF THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURAL -FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS IPA

Nazarova G.A., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Khan T.A.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation» Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the relationship between structural and functional myocardial disorders and the content of markers of endothelial dysfunction in the blood of patients with IHD, exertional angina with concomitant type 2 diabetes mellitus who have previously undergone myocardial revascularization.

Materials and methods. 116 patients with IHD, exertional angina pectoris FC 2, who had undergone myocardial revascularization in their medical history, were observed.

Results. When studying the baseline indicators of IL-6, ET-1, and FRES, a significant increase ($p=0,008$, $<0,001$, $<0,001$, respectively) was revealed in the main group. Echocardiography in our study did not reveal any statistically significant differences in the assessment of indexed parameters in both groups, the values of which were within the normal range.

When performing a correlation analysis in the main group and in the comparison group, a similarly strong direct correlation with ET-1 was found depending on the IL-6 level ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$).

Further study also revealed a positive correlation of moderate strength between IL-6 and iFOSC in the main group and in the comparison group ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$).

Conclusions. Thus, selective inhibition of trans-signaling, rather than global inhibition, may be a future therapeutic strategy. Cytokines influence the progression of cardiac pathology by regulating complex signaling networks.

Keywords: ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, echocardiography.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Назарова Г.А., Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Хан Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучение взаимосвязи структурно-функциональных нарушений миокарда с содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции в крови больных ИБС, стенокардией напряжения с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ранее перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материалы и методы: Под наблюдением находились 116 пациентов, страдающих ИБС, стенокардией напряжения ФК 2, перенесших в анамнезе реваскуляризацию миокарда.

Результаты. При изучении исходных показателей ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС выявлено значимое повышение ($p=0,008$, $<0,001$, $<0,001$, соответственно) в основной группе. При проведении ЭхоКГ в нашем исследовании не было выявлено достоверно значимых различий при оценке индексированных показателей в обеих группах значения которых находились в пределах нормы.

При проведении корреляционного анализа в основной группе и в группе сравнения зависимости от уровня ИЛ-6 была выявлена одинаково прямая сильная связь с ЭТ-1 ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$).

При дальнейшем изучении также была выявлена положительная корреляция средней силы между ИЛ-6 и иКДО в основной группе и в группе сравнения ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$).

Выводы. Таким образом, селективное ингибирование транс-сигналикации, а не глобальное ингибирование, может быть будущей терапевтической стратегией. Цитокины влияют на прогрессирование сердечной патологии, регулируя сложные сигнальные сети.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, эхокардиография.

Актуальность. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), представляет собой значительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [1]. В 2023 году Американская ассоциация сердца (АНА) предложила но-

вую концепцию заболевания – сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром – подчеркивая патофизиологические взаимодействия между метаболизмом, почками и сердечно-сосудистой системой [2]. Предложение этой концепции подчеркивает важность скоординированного лечения сердечно-сосудистых, почечных и метаболических компонентов. Поэтому совместное лечение вторичной профилактики пациентов с сердечно-сосудистыми, почечными и метаболическими заболеваниями должно быть комплексным и взаимосвязанным. Однако до сих пор не было проведено систематического и прицельного исследования эффективных биомаркеров, обладающих значительной прогностической ценностью во всех трех областях.

