

УДК [616.1-06:616.441-008.61]:[577.27:577.112.5/.6](048.8)

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

**Фролова А.В., Родионова Т.И.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,  
Саратов, e-mail: arinaf64@rambler.ru*

Диффузный токсический зоб является весьма распространенной эндокринной патологией. Чаще всего им страдают люди молодого, трудоспособного возраста, что определяет актуальность изучения данного заболевания и его осложнений. Диффузный токсический зоб может приводить к снижению трудоспособности, в ряде случаев – к инвалидизации или к смерти пациента. Все это свидетельствует не только о медицинской, но и социальной значимости данной проблемы. Одно из наиболее серьезных и часто встречающихся осложнений заболевания – поражение сердечно-сосудистой системы. В связи с этим вопросам изучения механизмов развития поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом в последние годы уделяется пристальное внимание. Участие цитокинов в этом процессе сегодня уже практически не вызывает сомнений, однако пути их влияния на сердечно-сосудистую систему остаются не до конца выясненными, а данные, полученные в различных исследованиях, довольно противоречивы.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, поражение сердечно-сосудистой системы, цитокины

## THE ROLE OF CYTOKINES IN PATOGENESIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN GRAVES DISEASE

**Frolova A.V., Rodionova T.I.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: arinaf64@rambler.ru*

Graves' disease is a very common endocrine disorders. Most commonly Graves disease occur in young humans in working age. It determines the relevance of the study of this disease and its complications, as it can result in reduced ability to work, in some cases – to disability or death of the patient. All it shows not only medical but also social significance of the problem. One of the most serious and frequent complications of the disease – the cardiovascular system damage. In this regard in the last years paid many attention studying the mechanisms of development of the infection of the heart and blood vessels in patients with Graves disease. Today is almost no doubt that cytokines participate in this pathological process, but the way of their influence on the cardiovascular system are not fully elucidated, and data obtained in different studies are conflicting. That's causes necessity further study of this issue.

**Keywords:** graves disease, cardiovascular system damage, cytokines

В настоящее время заболевания щитовидной железы считаются наиболее распространенной эндокринной патологией, причем одним из самых часто встречаемых остается диффузный токсический зоб (ДТЗ). Его распространенность в общей популяции населения развитых стран достигает 1–3%, при соотношении мужчин и женщин 1:5–1:7, а заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 5–6 до 23 случаев на 100 000 населения в год [1, 20].

Серьезным осложнением ДТЗ является поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), которое наблюдается у подавляющего числа пациентов [24]. Чаще всего (более чем у 90% пациентов) встречается постоянная синусовая тахикардия, в половине случаев – артериальная гипертензия. При тяжелой форме ДТЗ отмечается формирование тиреотоксической кардиомиопатии, сопровождающейся симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) [22]. Частота ХСН при ДТЗ по данным некоторых исследований варьируется в довольно широких пределах – от 12 до 68% [47]. При этом отмечено, что до 90%

больных с ДТЗ и ХСН страдают фибрилляцией предсердий [26]. Поражение ССС при тиреотоксикозе определяет тяжесть и прогноз заболевания, а также качество жизни и трудоспособность человека [39]. Учитывая серьезность кардиологических последствий тиреотоксикоза, представляется важным исследование патогенетических механизмов поражения ССС при ДТЗ.

В течение длительного времени ведущим фактором поражения ССС у пациентов с ДТЗ считалось прямое влияние тиреоидных гормонов на миокард [44]. При этом многие специалисты отмечали, что у большинства пациентов изменения со стороны ССС обратимы на фоне тиреостатической терапии, что подтверждало выдвинутую гипотезу. Однако в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у ряда больных даже при достижении эутиреоза может сохраняться мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, нарушение процессов реполяризации желудочков [9]. Эти данные стимулировали поиск причин, способствующих неполному регрессу патологических изменений со стороны ССС.

К настоящему времени стало очевидно, что ключевым этапом патогенеза ДТЗ является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу, которые связываются с рецептором тиреотропного гормона и активируют его. Одна из ведущих ролей в данном процессе отводится системе цитокинов. В ряде исследований продемонстрирована положительная взаимосвязь между степенью активности аутоиммунных процессов в щитовидной железе и содержанием в сыворотке крови больного провоспалительных (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- $\gamma$  и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, а также уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [12, 28].

