

ВЛИЯНИЕ 8-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА УРОВЕНЬ СПОНТАННОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Беспалова И.Д.¹, Рязанцева Н.В.¹, Калюжин В.В.¹, Мурашев Б.Ю.¹,
Осиков И.А.¹, Медянцев Ю.А.², Афанасьева Д.С.¹**

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

² Муниципальное учреждение здравоохранения «Томская центральная районная больница», г. Томск, Россия

Резюме. Цель исследования: изучение влияния 8-недельной терапии аторвастатином на уровень спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме. Проведено 8-недельное открытое проспективное исследование, в которое включили 36 пациентов с гипертонической болезнью II стадии (АД < 180/110 мм рт. ст.), ассоциированной с метаболическим синдромом. Наряду с обследованием, принятым в специализированной кардиологической клинике, проводилась оценка спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови в ходе терапии аторвастатином. Установлено, что 8-недельная терапия аторвастатином пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с МС в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сутки) способствует уменьшению концентрации белков острой фазы (С-реактивного белка и неоптерина) в сыворотке крови и уменьшению спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α), имеющих наибольшее значение в патогенезе метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, маркеры воспаления, цитокины, аторвастатин

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-481-486>

Авторы:

Беспалова И.Д. — к.м.н., заведующая кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Рязанцева Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Калюжин В.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Мурашев Б.Ю. — аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Осиков И.А. — аспирант кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Медянцев Ю.А. — врач-терапевт, Муниципальное учреждение здравоохранения «Томская центральная районная больница», г. Томск, Россия

Афанасьева Д.С. — ординатор, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия

Адрес для переписки:

Беспалова Инна Давидовна
к.м.н., заведующая кафедрой социальной работы, социальной
и клинической психологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (903) 953-12-37.
E-mail: innadave@mail2000.ru

Поступила 25.10.2013
Отправлена на доработку 21.11.2013
Принята к печати 26.11.2013

© Беспалова И.Д. и соавт., 2014

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А).

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой актуальную медико-социальную проблему, так как является кластером модифицируемых факторов риска развития и тяжелого течения ряда социально значимых заболеваний, основных причин высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности современного человечества, способствующих также значительному снижению качества жизни (КЖ) [2, 3, 10, 12, 13, 19]. В механизмах прогрессирования сосудистых и органных нарушений при МС и ассоциированных с ним заболеваний существенную роль играет воспаление. В исследованиях на популяционном уровне продемонстрирована статически значимая взаимосвязь между маркерами системного воспаления в сыворотке крови (белками острой фазы и рядом провоспалительных цитокинов) и компонентами МС [3, 5, 12].

В связи с этим ингибирование продукции цитокинов рассматривается как один из возможных подходов к лечению МС и ассоциированных с ним заболеваний.

Открытие противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статинов), группы препаратов, рекомендованных пациентам с заболеваниями, ассоциированными с МС для коррекции дислипидемии, имеет большое значение для клинической медицины [1, 9]. При этом механизм их противовоспалительного действия изучен недостаточно.

Цель настоящего исследования: изучение влияния 8-недельной терапии аторвастатином на уровень спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В 8-недельное открытое неконтролируемое исследование включили 36 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (АД < 180/100 мм рт. ст.) [11], ассоциированной с МС. Из них абсолютное большинство представлено женщинами (77,7%; n = 28). Средний возраст пациентов — 53,8±8,8 года. МС устанавливался на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. Для этого определялся необходимый спектр клинических, лабораторных и инструментальных показателей, предусмотренный для пациентов такого профиля [13].

Абдоминальное ожирение разной степени, гипертриацилглицеролемиа, повышение концентрации в сыворотке крови ЛПНП и/или снижение концентрации ЛПВП той или иной степени выраженности выявлены у всех обследованных пациентов, однако на момент первого обследования ни один из пациентов не получал гиполипидемическую терапию. Нарушенная толеран-

тность к глюкозе при проведении перорального теста толерантности к глюкозе диагностирована у 8 (22,2%) пациентов.

Всем больным после предварительного исследования назначался аторвастатин (липримар® — Pfizer Inc., Нью-Йорк, США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг в сутки), достаточной для достижения целевого уровня липидов крови, определяемого исходя из категории общего сердечно-сосудистого риска [6]. Клиническое и лабораторное исследование пациентов проводили дважды по специально разработанному протоколу (одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России» — регистрационный № 1707): до и после 8-недельной терапии аторвастатином.