Многочисленные исследования показали, что различные ИЛ выполняют двойную функцию при метаболических нарушениях, связанных с воспалением. Среди них ИЛ-6 является плеiotропной молекулой, и пути интеграции сигнализации между провоспалительными, противовоспалительными и невоспалительными типами клеток определяются его секреторным источником. В результате он может играть как положительную, так и отрицательную роль в регуляции воспаления и метаболизма [12]. Исследования показали, что ИЛ-6, высвобождаемый из жировой ткани при ожирении, нарушает сигнализацию инсулина, способствуя накоплению жировых макрофагов, что приводит к инсулинорезистентности и воспалению [4]. Однако недавние исследования показали, что устойчивое повышение уровня ИЛ-6 может действовать как адаптивный процесс для секреции достаточного количества инсулина и повышения гликемии [5]. Во время острого воспаления повышенный уровень ИЛ-6 может оказывать благотворное влияние на иммунную систему, стимулируя секрецию белков острой фазы, которые могут действовать как предупреждающие сигналы, помогающие очистить систему от стрессоров [6]. Взаимодействие между типом клеток-мишеней ИЛ-6, его внутриклеточным окружением и сопутствующей внешней стимуляцией определяло конечный результат сигнального пути. В целом, ИЛ-6 имеет различные источники и воздействует на различные пути, что приводит к сложным и неоднозначным эффектам [7]. Поэтому мы предложили ретроспективный анализ проспективной когорты, исследующий связь между уровнями ИЛ-6 в плазме крови и неблагоприятными прогностическими исходами в двух группах населения, включая пациентов с ИБС, проходящих ЧКВ при сахарном диабете 2 типа и без такого.

В связи с вышесказанным целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи структурно-функциональных нарушений миокарда с содержанием ИЛ-6 в крови больных ИБС, стенокардией напряжения с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ранее перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 116 пациентов, страдающих ИБС, стенокардией напряжения ФК 2, перенесших в анамнезе реваскуляризацию миокарда. Средний возраст всех больных составил 65 лет [45; 87]. В зависимости от наличия СД 2 типа больные были разделены на две группы. Первую группу составили 56 пациентов без СД 2 типа. Во вторую группу включили 60 пациентов с наличием СД 2 типа. Все пациенты, были сопоставимы по клиническим, антропометрическим, гемодинамическим показателям.

Содержание в крови ИЛ-6, ЭТ-1 и ФРЭС измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «VEGF–ИФА–БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, референтная норма в сыворотке крови -0–10 пг/мл

Эхокардиография с тканевой доплерографией проводилась на ультразвуковом аппарате Samsung medison «Accuvix.V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным режимом и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2-4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях в М- и В-режимах согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

В качестве структурных параметров ремоделирования регистрировались:

- конечный диастолический объем ЛЖ (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИКДО);
- конечный систолический объем левого предсердия (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИЛП);
- конечная диастолическая площадь правого желудочка (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПЖ);
- конечная систолическая площадь правого предсердия (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПП);
- диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, МЖП);

- диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, ЗСЛЖ);
- масса миокарда ЛЖ (метод «раковины», апикальная позиция), индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ);
- индекс сферичности – отношение короткого диаметра ЛЖ к длине полости (инд сфер).

Функциональные характеристики состояния миокарда:

- фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) – отношение ударного объема ЛЖ (разница между КДО ЛЖ и конечного систолического объема ЛЖ, определенных по методу Симпсона) к КДО ЛЖ;
- индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС) – средние значения бальной оценки региональной сократимости с использованием 17-ти сегментной схемы. Оценка сократимости сегмента – пятибальная (0 – гиперкинез – систолическое утолщение более 100 %, 1- нормокинез – систолическое утолщение 50–100 %, 2 – гипокинез – систолическое утолщение менее 50 %, 3 – акинез – отсутствие систолического утолщения, 4 – дискинез – систолическое выбухание сегмента миокарда);
- ударный индекс (УИ) – ударный объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела;
- минутный индекс (МИ) – произведение УИ на частоту сердечных сокращений;

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медико-биологических исследований, на IBM PC AT Pentium IV. Результаты обработаны при помощи программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0 под Windows XP. Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. При изучении исходных показателей ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС выявлено значимое повышение ($p = 0,008$, $< 0,001$, $< 0,001$, соответственно) в основной группе (табл. 1)

Таблица 1

Значения ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Больные ИБС без СД2 (n=56)	Больные ИБС с СД2 (n=60)	P
ИЛ-6, пг/мл	41,4+4,12	27,58+2,9	0,008
ЭТ-1, пг/мл	83,61+7,22	49,97+3,38	<0,001
ФРЭС, пг/мл	1030,55+42,47	800,13+38,1	<0,001

При проведении ЭхоКГ в нашем исследовании не было выявлено достоверно значимых различий при оценке индексированных показателей в обеих группах значения которых находились в пределах нормы (табл. 2)