В настоящее время изучению сывороточной концентрации цитокинов у пациентов с ДТЗ придается немалое значение в связи с тем, что они рассматриваются в качестве одного из ведущих факторов поражения ССС при данном заболевании. В исследовании Л.Н. Бубновой с соавт. (2004) было установлено, что при ДТЗ отмечается значительное усиление способности клеток периферической крови к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6), свидетельствующее о ранее существующей клеточной активации; снижение их способности отвечать на индуктор *in vitro*, отражающее потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию, а также повышение синтеза ИЛ-10 [16]. В другой работе было показано, что сывороточный уровень про- и противовоспалительных цитокинов адекватно отражает выраженность патологического процесса в щитовидной железе [10]. В исследовании J.A. Zhang и соавт. (2006) средние уровни ИЛ-12 и ИЛ-8 у больных с ДТЗ были значительно выше, чем в группе контроля [42]. Также авторы обнаружили положительные корреляции между уровнями ИЛ-12, ИЛ-8 и уровнем тиреоидстимулирующих антител. Существуют данные и о влиянии отдельных цитокинов непосредственно на клетки щитовидной железы – показана способность ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  ингибировать тиреоидный метаболизм [29].

Значимость патогенетической роли цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.) в поражении сердечно-сосудистой системы в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений, однако данные об этом противоречивы [41, 15]. Большею вниманием уделяется роли цитокинов в патогенезе поражения миокарда [8, 13, 14]. Так, установлена роль ФНО- $\alpha$  в апоптозе, в том числе и кардиомиоцитов с развитием сердечной недостаточности [23]. По данным экспериментальных ис-

следований ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  подавляют сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным, и *in vitro* на моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов способствуют ремоделированию левого желудочка и индуцируют апоптоз [32, 36, 42, 43].

В ряде работ неоднократно подтверждалась тесная взаимосвязь уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона больных хронической сердечной недостаточностью [37, 45]. В недавнем исследовании был выявлен повышенный уровень ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с недостаточностью кровообращения. При этом авторы акцентируют внимание на более высоком уровне смертности данной группы больных [33]. Учитывая эти данные, возникает закономерный интерес к исследованию роли цитокинов в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ.

Цитокины – продуцируемые активированными клетками низкомолекулярные пептидные факторы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз как иммунных, так и неиммунных клеток [21]. Они осуществляют свои биологические эффекты через взаимодействие со специфическими клеточными поверхностными рецепторами, которые экспрессируются на клетках-мишенях. Эффекты цитокинов тесно связаны с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс [25].

Одним из основных медиаторов апоптоза, воспаления и иммунного ответа является фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Его продуцентами выступают преимущественно моноциты и макрофаги, но возможна его продукция и другими типами клеток – эндотелиальными, тучными, дендритными клетками, фибробластами, кардиомиоцитами, стромальными клетками красного костного мозга, клетками нейроглии и жировой ткани (адипоцитами) [27]. При этом стимуляторами выделения ФНО- $\alpha$  служат липополисахариды клеточной стенки и антигены различных микроорганизмов, опухолевые клетки, вирусы, цитокины, митогены, активаторы протеинкиназы С и многие другие.

В свою очередь, ФНО- $\alpha$  стимулирует выделение каскада эндогенных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов, интерферонов и др.) из различных клеток. Кроме того, ФНО- $\alpha$  усиливает фагоцитарную активность и цитотоксичность полиморфноядерных лейкоцитов, оказывает прямое воздействие на дифференцировку Т- и В-клеток [34].

Помимо участия в иммунных реакциях, данный цитокин обладает рядом других эффектов. В частности, ФНО- $\alpha$  в физиологической концентрации способен повышать проницаемость сосудистой стенки, что способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбозу, формированию геморрагических некрозов [40]. Также подавляет активность липопротеиновой липазы в адипоцитах, что приводит к нарушению отложения в них липидов [30].

Еще одним важным цитокином является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Особый интерес к этому цитокину связан с весьма разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 в значительной степени стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови. Кроме того, секреция ИЛ-6 усиливается под влиянием стресса и регулируется катехоламинами по принципу положительной обратной связи [35].

