

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кушнаренко Н.Н.¹, Говорин А.В.¹, Терешков П.П.²

¹ ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

² Научно-исследовательский институт медицинской экологии Читинской государственной медицинской академии, г. Чита

Резюме. Исследовали уровень цитокинов сыворотки крови (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 и IL-23), растворимых рецепторов цитокинов (SRp55 TNF α и SR IL-6) и показатели инсулинорезистентности у мужчин с первичной подагрой. Увеличение содержания изучаемых цитокинов и дефицит растворимых рецепторов SR IL-6 сыворотки крови было наиболее выраженным у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. Установленные корреляционные взаимосвязи мочевой кислоты в сыворотке крови больных подагрой с концентрацией инсулина и содержанием некоторых цитокинов (IL-4, IL-6, TNF α) и растворимых рецепторов (SRp55 TNF α , SR IL-6) могут свидетельствовать о роли нарушений цитокинового профиля в развитии синдрома инсулинорезистентности у данной категории больных.

Ключевые слова: подагра, цитокины, растворимые рецепторы цитокинов, инсулинорезистентность.

Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Tereshkov P.P.

SOME FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH GOUT AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME

Abstract. Blood serum levels of cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20, IL-23), cytokine soluble receptors (SRp55 TNF α , SR IL-6), as well as markers of insulin resistance were studied in a group of male patients with primary gout. Increased levels of the above cytokines and deficiency of soluble IL-6 receptors in blood serum were most pronounced in gouty patients with insulin resistance syndrome. Close links were revealed between serum uric acid and insulin contents in gouty patients. Significant correlations were found between the levels of insulin, some cytokines (IL-4, IL-6, TNF α), and soluble receptors (SRp55 TNF α , SR IL-6), thus presuming a certain role of impaired cytokine profile for development of insulin resistance syndrome in such cohort of patients. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 627-630)

Keywords: gout, cytokines, cytokine soluble receptors, insulin resistance.

Подагра – системное метаболическое заболевание, характеризующееся воспалением сустава

Адрес для переписки:

Терешков Павел Петрович,
Кафедра внутренних болезней педиатрического
и стоматологического факультетов Читинской
государственной медицинской академии
Тел.: (3022) 35-43-24.
Факс: (3022) 32-30-58.
E-mail: tpr6915@mail.ru

вов, связанным с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией [5]. Отложение кристаллов МУН в суставах и периартикулярных тканях – основной механизм патогенеза острого и хронического подагрического артрита [12]. При подагрическом артрите кристаллы МУН активируют классический и альтернативный пути комплемента, фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, приводя к мощному воспалительному ответу с выработкой широ-

кого спектра провоспалительных медиаторов – цитокинов, лейкотриенов В₄, простагландинов, активных кислородных радикалов, дефинзинов, лизосомальных гидролаз и коллагеназ, которые играют важнейшую роль в альтерации тканей суставов [4]. Ряд TNF-индуцибельных цитокинов (IL-1 β , IL-6) обладают способностью индуцировать инсулинорезистентность (ИР) [9], механизмы взаимного влияния метаболизма мочевой кислоты и инсулина имеют тесную связь [13]. Как известно, ИР может самостоятельно и независимо способствовать развитию атеросклероза [7].

Однако взаимосвязь цитокинового статуса, метаболизма мочевой кислоты с наличием инсулинорезистентности у мужчин с первичной подагрой детально не изучена.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 80 мужчин, страдающих подагрой (с интермиттирующим и хроническим течением); средний возраст составил 41,0 \pm 6,5 года. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L., 1977. Критерием исключения явилось наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, терапия аллопуринолом. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучалась концентрация интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей- α (TNF α), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) («Вектор-Бест», Россия); интерлейкина-20 (IL-20), интерлейкина-23 (IL-23) («BCM Diagnostics», США); растворимых рецепторов SRp55 TNF α , SR IL-6 («Bender Medsystems», Австрия); инсулина («Monobind», Германия) и лептина («DVC», США). Рассчи-

тывали индекс НОМА – уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) \times уровень глюкозы натощак (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл диагностировали гиперинсулинемию (ГИ), при индексе НОМА выше 2,7 ед. – ИР [3]. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для оценки различия между несколькими группам применялся критерий Крускалла–Уоллиса. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных мужчин с подагрой у 37 (46,2%) было нормальное содержание инсулина в сыворотке крови и показатели индекса НОМА (1-я группа), 43 (53,8%) больных имели синдром ИР (2-я группа). У больных подагрой с синдромом ИР отмечались более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) – (27,7 \pm 4,0 кг/м² по сравнению с больными без ИР (23,8 \pm 3,5 кг/м²), ($p < 0,05$). В сыворотке крови больных подагрой выявлена гиперлептинемия: содержание лептина сыворотки крови 1-й и 2-й групп превышало контрольные значения в 2,7 раза и 3,2 раза, соответственно. У больных подагрой с ИР содержание мочевой кислоты сыворотки крови превышало показатели пациентов без ИР и здоровых лиц (табл. 1).