Таблица 2

Индексированные показатели эхокардиографического исследования в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=58)	Группа сравнения (n=58)	p
иКДО	78,43+3,81	88,62+6,39	0,174
иЛП	20,95+0,95	22,55+0,89	0,227
иПП	17,67+0,91	19,73+0,86	0,107
иПЖ	23,35+0,91	26,56+0,97	0,018
МЖП	1,14+0,11	1,03+0,02	0,314
ЗСЛЖ	1,15+0,14	0,99+0,01	0,309
иММ	83,94+2,82	87,72+4,5	0,428
Инд.сфер.	0,62+0,02	0,64+0,01	0,453
ФВ ЛЖ	55,47+0,75	55,38+1,23	0,947
ИНРС	3,6+0,68	3,57+0,69	0,978
ФУП ПЖ	36,59+1,65	33,97+1,99	0,321

УИ	34,02 ± 1,01	35,5 ± 1,12	0,334
МИ	2,55 ± 0,12	2,84 ± 0,84	0,271
Теі ЛЖ	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,922
Теі ПЖ	0,4 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,535
Ср Р ЛА	23,31 ± 1,45	23,19 ± 1,23	0,95

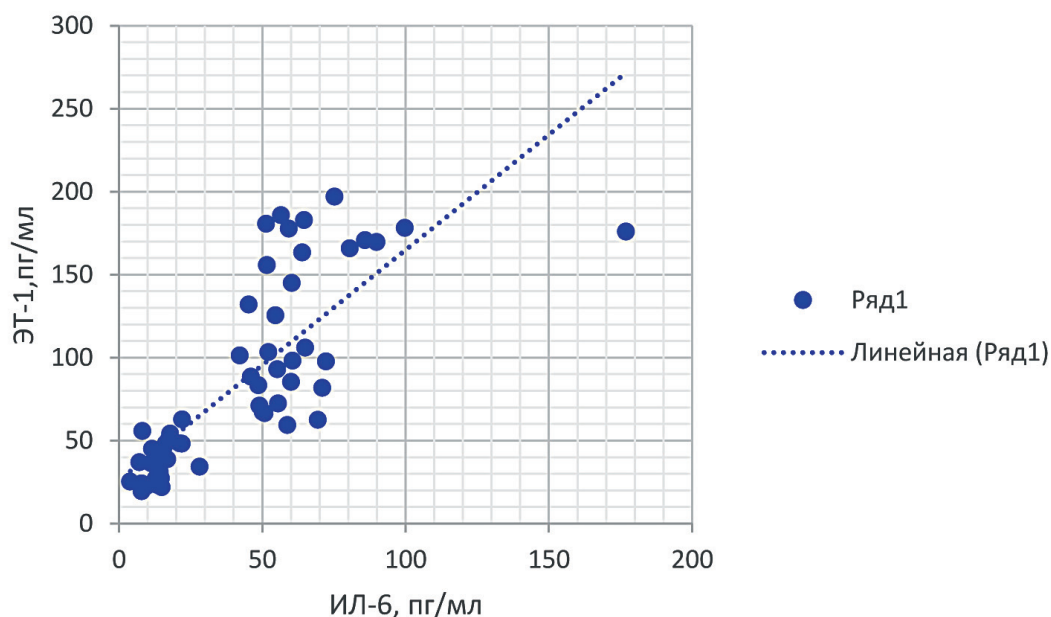


Рис. 1. Корреляция между ИЛ-6 и ЭТ-1 у пациентов с ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа.