Этот интерлейкин секретируется при воспалении и начинает подавлять секрецию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, активировать продукцию печеночных белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса [38]. В этом смысле ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Следует отметить, что он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе (остеобластами, клетками стромы костного мозга, кератиноцитами, синовиальными клетками, хондроцитами, эпителиоцитами тонкой кишки, клетками Лейдига в яичках, фолли-

кулярно-звездчатыми клетками гипофиза, клетками стромы эндометрия, клетками трофобласта и гладкими мышечными клетками кровеносных сосудов) [31].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) – продуцируется многими клетками, включая фибробласты, макрофаги и кератиноциты. Этот интерлейкин стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и кератиноцитов, а также стимулирует высвобождение ферментов нейтрофилами [46]. В настоящее время считается, что ИЛ-8 играет важную роль в локальном воспалительном ответе. Высокоаффинные рецепторы для ИЛ-8 были обнаружены на нейтрофилах и миелоцитарных клетках [2].

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – относится к супрессорным факторам, поскольку показано, что при значительном увеличении его секреции происходит подавление синтеза и секреции цитокинов Т-хелперами 1 типа (Th1-лимфоцитами), активированными моноцитами и натуральными киллерами, а также уменьшение продукции антител плазматическими клетками. Активация продукции ИЛ-10 может быть обусловлена действием эндотоксина, а также выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов как ответной реакцией на стресс, индуцированный травмой, хирургическим вмешательством или бактериальной агрессией [18]. Кроме того, ИЛ-10 усиливает хемотаксис CD8<sup>+</sup> клеток, но ингибирует миграцию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-8. ИЛ-10 также стимулирует тимоциты и тучные клетки и ингибирует функцию представления антигена макрофагами и В-клетками, снижая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости [48].

Работы, посвященные изучению иммунологических показателей у больных ДТЗ с сердечно-сосудистыми нарушениями, немногочисленны, и их данные неоднозначны. В одном исследовании было показано, что у больных ДТЗ с длительным течением, большим общим объемом щитовидной железы и поражением сердечно-сосудистой системы отмечается значительное увеличение концентрации и дисбаланс системы цитокинов, преобладание провоспалительной активации [3]. И.К. Латогуз и соавт. предположили участие в прогрессировании сердечной недостаточности и, с меньшей вероятностью, в формировании кардиомиопатии, ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 [11]. В то же время О.В. Серебрякова (2008) отмечает при тиреотоксической кардиомиопатии, по сравнению с больными с манифестной формой ДТЗ, более высокий уровень не только ИЛ-4, но и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  [19]. При корре-

ляционном анализе у больных с синдромом тиреотоксикоза в этом исследовании были выявлены положительные связи между содержанием ИЛ-1β и размерами левого предсердия, толщиной миокарда межжелудочковой перегородки, толщиной задней стенки левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией левого желудочка. Содержание ФНО-α отрицательно коррелировало с параметрами фракции выброса и положительно – с показателем диастолической дисфункции левого желудочка. Практически аналогичные данные были получены В.И. Просяник (2005). При этом наиболее высокие концентрации ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-4 были выявлены при осложненных формах заболеваний и у пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка [17].

Т.В. Гома также обнаружила значимую взаимосвязь уровня некоторых цитокинов с эхокардиографическими показателями у пациентов с ДТЗ. При проведении сравнительного анализа показателей ЭхоКГ в зависимости от уровня ИЛ-8 было отмечено значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка у больных с уровнем ИЛ-8, превышающим норму. В группе женщин, страдающих ДТЗ с артериальной гипертензией, ИЛ-8 положительно коррелировал с величиной индекса массы миокарда левого желудочка. При корреляционном анализе у больных ДТЗ общей группы также удалось выявить прямые связи между уровнем ИЛ-8 и размерами правых отделов сердца, а также индексом массы миокарда левого желудочка у женщин. Увеличение сывороточной концентрации ИЛ-8 при фибрилляции предсердий было ассоциировано с дилатацией левого предсердия и легочной гипертензией [4]. В то же время статистически значимых корреляций между параметрами ЭХО-КГ и уровнями ФНО-α у больных ДТЗ выявлено не было [5]. В другом исследовании этого же автора подчеркивается, что у пациентов с ДТЗ хотя и был обнаружен дисбаланс системы цитокинов (преобладание «провоспалительной активации»), но статистически значимые взаимосвязи между уровнями ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α и возникновением хронической сердечной недостаточности у больных ДТЗ авторы не выявили [7].