В исследование не включали лиц с симптоматической артериальной гипертензией, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и с заболеваниями воспалительной природы другой локализации. Все лица, принявшие участие в исследовании подписали информированное согласие. Оценка безопасности лечения помимо клинического обследования включала определение в сыворотке крови активность трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК).

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ABX Pentra 400 (Франция), фибриногена — хронометрическим методом по Clauss на коагулометре (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Барнаул). Концентрацию лептина, инсулина и неоптерина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA (Канада, США, Германия соответственно). Для диагностики инсулинорезистентности (ИР) использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA).

Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из сыворотки крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция) ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$). Затем их культивировали в полной культуральной среде (90% RPMI-1640 («Вектор-Бест», г. Новосибирск), 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Санкт-Петербург), 0,3 мг/мл L-глутамин) при температуре 37 °C и 5% CO₂ в течение суток [15]. Концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ и MCP-1 определяли в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов методом ELISA с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическая обработка полученных данных производилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Качественные признаки представлены в виде n , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе соответственно), количественные данные — в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) и в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей — Me (Q_{25} ; Q_{75}) при отсутствии нормального распределения переменных. Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения статистическую значимость различий между зависимыми переменными оценивали с помощью W -теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Основным эффектом в фармакодинамике аторвастатина считают его гиполипидемическое действие, проявляющееся в снижении содержания в сыворотке крови атерогенных фракций холестерина. В данном исследовании об эффективности проведенного лечения можно судить на основании статистически и клинически значимого уменьшения концентраций в сыворотке крови общего холестерина (OXC), триацилглицеролов ($ТАГ$) и ЛПНП (на 16, 15 и 34,2% соответственно, $p < 0,05$). О безопасности данной терапии свидетельствует динамика концентраций в сыворотке крови глюкозы, трансаминаз и КФК. Из перечисленных показателей только концентрация аланинаминотрансферазы имела статистически значимое увеличение, однако медиана и верхний квартиль концентрации этого показателя не превышали нормальных значений.

Лечение переносилось хорошо, ни у одного пациента не возникло нежелательных эффектов, вызванных приемом препарата [4].

Динамика уровня спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов и концентраций в сыворотке крови белков острой фазы в ходе 8-недельной терапии аторвастатином представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что у пациентов с МС уровень спонтанной продукции ряда провоспалительных цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-6$, $IFN\gamma$, $MCP-1$) и противовоспалительного $IL-10$, выше нормальных значений, предлагаемых ЗАО «Вектор-Бест» [8]. Это согласуется с положением, активно обсуждаемым в настоящее время в литературе, о роли хронического субклинического воспаления в патогенезе МС [5, 12]. Повышение концентрации $IL-10$ может быть компенсаторным и свидетельствует о резервных возможностях иммунной системы.

Статистически значимое снижение на фоне лечения концентраций в сыворотке крови $vcCPB$, неоптерина и цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов ($IL-1\beta$, $IL-6$ и $TNF\alpha$), имеющих наибольшее значение в патогенезе МС (по данным литературы), свидетельствует о противовоспалительном эффекте проводимой терапии. Обращает на себя внимание уменьшение на фоне лечения концентрации в сыворотке крови гормона жировой ткани лептина. Динамика концентрации лептина под влиянием лечения аторвастатином нами приведена не случайно. Хорошо известно о взаимосвязи этого адипокина с маркерами системного воспаления, которую объясняют свойством лептина стимулировать клеточный иммунитет и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов [7].