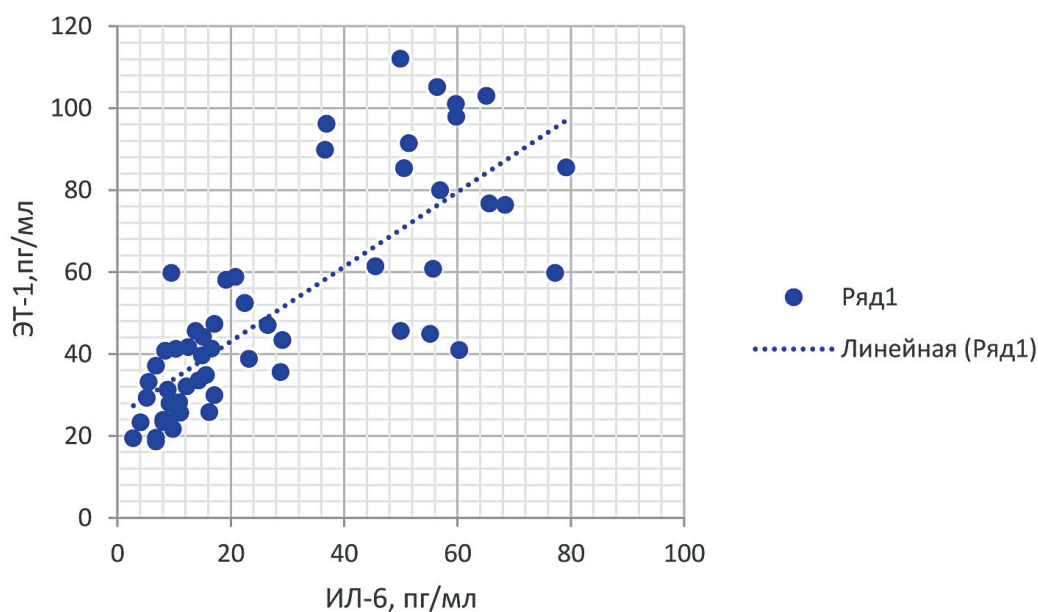


Рис. 2. Корреляция между ИЛ-6 и ЭТ-1 у пациентов с ИБС, без ассоциации с сахарным диабетом 2 типа.

При проведении корреляционного анализа в основной группе и в группе сравнения зависимости от уровня ИЛ-6 была выявлена одинаково прямая сильная связь с ЭТ-1 ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$) (рис. 1–2).

При дальнейшем изучении также была выявлена положительная корреляция средней силы между ИЛ-6 и иКДО в основной группе и в группе сравнения ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$) (рис. 3–4).

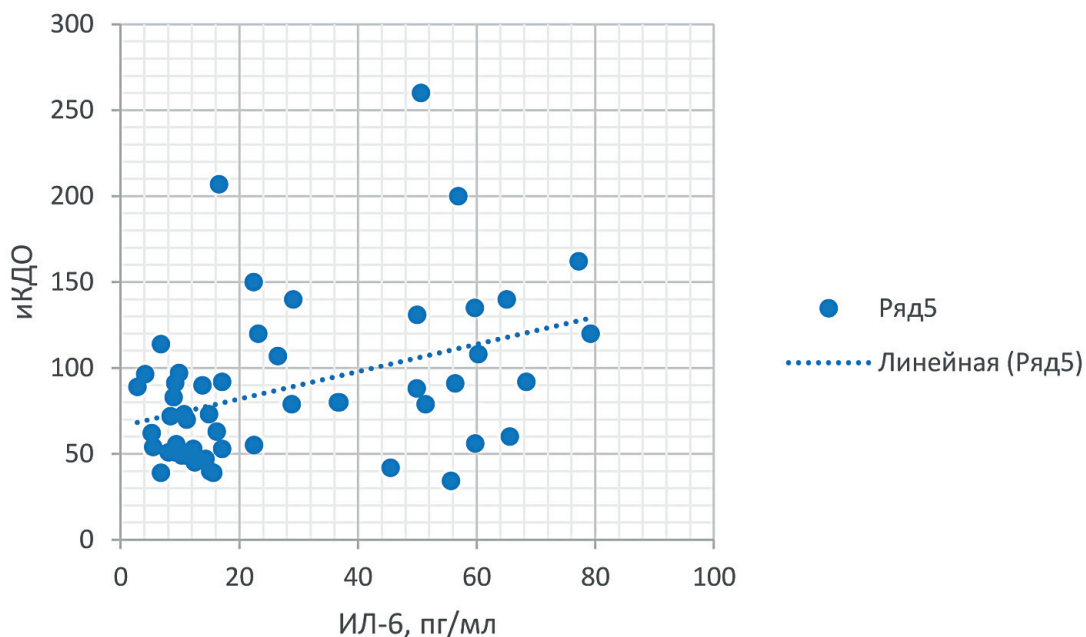


Рис. 3. Корреляция между ИЛ-6 и иКДО в группе пациентов с ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа.