Обсуждение механизмов возможного влияния цитокинов на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ДТЗ в литературных источниках практически не встречается. В литературе высказывается предположение, на основании анализа многочисленных данных, что выброс цитокинов, особенно

ФНО-α, стимулируется тиреоидными гормонами, причем как напрямую, так и через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом развиваются процессы апоптоза кардиомиоцитов и формируется ремоделирование миокарда левого желудочка с его диастолической дисфункцией и снижением вариабельности ритма сердца [6]. Однако эта гипотеза не вполне согласуется с результатами вышеприведенных исследований, в которых продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между уровнем ФНО-α и морфологическими изменениями миокарда, а также развитием сердечной недостаточности у пациентов с ДТЗ. Подобные противоречия еще раз подчеркивают необходимость глубокого изучения роли цитокинов в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ.

Таким образом, значимость изучения механизмов поражения ССС у больных ДТЗ не вызывает сомнения. Это обусловлено как широкой распространенностью кардиальных осложнений в данной группе пациентов, так и недостаточной эффективностью ее лечения с высокой вероятностью неблагоприятных исходов в виде инвалидизации или смерти больных. В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение роли цитокинов в сложных патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ. Предпосылками к этому послужили результаты работ, в которых было продемонстрировано участие цитокинов как в патогенезе ДТЗ, так и ХСН. Однако на сегодняшний день многие аспекты поражения миокарда при ДТЗ остаются практически неизученными. Данные, полученные разными авторами, характеризуются неоднозначностью и противоречивостью, в связи с чем роль цитокинов в патологическом процессе ясна не до конца. Между тем разработка теории патогенеза кардиальных осложнений ДТЗ с участием цитокинов позволит оптимизировать тактику ведения таких пациентов и улучшить их прогноз. В этой связи дальнейшие исследования данной проблемы представляются весьма актуальными и значимыми.

#### Список литературы

1. Антитела к иерсиниям и сывороточные цитокины у больных диффузным токсическим зобом с поражением сердечно-сосудистой системы / О.А. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // *Фундаментальная и клиническая тиреология*. – М., 2007. – 816 с.
2. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2008. – № 1. – С. 41–55
3. Бургасова В.Т., Климов Л.Ю., Хамнуева и др. // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 2. – С. 55–58.