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА УРОВНЯ СПОНТАННОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ И КОНЦЕНТРАЦИИ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ 8-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	До лечения	После лечения	P
$IL-1\beta$ (пг/мл)	129,4 (97,52; 186,2)	69,54 (44,78; 129,8)	0,00509
$IL-2$ (пг/мл)	0,8 (0; 1,99)	0,4 (0; 1,33)	0,42843
$IL-4$ (пг/мл)	1,41 (0,59; 2,79)	1,78 (1,11; 3,13)	0,89586
$IL-6$ (пг/мл)	350,2 (290,6; 370,1)	329,7 (135,4; 352,6)	0,05128
$IL-8$ (пг/мл)	262,1 (240,2; 298,6)	257,9 (240,6; 277,2)	0,34629
$IL-10$ (пг/мл)	34,33 (7,59; 88,1)	51,17 (25,33; 76,02)	0,49791
$IFN\gamma$ (пг/мл)	10,67 (6,93; 14,93)	8,8 (1,6; 13,33)	0,22041
$TNF\alpha$ (пг/мл)	59,46 (20,49; 119,5)	32,69 (15,91; 54,46)	0,00105
$MCP-1$ (пг/мл)	1963 (989,5; 2231)	1708 (657,8; 2132)	0,13973
$vcCPB$, мг/л	2,35 (0,45; 7,05)	1,38 (0,31; 4,18)	0,00000
Фибриноген, г/л	3,4 (2,94; 3,81)	3,37 (3; 3,9)	0,79386
Неоптерин, нмоль/л	3,82 (2,82; 6,97)	3,4 (2,86; 4,84)	0,00007
Лептин, нг/мл	44,38 (16,6; 82,92)	38,47 (22,19; 68,05)	0,00011

Примечание. P – статистическая значимость динамики показателя; $vcCPB$ – высокочувствительный C-реактивный белок.

Для установления взаимосвязи уровня спонтанной продукции изучаемых нами цитокинов и концентрации белков острой фазы в сыворотке крови проведен корреляционный анализ, который установил положительную взаимосвязь уровня продукции IL-1 β с вЧСРБ ($r = 0,381$; $p < 0,05$), IL-2 с фибриногеном ($r = 0,319$; $p < 0,05$), IL-6 с вЧСРБ ($r = 0,320$; $p < 0,05$) и фибриногеном ($r = 0,290$; $p < 0,05$), TNF α с концентрацией всех оцениваемых белков острой фазы: вЧСРБ ($r = 0,277$; $p < 0,05$), фибриногеном ($r = 0,408$; $p < 0,05$) и неоптерином ($r = 0,339$; $p < 0,05$), а также с лептином ($r = 0,386$; $p < 0,05$), МСР-1 с вЧСРБ ($r = 0,367$; $p < 0,05$).

Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют о том, что эти лекарственные средства, оказывая гиполипидемическое действие, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают КЖ и прогноз больных с высоким коронарным риском [4, 6, 14]. Противовоспалительный эффект статинов изучался в многоцентровых контролируемых клинических исследованиях, главным образом по динамике СРБ, и обнаруживал себя даже при непродолжительном лечении, что согласуется с полученными нами результатами [18]. При этом работ по изучению влияния статинов на спонтанную продукцию цитокинов и АФК мононуклеарными лейкоцитами крови очень мало [16, 17].

Установленные нами положительные взаимосвязи концентрации в крови белков острой фазы и уровнем спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами, а также данные литературы, позволяют считать, что в основе противовоспалительного действия статинов лежит, с одной стороны, их способность непосред-

ственно благотворно влиять на функциональное состояние мононуклеарных лейкоцитов, уменьшая продукцию в них металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов и АФК, которые являются основным стимулятором синтеза белков острой фазы печенью. С другой стороны, этот эффект достигается опосредованно через уменьшение синтеза лептина и снижения его влияния на клеточный иммунитет и на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. И, наконец, противовоспалительный эффект может быть связан с основным гиполипидемическим действием этой группы препаратов, поскольку известно, что окисленные ЛПНП, связываясь с иммунокомпетентными клетками, стимулируют продукцию ими цитокинов [9].

Таким образом, 8-недельная терапия аторвастатином пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с МС в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сутки) не только способствует статистически значимому снижению атерогенных фракций холестерина и является безопасной, но и способствует уменьшению концентрации белков острой фазы в сыворотке крови и уменьшению спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови ряда провоспалительных цитокинов.

Полученные нами данные о повышении уровня спонтанной продукции про- и противовоспалительных цитокинов мононуклеарными лейкоцитами при МС и уменьшении ее на фоне 8-недельной терапии аторвастатином могут лечь в основу разработки критериев эффективности противовоспалительного лечения для пациентов с МС и стать основанием для расширения показаний к назначению статинов данной категории пациентов.

Список литературы / References

1. Атрошенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ГМК — КоА-редуктазы // Медицинские новости. 2004. № 3. С. 59-66. [Atroshchenko E.S. Pleyotropnye efekty statinov: novyy aspekt deystviya GMK — KoA-reduktazy [Pleiotropic effects of statins: a new aspect of the action of HMG — CoA reductase]. *Meditsinskie novosti = Medical News*, 2004, no. 3, pp. 59-66].
2. Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 4. С. 304-309. [Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Kachestvo zhizni bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s metabolicheskim sindromom [The quality of life patients with hypertensive disease with metabolic syndrome]. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2012, Vol. 18, no. 4, pp. 304-309].
3. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 6. С. 17-20. [Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V. Kachestvo zhizni bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa: vzaimosvyaz' s komponentami metabolicheskogo sindroma i markerami sistemnogo vospaleniya [Quality of life in patients with coronary heart disease: the relationship with the components of the metabolic syndrome and markers of systemic inflammation]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of the Siberian Medicine*, 2012, no. 6, pp. 17-20].
4. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Влияние 8-недельной терапии аторвастатином на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 2. С. 125-131. [Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Ryazantseva N.V., Medyantsev Yu.A., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Vliyanie 8-nedel'noy terapii atorvastatinom na kachestvo zhizni bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s metabolicheskim sindromom [Influence

of 8 weeks of treatment with atorvastatin on the quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome]. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2013, Vol. 19, no. 2, pp. 125-131].

5. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. № 2. С. 5-9. [Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanas'eva D.S., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. Sistemnoe vospalenie v patogeneze metabolicheskogo sindroma i assotsiirovannykh s nim zabolevaniy [Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its associated diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2013, no. 2, pp. 5-9].

6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2010. 88 с. [Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroz. Rossiyskie rekomendatsii IV peresmotr. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov [Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendation IV revision. All-Russian Scientific Society of Cardiology]. Moscow, 2010. 88 p.]

7. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические эффекты // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17, № 3. С. 203-208. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokiny i serdechno-sosudistye zabolevaniya: patogeneticheskie paralleli i terapevticheskie efekty [Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenetical parallels and therapeutic effects]. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2011, Vol. 17, no. 3, pp. 203-208].

8. Дружинина Ю.Г., Рыжикова С.Л., Рябичева Т.Г., Варакин Н.А. Определение уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов здоровых доноров *ex vivo* // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 4-5. С. 473. [Druzhinina Yu.G., Ryzhikova S.L., Ryabicheva T.G., Varaksin N.A. Opredelenie urovney spontannoy i mitogen-indutsirovannoy produktsii tsitokinov zdorovykh donorov *ex vivo* [Determination of the spontaneous and mitogen-induced cytokine production by healthy donors *ex vivo*]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2009, Vol. 11, no. 4-5, pp. 473].

9. Инжутова А.И. Статины снижают дисфункцию эндотелия // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2009. Т. 4, № 2. С. 61-66. [Inzhutova A.I. Statiny snizhayut disfunktsiyu endoteliya [Statins reduce endothelium dysfunction]. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov = Actual Problems of Diseases of the Heart and Vessels*, 2009, Vol. 2, no. 2, pp. 61-66].

10. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // Терапевтический архив. 2012. № 12. С. 18-22. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Bepalova I.D., Kamaev D.Yu., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa, assotsiirovannoy s metabolicheskim sindromom: rezul'taty faktornogo analiza [Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2012, no. 12, pp. 18-22].

11. Клинические рекомендации европейского общества кардиологов. М., 2008. 186 с. [Klinicheskie rekomendatsii evropeyskogo obshchestva kardiologov [Clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology]. Moscow, 2008. 186 p.]

12. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 144 с. [Makolkin V.I. *Metabolicheskii sindrom* [The metabolic syndrome]. Moscow: Medical Information Agency, 2010, 144 p.]

13. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор.Ру, 2010. 18 с. Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. *Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr)* [Recommendations of the experts of the Russian Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (second revision)]. Moscow: Doctor.Ru, 2010. 18 p.]

14. Силонова А.А., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., Квиткова Л.В., Кашталап В.В., Груздева О.В. Влияние аторвастатина на липидтранспортную функцию крови, маркеры инсулинорезистентности и показатели воспаления у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012. Т. 11, № 6. С. 330-336. [Silonova A.A., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Karetnikova V.N., Uchasova E.G., Kvitkova L.V., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V. Vliyanie atorvastatina na lipidtransportnuyu funktsiyu krovi, markery insulinorezistentnosti i pokazateli vospaleniya u patsientov s infarktom miokarda v dinamike hospital'nogo perioda [Effect of atorvastatin on lipid-transport function of blood markers of insulin resistance and markers of inflammation in patients with myocardial infarction in the dynamics of hospital period]. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev = Heart: Journal for Practicing Physicians*, 2012, Vol. 11, no. 6, pp. 330-336].

15. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. Стандартизация иммунофенотипирования крови и костного мозга человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 1. С. 44-50. [Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N. Standartizatsiya immunofenotipirovaniya krovi i kostnogo mozga cheloveka [Standardization of immunophenotyping of human blood and bone marrow]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 1, pp. 44-50].

16. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Прогнозирование клинической эффективности лечения сим-
вастатином у больных ревматоидным артритом // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 2-3. С. 221-

226. [Shirinskiy I.V., Shirinskiy V.S. Prognozirovanie klinicheskoy effektivnosti lecheniya simvastatinom u bol'nykh revmatoidnym artritom [Predicting the clinical efficacy of treatment with simvastatin in patients with rheumatoid arthritis]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 221-226].

17. Blaschke S., Viereck V., Schwarz G., Klinger H.M., Guerluek S., Müller G.A. Anti-inflammatory effects of atorvastatin on peripheral blood mononuclear cells and synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2009, Vol. 38, no. 4, pp. 235-239.

18. Gupta A., Badyal D.K., Khosla P.P., Uppal B., Jaison T.M., Chopra S. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008, Vol. 66, no. 3, pp. 411-413.

19. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.*, 2009, Vol. 24, no. 5, pp. 560-577.

Medical Immunology/ Meditsinskaya Immunologiya
2014, Vol. 16, No 5, pp. 481-486

SHORT COMMUNICATIONS

EFFECTS OF AN EIGHT-WEEK ATORVASTATIN TREATMENT ON SPONTANEOUS CYTOKINE PRODUCTION BY THE BLOOD MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN METABOLIC SYNDROME

Bespalova I.D.^a, Ryazantseva N.V.^a, Kalyuzhin V.V.^a, Murashev B.Yu.^a, Osikhov I.A.^a, Medyantsev Yu.A.^b, Afanas'eva D.S.^a

^a Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

^b Tomsk Central Regional Hospital, Tomsk, Russian Federation

Abstract. The aim of this study was to assess effects of the eight-week course of atorvastatin therapy upon the levels of spontaneous cytokine production by mononuclear blood leukocytes (MNBC) in metabolic syndrome. An open-label prospective study included 36 patients with stage II hypertension (blood pressure < 180/110 mm Hg.) accomplished by metabolic syndrome. Along with clinical surveys performed at a specialized cardiological clinics, we assessed spontaneous cytokine production by MNBC during treatment with atorvastatin. It was shown that the 8-week treatment of these patients with atorvastatin, at individually matched daily doses (20 to 40 mg) was associated with reduced serum concentration of acute phase proteins (C-reactive protein and neopterin), as well as decreased spontaneous production of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF α) by MNBCs. The latter finding is of great importance for pathogenesis of metabolic syndrome. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 481-486)

Keywords: metabolic syndrome, inflammatory markers, cytokines, atorvastatin

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-481-486>

Authors:

Bespalova Inna D., PhD (Medicine), Head, Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Ryazantseva N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Molecular Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Kalyuzhin V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Murashev B.Yu., Postgraduate Fellow, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Osikhov I.A., Postgraduate Fellow, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Medyantsev Yu.A., Physician, Tomsk Central Regional Hospital, Tomsk, Russian Federation

Afanas'eva D.S., Resident Doctor, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Address for correspondence:

Bespalova Inna D.

PhD, Head, Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation

634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky Tract, 2.

Phone: 7 (903) 953-12-37.

E-mail: innadave@mail2000.ru

Received 25.10.2013

Revision received 21.11.2013

Accepted 26.11.2013