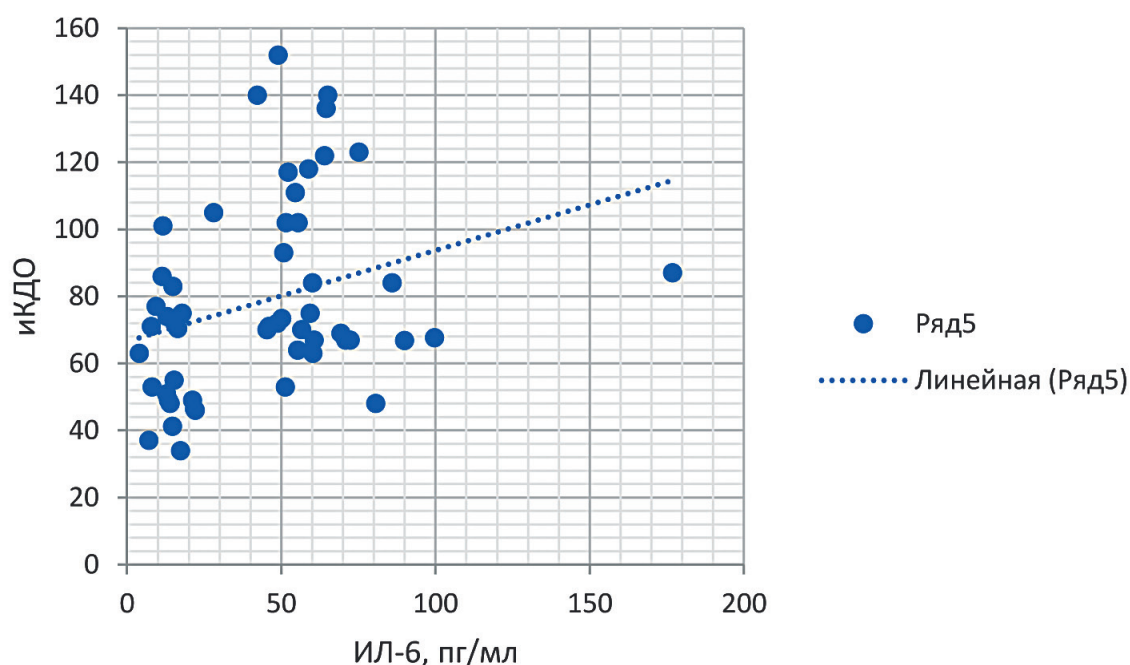


Рис. 4. Корреляция между ИЛ-6 и иКДО в группе пациентов с ИБС, без ассоциации с сахарным диабетом 2 типа.

При корреляционном анализе иПЖ и ИЛ-6 сила корреляционной связи достигла среднего уровня и составила $r=-0,33$ в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В то время как в группе пациентов без ассоциации с сахарным диабетом сила корреляционной связи составила $r=-0,40$. (рис. 5, 6).