Неблагоприятными эффектами TNF-индуцибельных цитокинов (IL-1 β , IL-6) является способность снижать активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, угнетать экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани, потенцируя ИР [9]. В результате проведенного исследования установлено, что у больных подагрой с синдромом ИР происходит существенное увеличение продук-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ПУРИНОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН С ПОДАГРОЙ

| Показатель | Контрольная группа | 1-я группа (без ИР) | 2-я группа (с ИР) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 247,5 (200,0; 293,5) | 515,4* (428,9; 645,5) | 610,0* ^{**} [445,0; 660,0) |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 4,1 (3,8; 4,4) | 4,9* (4,3; 5,4) | 5,3* (4,8; 5,6) |
| Инсулин, мЕД/л | 7,9 (6,9; 10,7) | 10,3* (10,2; 11,1) | 21,6* ^{**} (18,7; 22,8) |
| Индекс НОМА, ед | 1,46 (1,24; 2,01) | 2,35* (1,67; 2,57) | 4,77* ^{**} (4,12; 5,51) |
| Лептин, нг/мл | 3,7 (2,1; 5,6) | 10,3* (9,7; 12,1) | 11,9* ^{**} (11,1; 12,7) |

Примечание. Здесь и в таблице 2 данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й перцентили); * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$).

ции ключевых провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF α и растворимых рецепторов SRp55 TNF α (табл. 2). Выявлено, что у больных подагрой с ИР содержание TNF α и IL-1 β превышало показатели здоровых мужчин в 3,8 раза и 7,3 раза, соответственно и больных подагрой без признаков ИР в среднем в 1,3 раза. Содержание IL-6 у больных с ИР в 2,2 раза превысило контрольные значения, а у больных подагрой без ИР уровень этого цитокина не отличался от показателей здоровых мужчин. Уровень растворимых рецепторов SRp55 TNF α увеличился во всех исследуемых группах, а уровень растворимых рецепторов SR IL-6, напротив был снижен в среднем в 1,5 раза по сравнению с контролем. Взаимодействие растворимых рецепторов SR IL-6 с IL-6, получившее название транс-сигналинга, встречается достаточно редко среди рецепторов цитокинов и может иметь важное значение для проявления биологической активности IL-6 [10]. Важнейшим цитокином, регулирующим клеточный иммунитет, включая стимуляцию провоспалительных цитокинов, синтез антител и противоопухолевую активность, является IL-2 [1]. У больных подагрой с синдромом ИР было обнаружено значительное увеличение содержания в сыворотке крови IL-2, которое превышало в 4,2 раза и 2,8 раза показатели здоровых лиц и больных без ИР.

В ряде исследований показано, что IL-4 является плеiotропным цитокином с широким спектром биологической активности, важнейшими функциями которого может служить подавление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α и IL-8, стимуляция пролиферации фибро-

бластов [1]. В нашем исследовании уровень IL-4 нарастал у больных подагрой с ИР, а у пациентов без наличия ИР его содержание не отличалось от нормы. Известно, что IL-8 является представителем семейства хемокинов, играющим важнейшую роль в привлечении в зону воспаления нейтрофилов, макрофагов, активации системы комплемента [2]. Усиление продукции хемокинов выступает индикатором активации эндотелия и может активировать процессы трансэндотелиальной миграции [6]. Установлено, что у всех больных подагрой, независимо от наличия ИР, отмечается значительное повышение IL-8 по сравнению со здоровыми лицами. С представителями семейства IL-10 установлена взаимосвязь с активностью заболевания у больных ревматоидным артритом: IL-20 усиливает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 синовиальными фибробластами [8]. Установлено повышение уровня IL-10 у больных обеих исследуемых групп в среднем в 1,6 раза по сравнению с контролем; содержание IL-20 у больных подагрой повышалось в 2,6 раза по сравнению с контролем и в 1,3 раза по сравнению с показателями больных без ИР.