4. Гома Т.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердца при диффузном токсическом зобе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 22 с.
5. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Параметры эхокардиографии и их связь с клинико-иммунологическими показателями у больных диффузным токсическим зобом с фибрилляцией предсердий // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 19–25.
6. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Роль цитокинов в развитии поражения сердца у больных диффузным токсическим зобом // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
7. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2011. – Т.7, № 3. – С. 12–14.
8. Изменение уровня фактора некроза опухолей у больных с острым алкогольным поражением сердца / А.В. Говорин и др. // Ключи к диагностике и лечению заболеваний сердца и сосудов: материалы VI Российского научного форума. – М., 2004. – С. 135.
9. Костенко М.А. Диффузный токсический зоб: оптимизация лечения кардиальных осложнений за счет медикаментозной коррекции нарушения антиоксидантной защиты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 22 с.
10. Лазанович В.В., Маркелова Е.В. Мониторинг сыровоточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов при диффузном токсическом зобе // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 11. С. 50–51.
11. Латогуз И.К., Зимина М.С. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии // Врач. – 2005. – № 2. – С. 23–26.
12. Маркелова Е.В., Лазанович В.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне лечения тионамидами // Мед. иммунол. – 2008. – Т. 10. – № 2–3. – С. 245–250.
13. Оценка изменений уровня цитокинов, сыровоточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Г.Е. Кубенский и др. // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 12–14.
14. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
15. Поскребышева А.С., Смурова Ю.В., Трофимов Е.С. Хроническая сердечная недостаточность – нейроиммуноэндокринные взаимодействия // Вест. Рос. гос. мед. университета. – 2010. – № 1. – С. 54–59.
16. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Л.Н. Бубнова, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
17. Просяник В.И. Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиодистрофии при гипер- и гипотиреозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 20 с.
18. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца / Е.В. Маркелова, Е.П. Турмова, А.А. Силаев и др. // Pacific Medical Journal. – 2006. – № 2. – С. 35–37.
19. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Чита, 2008. – 45 с.
20. Серебрякова О.В., Говорин А.В. Тиреотоксическое сердце. – Чита, 2007. – С. 1–93.
21. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3(2). – С. 16–21.
22. Тефнанц Ш.А., Дашкина А.А. Частота и структура сердечно-сосудистых осложнений диффузного токсического зоба // Современные проблемы медицины: материалы Международной научно-практической конференции. – Саратов, 2013. – Т. 3, Вып. 8. – С. 1052.
23. Хлапов А.П. Роль апоптоза кардиомиоцитов в патогенезе ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 23 с.
24. Цитко Е.В., Мрочек А.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с диффузным токсическим зобом // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1(5). – С. 124–128.
25. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – № 3(3). – С. 11–14.
26. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2006. – Т.2, № 4. – С. 21–30.
27. Alfano M., Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection // Mol. Immunol. – 2005. – Vol. 42. – P. 161–182.
28. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // Br. J. Biomed. Sci. – 2007. – № 64(4). – P. 164–167.
29. Assal H.A., Elsherbiny A., Mahmoud M., Amer H. Relation between Thyroid Function and Serum Interleukins-6 and -10 in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis // Journal of American Science. – 2010. – № 6. – P. 924–931.
30. Awad A.B., Bradford P.G. Adipose tissue and inflammation. – Boca Raton.: CRC Press, 2010. – P. 31–42.
31. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. – 2011. – Vol.2011. – P. 1–6.
32. Chi-Hsiao Y., Tzu-Ping C., Wu Y-C., Lin Y-M, Lin P.J. Inhibition of NFkB Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion // Journal of Surgical Research. – 2004. – № 125. – P. 109–116.
33. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir, O. Rogowski, M. David et al. // Isr Med Assoc J. – 2010. – Vol. 12(3). – P. 158–62.
34. Filler S.G., Yeaman M.R., Sheppard D.C. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Invasive Fungal Infections // Clin Infect Dis. – 2005. – № 41. – P. 208–212.
35. Guzmán C., Hallal-Calleros C., Lorena L-G., Morales-Montor J. Interleukin-6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network // The Open Neuroendocrinology Journal. – 2010. – № 3. – P. 152–160.
36. Harjot K.S., Yan-Jun X., Ming Z., Lui P.P. Role of necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart // Experimental Cardiology. – 2005. – № 10. – P. 213–222.
37. Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F., Banasiak B. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – Pathophysiological links // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 70. – Issue 3. – P. 434–445.
38. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications // Int. Immunology. – 2010. – № 5. – Vol. 22. – P. 347–382.
39. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 1725–1735.
40. Lin W.J., Yeh W.C. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock // Shock. – 2005. – Vol. 24. – P. 206–209.
41. Mariappan N., Soorappan R.N., Haque M., Srirama S. TNF- $\alpha$ -induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic Tempol // Heart and Circulatory Physiology. – 2007. – Vol. 293. – P. 2726–2737.

42. Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease / J.A. Zhang, J. Zhang, L. Xu et al. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2006. – Vol. 22, № 5. – P. 630–632.

43. Moe W.G., Jose M-G., Konig A., Goldenthal M. In vivo TNF- $\alpha$  inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure // American Journal of Physiology. – 2004. – Vol. 287. – P. H1813-H1820.

44. Panagoulis C., Halapas A., Chariatis H., Driva P. Hypothyroidism and the Heart // Hellenic Journal of Cardiology. – 2008. – № 49. – P. 169–175.

45. Pérez V.A., Doehner W., Haehling S., Schmidt H. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure // International Journal of Cardiology – 2010. – Vol. 141. – Issue 1. – P. 39–43.

46. Scheller J., Chalaris B.A., Schmidt-Arras B.D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research. – 2011. – Vol. 1813. – P. 878–888.

47. Veselka J. Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management. – Rijeka.: InTech Europe, 2012. – P. 553–580.

48. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines // Curr Pharm Des. – 2004. – Vol. 10 (31). – P. 3873–3884.

### References

1. Antitela k iersinijam i syvorotochnye citokiny u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom s porazheniem serdechno-sosudistoj sistemy / O.A. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Fundamental'naja i klinicheskaja tireoidologija. M., 2007. 816 p.

2. Belova O.V., Arion V.Ja., Sergienko V.I. Rol' citokinov v immunologicheskoj funkcii kozhi // Immunopatologija, allergologija, infektologija. 2008. no. 1. pp. 41–55.

3. Burgasova, V.T. Klimov, L.Ju. Hamnueva i dr. // Infekcionnye bolezni. 2011. no. 2. pp. 55–58.

4. Goma T.V. Kliniko-immunologicheskie aspekty porazhenija serdca pri diffuznom toksicheskom zobe: avtoref. diss... kand.med.nauk. Spb., 2013. 22 p.

5. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Parametry jehokardiografii i ih svjaz' s kliniko-immunologicheskim pokazateljami u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom s fibrillacijej predserdij // Zabajkal'skij medicinskij vestnik – 2013. no. 1. pp. 19–25.

6. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Rol' citokinov v razvitii porazhenija serdca u bol'nyh diffuznym toksicheskim zobom // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. no. 1. pp. 16–19.

7. Goma T.V., Hamnueva L.Ju., Orlova G.M. Kliniko-immunologicheskie aspekty porazhenija serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh s boleznu Grejvsa i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju // Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2011. T.7, no. 3. pp. 12–14.

8. Izmenenie urovnja faktora nekroza opuholej u bol'nyh s ostrym alkohol'nym porazheniem serdca / A.B. Govorin i dr. // Materialy VI Rossijskogo nauchnogo foruma «Kljuchi k diagnostike i lecheniju zabolevanij serdca i sosudov». M., 2004. pp. 135.

9. Kostenko M.A. Diffuznyj toksicheskij zob: optimizacija lechenija kardial'nyh oslozhnenij za schet medikamentoznoj korekcii narushenija antioksidantnoj zashhity: avtoref. diss. kand. med.nauk. M., 2003. 22 p.

10. Lazanovich V.V., Markelova E.V. Monitoring syvorotochnogo urovnja pro- i protivovospalitel'nyh citokinov pri diffuznom toksicheskom zobe // Fundamental'nye issledovaniya. 2006. no. 11 pp. 50–51

11. Latoguz I.K., Zimina M.S. Aktivnost' citokinov pri tireotoksicheskojkardiomiopatii // Vrach. 2005. no. 2. pp. 23–26.

12. Markelova E.V., Lazanovich V.V. Autoantitela i citokinovyj profil' u pacientov s boleznu Grejvsa-Bazedova i ih di-

namika na fone lechenija tionamidami // Med.immunol. 2008. T. 10. no. 2–3. pp. 245–250.

13. Ocenka izmenenij urovnja citokinov, syvorotochnogo neopterina i S-reaktivnogo belka u bol'nyh infarktomiokarda / G.E. Kubenskij i dr. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2005. no. 5. pp. 12–14.

14. Paleev N.R., Paleev F.N. Citokiny i ih rol' v patogeneze zabolevanij serdca // Klinicheskaja medicina. 2004. no. 5. pp. 4–7.

15. Poskrebysheva A.S., Smurova Ju.V., Trofimov E.S. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' nejroimmunoen-dokrinnye vzaimodejstvija // Vest. Ros.gos. med. universiteta. 2010. no. 1. pp. 54–59.

16. Produkcija nekotoryh citokinov u bol'nyh s autoimmunnymi zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy / L.N. Bubnova, T.V. Glazanova, O.E. Rozanova i dr. // Problemy jendokrinologii. 2004. no. 3. pp. 29–32.

17. Prosjanik V.I. Rol' perekisnogo oksigenija lipidov i nekotoryh citokinov krovi v razvitii miokardiodistrofii pri giper- i gipotireoze: avtoref. dis. kand. med.nauk. Chita, 2005. 20 p.

18. Rol' citokinov v razvitii pnevmonii posle aortokoronarnogo shuntirovanija u bol'nyh s ishemijskoj boleznu serdca / E.V. Markelova, E.P. Turmova, A.A. Silaev i dr. // Pacific Medical Journal. 2006. no. 2. pp. 35–37.

19. Serebrjakova O.V. Patogeneticheskie mehanizmy formirovanija kardiomiopatii pri tireotoksikoze i gipotireoze: avtoref. diss... dokt. med.nauk. Chita, 2008. 45 p.

20. Serebrjakova O.V., Govorin A.V. Tireotoksicheskoe serdce. Chita, 2007. pp. 1–93.

21. Simbircev A.S. Citokiny: klassifikacija i biologicheskie funkcii // Citokiny i vospalenie. 2004. no. 3(2). pp. 16–21

22. Tefnanc Sh.A., Dashkina A.A. Chastota i struktura serdechno-sosudistyh oslozhnenij diffuznogo toksicheskogo zoba // Materialy Mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Sovremennye problemy mediciny». Saratov, 2013. T. 3, vyp. 8. pp. 1052.

23. Hlapov A.P. Rol' apoptoza kardiomiocitov v patogeneze remodelirovanija miokarda pri ishemijskoj bolezni serdca: avtoref. diss. kand.med.nauk. Tomsk, 2010. 23 p.

24. Citko E.V., Mrochek A.G. Remodelirovanie levogo zheludochka u pacientov s diffuznym toksicheskim zobom // Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti. 2011. no. 1(5). pp. 124–128.

25. Chernij V.I., Nesterenko A.N. Narushenija immuniteta pri kriticheskikh sostojanijah. Osobennosti diagnostiki // Vnutrennjaja medicina. 2007. no. 3(3). pp. 11–14.

26. Shul'gina V.Ju., Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. Porazhenie miokarda pri tireotoksikoze: osobennosti techenija, ishody, otdalennyj prognoz // Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2006. T.2, no. 4. pp. 21–30.

27. Alfano M., Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection // Mol. Immunol. 2005. Vol. 42. pp. 161–182.

28. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // Br. J. Biomed. Sci. 2007. no. 64(4). pp. 164–167.

29. Assal H.A., Elsherbiny A., Mahmoud M., Amer H. Relation between Thyroid Function and Serum Interleukins-6 and -10 in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis // Journal of American Science. 2010. no. 6. pp. 924–931.

30. Awad A.B., Bradford P.G. Adipose tissue and inflammation. Boca Raton.: CRC Press, 2010. pp. 31–42.

31. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. 2011. Vol. 2011. pp. 1–6.

32. Chi-Hsiao Y., Tzu-Ping C., Wu Y-C., Lin Y-M, Lin P.J. Inhibition of NF $\kappa$ B Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion // Journal of Surgical Research. 2004. no. 125. pp. 109–116.

33. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir, O. Rogowski, M. David et al. // *Isr Med Assoc J*. 2010. Vol. 12(3). pp. 158–62.
34. Filler S.G., Yeaman M.R., Sheppard D.C. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Invasive Fungal Infections // *Clin Infect Dis*. 2005. no. 41. pp. 208–212.
35. Guzmán C., Hallal-Calleros C., Lorena L-G., Morales-Montor J. Interleukin-6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network // *The Open Neuroendocrinology Journal*. 2010. no. 3. pp. 152–160.
36. Harjot K.S., Yan-Jun X., Ming Z., Lui P.P. Role of necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart // *Experimental Cardiology*. 2005. no. 10. pp. 213–222.
37. Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F., Banaśiak B. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure Pathophysiological links // *Cardiovascular Research*. 2006. Vol. 70. Issue 3. pp. 434–445.
38. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications // *Int. Immunology*. 2010. no. 5. Vol. 22. pp. 347–382.
39. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart // *Circulation*. 2007. no. 116. P.1725-1735
40. Lin W.J., Yeh W.C. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock // *Shock*. 2005. Vol. 24. pp. 206–209.
41. Mariappan N., Soorappan R.N., Haque M., Sriramula S. TNF- $\alpha$ -induced mitochondrial oxidative stress and cardiac dysfunction: restoration by superoxide dismutase mimetic Tempol // *Heart and Circulatory Physiology*. 2007. Vol. 293. pp. 2726–2737.
42. Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease / J.A. Zhang, J. Zhang, L. Xu et al. // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2006. Vol.22, no. 5. pp. 630–632.
43. Moe W.G., Jose M-G., Konig A., Goldenthal M. In vivo TNF- $\alpha$  inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure // *American Journal of Physiology*. 2004. Vol. 287. no. H1813-H1820.
44. Panagoulis C., Halapas A., Chariatis H., Driva P. Hypothyroidism and the Heart // *Hellenic Journal of Cardiology*. 2008. no. 49. pp. 169–175.
45. Pérez V.A., Doehner W., Haehling S., Schmidt H. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure // *International Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 141. Issue 1. pp. 39–43.
46. Scheller J., Chalaris B.A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Molecular Cell Research*. 2011. Vol. 1813. pp. 878–888.
47. Veselka J. Cardiomyopathies From Basic Research to Clinical Management. Rijeka.: InTech Europe, 2012. pp. 553–580.
48. Zdanov A. Structural features of the interleukin-10 family of cytokines // *Curr Pharm Des*. 2004. Vol 10 (31). pp. 3873–3884.

---

**Рецензенты:**

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014