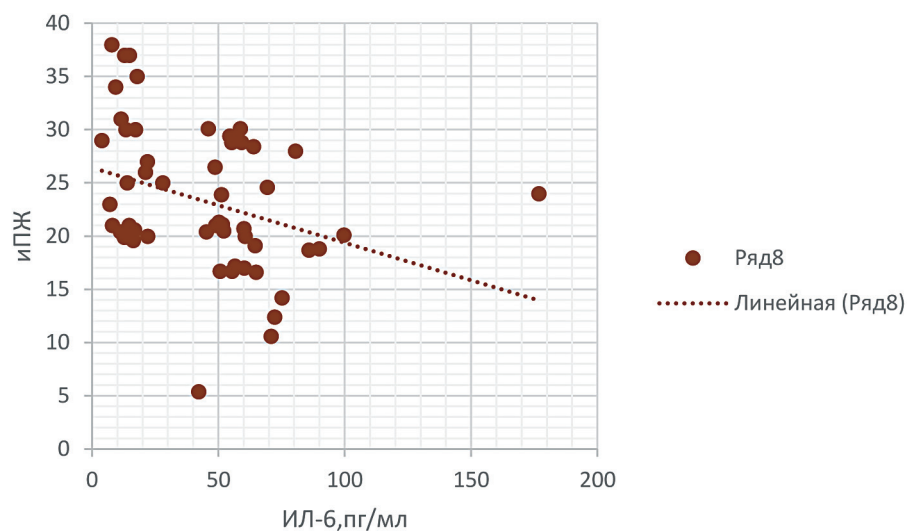


Рис. 5. Корреляция между ИЛ-6 и иПЖ в основной группе.

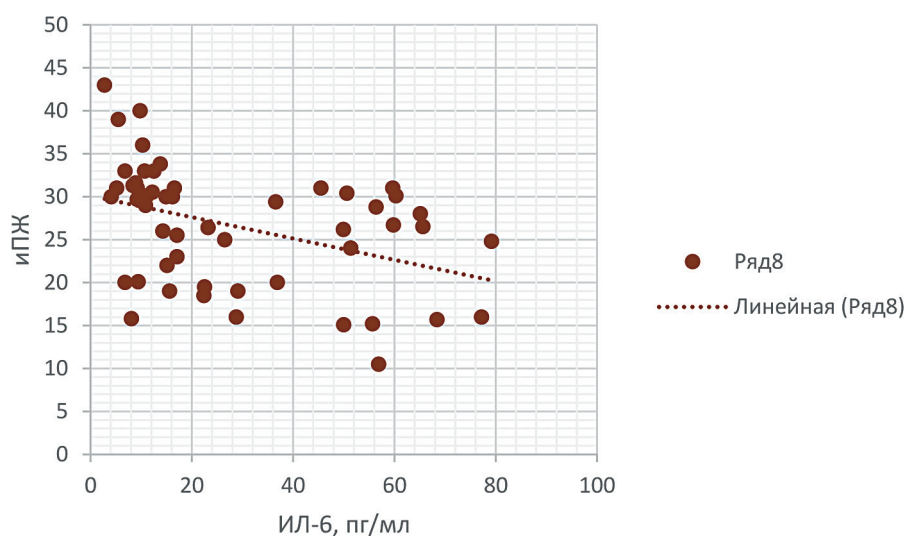


Рис. 6. Корреляция между ИЛ-6 и иПЖ в группе сравнения.

Примечательно, что анализе ИНРС с ИЛ-6 сила корреляционной связи было обратно сильная и составила $r = -0,54$ в основной группе, группе сравнения также отмечалось обратная связь, однако средней силы ($r = -0,39$) (рис. 7. 8).

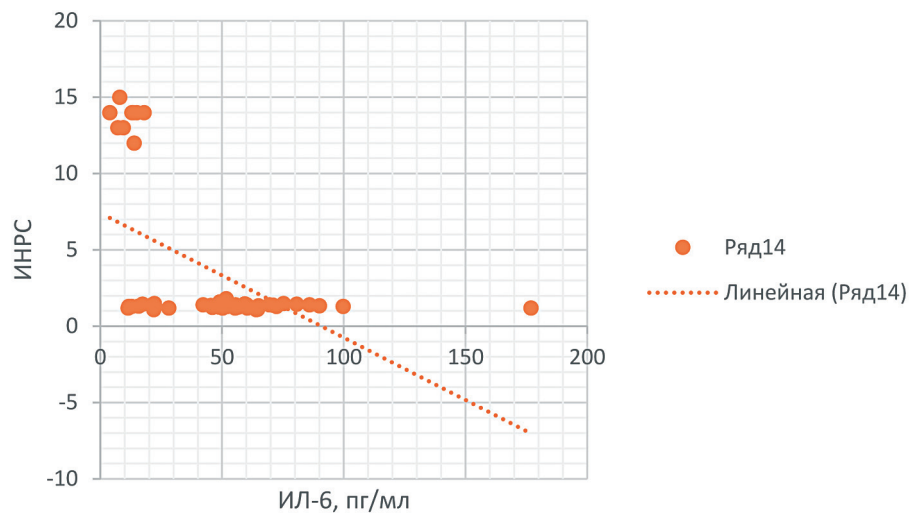


Рис. 7. Корреляция между ИНРС и ИЛ-6 у пациентов основной группы.