Биологические свойства IL-23 позволяют предположить, что он участвует в развитии хронического аутоиммунного воспаления и в патогенезе аутоиммунных заболеваний [11]. В нашем исследовании установлено повышение уровня IL-23 у больных 1-й и 2-й групп в 2,7 раза и 3,2 раза по сравнению с показателями здоровых лиц, соответственно.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20, IL-23, SRP55 TNF α И SR IL-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У МУЖЧИН С ПОДАГРОЙ

| Показатель, пкг/мл | Контрольная группа | 1-я группа (без ИР) | 2-я группа (с ИР) |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| IL-1 β | 1,8 (1,4; 2,3) | 11,3* (5,3; 13,0) | 13,1*,** (5,6; 28,3) |
| TNF α | 2,9 (1,4; 3,7) | 8,7* (1,8; 11,7) | 11,1*** (9,4; 12,4) |
| IL-2 | 3,4 (1,6; 13,7) | 4,3 (1,3; 15,6) | 12,2*** (4,9; 18,3) |
| IL-4 | 1,3 (0,7; 2,6) | 1,3 (1,0; 2,5) | 2,1*** (1,1; 2,9) |
| IL-6 | 3,7 (1,4; 4,9) | 3,8 (3,0; 7,4) | 8,3*** (4,5; 17,4) |
| IL-8 | 17,1 (13,1; 38,2) | 44,3* (29,9; 73,5) | 44,9* (35,6; 62,4) |
| IL-10 | 6,4 (3,1; 9,9) | 11,8* (4,3; 13,0) | 10,3* (4,2; 16,5) |
| IL-20 | 4,3 (2,4; 6,6) | 8,1* (4,1; 10,3) | 11,1*** (5,6; 25,8) |
| IL-23 | 44,3 (30,2; 107,2) | 124,7* (111,6; 204,0) | 141,4*** (119,5; 298,7) |
| SRp55 TNF α | 38,7 (28,5; 62,1) | 60,2* (44,7; 67,8) | 67,1*** (58,0; 70,9) |
| SR IL-6 | 1358,6 (1226,7; 1525,3) | 1110,6* (1014,2; 1405,6) | 1069,1*** (987,0; 1144,2) |

Примечание. * – достоверность различий показателей с контрольной группой ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$).

Для установления взаимосвязи показателей ИР и цитокинового статуса у мужчин с подагрой, был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь концентрации инсулина сыворотки крови с содержанием IL-4, IL-6, TNF α , SRp55 TNF α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,32 до 0,55, $p < 0,05$) и обратная корреляционная взаимосвязь с содержанием SR IL-6 (коэффициент корреляции – 0,31, $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь показателя индекса НОМА и содержанием IL-2, IL-6, TNF α , SRp55 TNF α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,32 до 0,48, $p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь концентрации мочевой кислоты сыворотки крови с содержанием IL-4, IL-6, SR IL-6, TNF α , SRp55 TNF α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,55, $p < 0,05$).

Таким образом, у больных подагрой выявлено существенное увеличение сывороточных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 и IL-23) и растворимых рецепторов SRp55 TNF α на фоне снижения концентрации SR IL-6, наиболее выраженное у больных подагрой с синдромом ИР.

Список литературы

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
3. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Терапевтический архив. – 2006. – № 6. – С. 77-84.
5. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце 20 века // Consilium Medicum. – 2002. – № 8. – С. 400-402.
6. Старикова Э.А., Соколов Д.И., Бурова Л.А., Сельков С.А., Фрейдлин И.С. Влияние бактериальных лигандов паттерн-распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток TLR-1 на их трансэндотелиальную миграцию // Медицинская иммунология. – 2008. – № 6. – С. 571-576.
7. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) // Тер. Архив. – 2004. – № 10. – С. 54-58.
8. Hsu Y., Li H., Hsieh M. IL-20 functions as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2722-2733.
9. Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 447-460.
10. Jones S., Richards P., Scheller J., Rose-John S. IL-6 trans-signalling: the in vivo consequences // J. Interferon Cytokine Res. – 2005. – Vol. 25. – P. 241-253.
11. Langrish C., Chen Y., Blumenschein W. IL-23 drives a pathogenic T-cell population that induces autoimmune Inflammation // J. Exp Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 733-740.
12. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100. – P. 46-52.
13. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistens in gout // Metabolism. – 2001. – Vol. 50, N 4. – P. 393-398.

*поступила в редакцию 27.04.2011
отправлена на доработку 03.05.2011
принята к печати 11.05.2011*