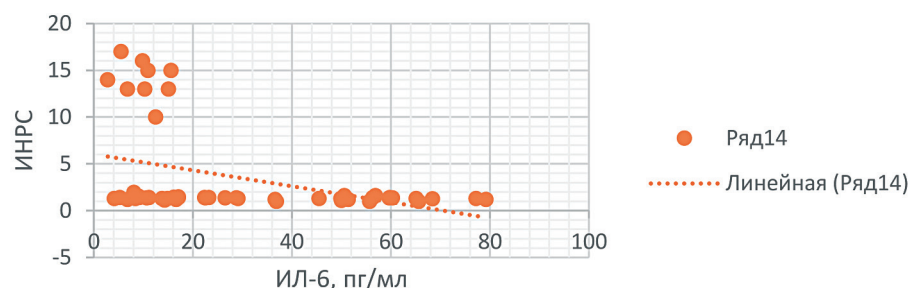


Рис. 8. Корреляция между ИНРС и ИЛ-6 у пациентов группы сравнения.

Обсуждение. Наше исследование выявило прогностическое значение повышенных уровней ИЛ-6 в сыворотке крови для развития диабета, что подчёркивает ключевую роль интерлейкинов в инициации или усилении воспалительных процессов, связанных с диабетом.

Воспаление и окислительный стресс взаимодействуют в патогенезе диабета и вместе управляют прогрессированием заболевания [9]. Эта двунаправленная связь напоминает нам, что прогностическая ценность интерлейкинов в развитии диабета подчеркивает потенциал для разработки инструментов скрининга на основе биомаркеров. Кроме того, перевод этих результатов в клиническую практику требует лонгитюдных исследований для подтверждения эффективности и надежности уровней цитокинов в качестве прогностических биомаркеров диабета и его осложнений.

Большое количество исследований подтвердило, что ИЛ-6 оказывает как провоспалительное, так и противовоспалительное действие посредством различных ИЛ-6R. Рецепторные комплексы ИЛ-6 состоят из ИЛ-6R или растворимого ИЛ-6R и gp130. Похоже, что провоспалительное действие в основном зависит от транс-сигналикации, опосредованной ИЛ-6R, а противовоспалительное действие в основном зависит от связанного с мембраной ИЛ-6R [4–7]. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку Th17, подавляет дифференцировку Treg и стимулирует поляризацию макрофагов M2 [8–10]. Лимфоциты, моноциты/макрофаги, адипоциты, а также гемопоэтические и эндотелиальные клетки являются клеточными источниками ИЛ-6 [11]. Белок gp130 экспрессируется практически во всех тканях [12].

Кардиальный фиброз характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к расширению интерстиция сердца, что является общим патофизиологическим спутником большинства заболеваний миокарда. Это связано с сердечной дисфункцией, аритмогенезом и неблагоприятными исходами [13, 14]. СН – это сложный клинический синдром, который вызван структурным или функциональным нарушением наполнения желудочков или выброса крови [16]. Провоспалительные цитокины запускают ряд патологических реакций, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, индукция апоптоза миоцитов и гипертрофия, что в конечном итоге приводит к дисфункции кардиомиоцитов [17].

Экспериментальное исследование показало, что ИЛ-6 играет центральную роль в фиброзе миокарда, который зависит от активации путей MAPK и CAMKII-STAT3. ИЛ-6 является нисходящим сигналом митогенного фактора, индуцируемого гипоксией (HIMF), и его ингибирование может предотвратить активацию фибробластов [18]. Кроме того, сверхэкспрессия IL-6 усиливает сигнализацию MMP2/MMP3, опосредованную TGF- β 1, для индукции пролиферации, дифференцировки и фиброза миофибробластов [19]. У мышей с нокаутом ИЛ-6 наблюдалась более низкая степень фиброза сердца. Таким образом, анти-ИЛ-6 может быть потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения фиброза сердца [20].

Индекс нарушения регионарной сократимости по данным пикового систолического деформационного показателя (Есс) имеет обратную зависимость от уровня IL-6 в плазме и отражает снижение сократительной функции регионов ЛЖ, особенно перегородки и нижней стенки, при повышении интерлейкина-6.

Заключение. Таким образом, селективное ингибирование транс-сигналикации, а не глобальное ингибирование, может быть будущей терапевтической стратегией. Цитокины влияют на прогрессирование сердечной патологии, регулируя сложные сигнальные сети. Мы проиллюстрировали связь между IL-6 и ишемической болезнью сердца, после реваскуляризации, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без. Необходимы дальнейшие исследования для обнаружения потенциальных терапевтических мишеней и биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Система ИЛ-6 может влиять на тяжесть ИБС при наличии СД2 типа через воспалительные механизмы Шувалова Ю.А., Москаленко С.А., Каминный А.И.
2. Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на тяжесть поражения коронарных артерий // Атеросклероз и Дислипидемии. 2022. Т. № 3 (48). С. 48–54.
3. *Biochemical J.* (2003) 374. Doi: 10,1042/bj20030407
4. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
5. Unver N., McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018. Vol. 41. P. 10–17. Doi: 10,1016/j.cytogfr.2018.04.004 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
6. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2018) 10. Doi: 11101/cshperspect.a028415 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
7. Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature reviews. Immunology.* 2018. Vol. 18. P. 773–789. Doi: 10,1038/s41577-018-0066-7 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
8. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019. Vol. 50. P. 1007–1023. Doi: 10,1016/j.immuni.2019.03.026 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
9. Leonard H. Calabrese and Stefan Rose-John, IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nature reviews Rheumatology.* 2014. Vol. 10. P. 720–727. Doi: 10,1038/nrrheum.2014.127
10. Modares N.F., Polz R., Haghighi F., Lamertz L., Behnke K., Zhuang Y., et al. IL-6 trans-signaling controls liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2019. Vol. 70. P. 2075–2091. Doi: 10,1002/hep.30774 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
11. Zegeye M.M., Lindkvist M., Fälker K., Kumawat A.K., Paramel G., Grenegård M., et al., Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells *Cell Commun Signal.* 2018. Vol. 16. P. 55. Doi: 10,1186/s12964-018-0268-4
12. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. Vol. 26. P. 475–487. Doi: 10,1016/j.cytogfr.2015.07.004
13. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2019. Vol. 65. P. 70–99. doi: 10,1016/j.mam.2018.07.001 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
14. Bacmeister L., Schwarzl M., Warnke S., Stoffers B., Blankenberg S., Westermann D., et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Research In Cardiology.* 2019. Vol. 114. P. 19. doi: 10,1007/s00395-019-0722-5 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
15. Charles J., Pollack A., Miller G. Cardiomyopathy. *Australian Family Physician.* 2014. Vol. 43. P. 253. Google Scholar
16. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner H., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:e147–e239. Google Scholar
17. Eskandari V., Amirzargar A.A., Mahmoudi M.J., Rahnemoon Z., Rahmani F., Sadati S., et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. *Irish J Med Sci.* 2018. Vol. 187. P. 359–368. doi: 10,1007/s11845-017-1680-2 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
18. Kumar S., Wang G., Zheng N., Cheng W., Ouyang K., Lin H., et al. HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* 2019. Vol. 73. P. 1058–1070. doi: 10,1161/HYPERTENSIONAHA.118.12267 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
19. Wang J.H., Zhao L., Pan X., Chen N.N., Chen J., Gong Q.L., et al., Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway. *Lab Invest.* 2016. Vol. 96. P. 839–852. doi: 10,1038/labinvest.2016.65 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar