

О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, А. М. Сайєд

Харківський національний медичний університет МОЗ України, 61022 Харків

ІНТЕРЛЕЙКІН-18 ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК (огляд літератури та власних досліджень)

(Представлено чл.-кор. НАМН України В. І. Лупальцевим)

Проаналізована патогенетична роль у серцево-судинному та глюкометаболічному ризику прозапального цитокіну — інтерлейкіну-18 (ІЛ-18), який є членом сімейства цитокіну ІЛ-1. Виявлено підвищений рівень ІЛ-18 при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, гострому коронарному синдромі, артеріальній гіпертензії. Встановлено зростання циркулюючого рівня ІЛ-18 у хворих із метаболічним синдромом, тісну асоціацію з предикцією кардіоаскулярних подій та смертністю осіб із цим синдромом та з розвитком цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: прозапальні цитокіни, інтерлейкін-18, кардіометаболічний ризик

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про наявність асоціації кардіоаскулярних катастроф із підвищенням рівня медіаторів, що традиційно використовуються для оцінки активності запального процесу, насамперед цитокінів [1,5,6].

Цитокіни — це білково-пептидні фактори, що продукуються клітинами та здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій. Залежно від того, які клітини переважно синтезують той чи інший цитокін, розрізняють інтерлейкіни (ІЛ), монокіни, лімфокіни. Однак, оскільки у людини продукція цитокінів не обмежується певним видом клітин, було запропоновано класифікацію цитокінів згідно з їх функціями: цитокіни 1 типу, що беруть участь у регуляції клітинного імунітету (ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18 і фактор некрозу пухлин- α — ФНП- α), та цитокіни 2 типу, що стимулюють переважно гуморальний імунітет та послаблюють клітинний (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13). За біологічною дією цитокіни умовно підрозділяють на прозапальні та протизапальні фактори, що регулюють утворення, проліферацію, диференціювання кровотворних та імунних клітин [2,3,12,43].

Великою групою серед цитокінів ІЛ, що отримали свою назву за здатність здійснювати внутріш-

ні зв'язки між різноманітними видами лейкоцитів. Розвиток уявлень про ІЛ як регуляторні молекули з достатньо широким спектром біологічних ефектів свідчить про тривалу історію даного питання. Тим не менше, саме останніми роками відомості про ІЛ збагатилися новими фактами, що, з одного боку, істотно розширюють уявлення щодо їх ролі у фізіологічних та патологічних процесах, а з іншого боку, ставлять багато запитань, що досі не мають відповіді. Якщо в попередні роки інформація щодо відомих ІЛ висвітлювалася з урахуванням особливостей конкретного цитокіну, то у теперішній час стало можливим підрозділити відомі ІЛ на окремі сімейства, а в деяких випадках — і на субсімейства. Основними критеріями підрозділення ІЛ на сімейства є такі: 1) структурна гомологія, 2) ідентичність одного чи декількох біологічних ефектів, 3) здатність взаємодіяти з одними й тими самими рецепторами або їх окремими ланками, 4) значна спільність молекулярних механізмів ліганд-рецепторних взаємодій [7,32]. Так, на підставі первинної структури, тримірної конформації, шляхів сигнальної трансдукції та біологічних ефектів ІЛ-18 є новим членом сімейства ІЛ-1.

ІЛ-18 — це нещодавно відкритий цитокін (кльонований у 1995 р.), структурно подібний до ІЛ-1, що

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1

О. М. Ковальова — завідувача кафедрою, д.м.н., професор (on_kovalyova@mail.ru)

Т. В. Ащеулова — професор кафедри, д.м.н.

А. М. Сайєд — аспірант

© О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, А. М. Сайєд, 2012.

спричинює сильний вплив на активацію *T*-клітин. Як один із основних імунорегуляторних цитокінів він індукує продукцію інтерферону- γ (*IFN* γ) *T*-клітинами і природними кілерами (ПК-клітинами), що обумовлює його важливе значення як фактора протиінфекційного та протипухлинного захисту організму [7].

ІЛ-18 продукується в основному макрофагами, а також, *T*- і *B*-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, кератиноцитами та купферовськими клітинами. Активність ІЛ-18 здійснюється при утворенні комплексу з його рецептором (ІЛ-18R). ІЛ-18 стимулює цитотоксичну активність ПК-клітин, проліферацію *T*-клітин, продукцію *Th1* ІЛ-12 і *IFN* γ , знижує продукцію ІЛ-10, посилює *FasL*-опосередковану цитотоксичність *CD4*-, *T*- та ПК-клітин. Основні ефекти ІЛ-18 спрямовані на стимуляцію продукції таких цитокінів, як ФНП- α , ІЛ- β , а також молекул адгезії і чинників, що стимулюють апоптоз. ІЛ-18 індукує диференціювання *Th1* або *Th2* залежно від цитокінового оточення і генетичного фону [21,32,44].

Рівень ІЛ-18 у сироватці крові значно підвищується при деяких формах гемобластозів людини (міелоїдному лейкозі, *T*-лімфомах), а також при деяких солідних пухлинах; причому існують дані щодо прогностичного значення експресії ІЛ-18. Роль ІЛ-18 у протипухлинному імунітеті достатньо широко вивчена на експериментальних моделях, де показана його здатність пригнічувати ріст пухлин у мишей. Вважають, що цей ефект здійснюється шляхом стимуляції на першому етапі неспецифічної (ПК-клітини), а у подальшому специфічної (цитотоксичні *T*-лімфоцити) імунної відповіді [21].

Запалення та активація імунної системи є двома основними причинами ініціації та розвитку атеросклеротичної бляшки. ІЛ-18 — це плейотропний прозапальний цитокін, залучений до імунної відповіді і відомий як потужний предиктор атеросклерозу та його ускладнень. Нещодавні дослідження свідчать про існування дисбалансу *Th1/Th2*-відповіді у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Цитокіни контролюють баланс між *Th1*- та *Th2*-відповіддю а ІЛ-18 є унікальним цитокіном, що індукує обидві *Th1/Th2*-відповіді [14,37].

Підвищена концентрація ІЛ-18 притаманна пацієнтам із ХСН. ІЛ-18 також сприяє розвитку атеросклерозу шляхом чрезмірної експресії атерогенних факторів: ІЛ-6, молекул адгезії (*ICAM*-1, *VACAM*-1) і матриксних металопротеїназ (*MMP*) із відповідних клітин. Високий рівень експресії ІЛ-18 сприяє формуванню атеросклеротичної бляшки як в експериментальних моделях піддослідних тварин, так і при клінічних дослідженнях хворих на іше-

мічну хворобу серця (ІХС) [10,15,47]. Так, у великому проспективному дослідженні, що було проведено у Великобританії (до якого було включено 5661 чоловік віком 49-50 років із наступним періодом спостереження до 16 років), вивчалось, чи пов'язаний високий рівень циркулюючого ІЛ-18 з ризиком розвитку ІХС. При цьому встановлено негативну кореляцію між рівнем ІЛ-18 і ХС ЛПВГ, а також сильну позитивну кореляцію між рівнем ІЛ-18 та такими чинниками ризику, як паління, дисліпідемія (гіпертригліцеридемія) та циркулюючим рівнем низки запальних та гемостатичних маркерів (зокрема, СРБ, ІЛ-6, тощо). На підставі результатів дослідники дійшли висновку, що циркулюючий ІЛ-18 проспективно та незалежно асоційований з ризиком розвитку кардіоваскулярної патології [27].

У дослідженні, що було присвячено питанню, чи є ІЛ-18 детермінантом глобальної артеріальної функції та ранніх структурних змін у чоловіків, вивчалися структурні та функціональні характеристики артерій у зв'язку з маркерами системного запалення у чоловіків без маніфестації кардіоваскулярних/атеросклеротичних захворювань. Одержані результати свідчать, що ІЛ-18 незалежно асоційований з аортальною жорсткістю та раннім атеросклерозом сонної артерії. Ці дані підкреслюють важливу роль ІЛ-18 як маркера артеріального ушкодження, що є внеском до патофізіології серцево-судинних захворювань (ССЗ) [46].

За даними проспективного епідеміологічного дослідження інфаркту міокарда (*PRIME*) проаналізовано зв'язок між вихідним рівнем ІЛ-18 та наступними випадками коронарних подій впродовж 5-річного періоду спостереження від початку дослідження у 10 600 здорових європейських чоловіків віком від 50 до 59 років. Зв'язок між ІЛ-18 та ризиком розвитку ІХС виявився незалежним від класичних чинників ризику та інших імунозапальних біомаркерів. Тобто, було ідентифіковано, що плазматичний рівень ІЛ-18 є незалежним предиктором коронарних подій у здорових чоловіків середнього віку. Загальний висновок дослідження сформульовано наступним чином: отримані у цьому дослідженні дані щодо сильної та незалежної асоціації між плазматичним рівнем ІЛ-18 та майбутніми коронарними подіями співпадають з результатами досліджень пацієнтів з високим ризиком та підтверджують експериментальну концепцію. Тому пригнічення активності ІЛ-18 може бути новою терапевтичною стратегією стабілізації атеросклеротичної бляшки [10].

Запальні медіатори тісно асоційовані з каскадом подій, що призводять до ініціації, розвитку та розриву атеросклеротичної бляшки. Визнання цього

факту стимулювало визначення низки маркерів запалення в якості потенційних інструментів для попередження кардіоваскулярного ризику. ІЛ-18 відіграє центральну роль у цьому цитокиновому каскаді та прискорює розвиток атеросклерозу [31,33].

Для підтвердження даної гіпотези у проспективному дослідженні 1229 пацієнтів із документованою ІХС визначали концентрацію ІЛ-18 та інших маркерів запалення (ІЛ-6, СРБ, тропонін, фібриноген). Впродовж періоду спостереження (у середньому 3,9 роки) 95 пацієнтів померли від ССЗ. За цими результатами ІЛ-18 визнано сильним незалежним предиктором смерті від ССЗ пацієнтів з ІХС незалежно від клінічного статусу хворих на початку періоду спостереження. Ці дані підтверджують нещодавні експериментальні про те, що ІЛ-18-медійоване запалення прискорює дестабілізацію атеросклеротичної бляшки [41].

Раптова кардіальна смерть (РКС) є основною причиною смерті у розвинених країнах світу, а основною причиною РКС (80 %) є ІХС, що проявляється гострим коронарним синдромом, постінфарктним кардіосклерозом або серцевою недостатністю. Провідні чинники ризику розвитку ІХС (гіпертензія, чоловіча стать, ожиріння та діабет) є також чинниками ризику РКС. Однак визначити індивідуальний ризик РКС досить складно. Ще менше відомостей існує щодо специфічних генетичних чинників, що асоційовані з РКС. Тому зв'язок між традиційними чинниками ризику та генетичними варіаціями може пояснити індивідуальні відмінності у передиспозиції до ІХС та РКС. Механізм, завдяки якому генотип ІЛ-18 сприяє виникненню РКС, залишаються неясним. У зв'язку з цим було вивчено, чи може взаємодія традиційних чинників ризику з ІЛ-18 робити свій внесок до виникнення ІХС та РКС, що визначено при 700 аутопсіях. Результати свідчать, що гіпертензія сприяє розвитку ІХС, яка призводить до передчасної РКС, а також про те, що взагалі розвиток коронарного атеросклерозу, як і дестабілізація атеросклеротичної бляшки, модулюється ІЛ-18 геном-промотором ділянки 2137G/C-поліморфізму [24,39].

В останнє десятиріччя показано, що серед прозапальних цитокінів ІЛ-18 може відігравати центральну роль у запальному каскаді, що призводить до атеросклерозу та виникненню ІХС у ВІЛ-інфікованих хворих [40]. Встановлено патогенетичне значення ІЛ-18 при кардіоваскулярній патології (особливо при інфаркті міокарда у ВІЛ-інфікованих), а також зв'язок між циркулюючим рівнем ІЛ-18 та формуванням атеросклеротичної бляшки. Два інших характерних прояви ВІЛ-інфекції (метаболічний синдром та ліподистрофія) супроводжу-

ються підвищенням активності ІЛ-18. Більш того, ІЛ-18 та тромбоцити є важливою ланкою між хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією і атерогенезом. На завершення зроблено висновок про те, що ІЛ-18 поряд з іншими чинниками (у тому числі ендотеліальна дисфункція, підвищена експресія та продукція молекул адгезії і прозапальних цитокінів) може вважатися співучасником детермінації ССЗ [40].

Розуміння механізмів, завдяки яким хронічне підвищення артеріального тиску сприяє розвитку судинних захворювань, має фундаментальне значення для попередження негативних наслідків артеріальної гіпертензії (АГ). Клінічні та популяційні дослідження відзначають можливу наявність підвищеного циркулюючого рівня ІЛ-18 у гіпертензивних пацієнтів. Хоч ожиріння та, можливо, вік є визначальними для плазматичного рівня ІЛ-18, його зв'язок з АГ є незалежним від цих чинників. Експериментальні докази свідчать, що експресія ІЛ-18 та/або його рецептора може стимулюватися катехоламінами або ангіотензином — двома факторами, що залучені до патофізіології АГ. ІЛ-18 (прямо або через оксидативний стрес і матриксні металопротеїнази) може порушувати ендотеліальну функцію або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладеньком'язових клітин, викликаючи судинні зміни, що виникають при АГ [36].

Нещодавно з'явилися припущення щодо ролі ІЛ-18 — цитокіну з потужними атерогенними властивостями — в ожирінні людини. В одному з досліджень було проаналізовано фізіологічний розподіл ІЛ-18 у зв'язку з антропометричними вимірюваннями та концентрацією лептину. Також, було вивчено взаємовплив ІЛ-18, паління та гіпертензії — відомих залучених до атерогенезу чинників ризику. Відсутність кореляції між ІЛ-18 та антропометричними параметрами і лептином у популяції здорових осіб свідчить проти ролі цього цитокіну в ожирінні. Проте відзначено внесок цього інтерлейкіну в атерогенний процес, що стимульований АГ [45].

Ожиріння та малорухомий спосіб життя асоціюються з великим ризиком розвитку інсулінорезистентності (ІР) та атеросклерозу. Наразі відомо, що ожиріння супроводжується підвищеним циркулюючим рівнем ІЛ-6, ФНП- α та деяких інших запальних маркерів, що відображують наявність ожиріння більшою мірою, ніж ІР [4]. Адипозна тканина була охарактеризована як ендокринний орган та важливе джерело цитокінів, включаючи ІЛ-6, ФНП- α , гіперпродукція та секреція яких може відігравати роль у формуванні ІР. На відміну від зібраних даних щодо мультиметаболічної ролі цих прозапальних цитокінів [13] активність ІЛ-18 ще достатньо не

вивчена, хоч існують деякі відомості, що свідчать про зростання системного рівня ІЛ-18 при низці захворювань. Так, показано, що підвищена плазматична концентрація ІЛ-18 є предиктором кардіо-васкулярної смертності у пацієнтів із коронарним атеросклерозом. Припущено роль ІЛ-18 у аутоімунній деструкції β -клітин, що призводила до розвитку цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Нещодавні дослідження виявили зростання плазматичного рівня ІЛ-18 у хворих на ЦД 2 типу та в осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [16,18,19].

Оскільки описані вище захворювання пов'язані з ІР, було припущено, що циркулюючий рівень ІЛ-18 є запальним маркером ІР у додаток до зв'язку з ожирінням. Підтвердженням цієї ідеї є факти щодо підвищення концентрації ІЛ-18 у жінок з ожирінням та зниження його рівня після зменшення маси тіла, а також наявність кореляції між плазматичною концентрацією ІЛ-18 та індексами ІР (такими, як *НОМА*, рівень інсуліну в крові натще) [18,19]. Тому виникло припущення про те, що ІЛ-18 може слугувати корисним маркером запального процесу, що асоційований як з ожирінням, так і з ІР.

У зв'язку з цим було проведено низку експериментальних та клінічних досліджень, присвячених вивченню метаболічної ролі ІЛ-18. В одному з них було показано, що ожиріння супроводжувалося підвищеною експресією ІЛ-18 *mRNA* в абдомінальній адипозній тканині та плазматичним рівнем ІЛ-18, який знижувався у результаті схуднення після фізичних тренувань. Крім того, виявлено позитивну кореляцію між плазматичною концентрацією ІЛ-18 та наявністю ІР [30].

Метаболічний синдром (МС) є кластером чинників ризику, що ідентифікують популяцію з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу та ССЗ. Діагностичні критерії МС дещо відрізняються залежно від класифікації, однак, згідно з останніми рекомендаціями, мають містити в собі будь-які три із наступних компонентів: абдомінальне ожиріння, АГ, підвищений рівень глюкози натще, гіпертригліцеридемію, гіпоальфахолестеринемію. МС — це потужний предиктор ЦД 2 типу, частота розвитку якого зростає від 5 до 7 разів. Як континіум зростає серцево-судинний ризик паралельно підвищенню рівня глюкози натще — від нормальних показників через порушення толерантності до глюкози до ЦД. Ризик розвитку кардіоваскулярної патології приблизно подвоюється за наявності МС [9,20,22].

Останніми роками збільшується кількість свідчень асоціації МС із хронічним низькоступеневим запаленням. Показано, що рівень деяких прозапальних цитокінів підвищується паралельно зростанню кількості компонентів МС, тоді як рівень

протизапальних цитокінів та адипоцит-специфічної субстанції адипонектину значно знижується [28,34].

З'явилися повідомлення, що свідчать про тісну асоціацію активності ІЛ-18 з вираженістю МС та його складових. У деяких дослідженнях з'ясовано зв'язок між цим прозапальним цитокіном та ожирінням, ІР, гіпертензією та дисліпідемією. Більш того, встановлено пряму кореляцію між гіперпродукцією ІЛ-18 та наявністю і кількістю компонентів МС. Показано асоціацію поліморфізму генів ІЛ-18 та циркулюючого рівня ІЛ-18. Цікавим виявився той факт, що такий поліморфізм супроводжувався підвищеним рівнем ІЛ-18 у сироватці крові, порушеною чутливістю до інсуліну та зростаючим ризиком виникнення МС, що означає можливість залучення ІЛ-18 до патогенезу МС [23,35,36].

Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 мав місце у хворих на ЦД 2 типу, що призводило до мікроангіопатії (такої, як нефропатія при ЦД 2 типу). У двох проспективних когортах було показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2 типу. Однак основним недоліком обох досліджень була відсутність проведення орального тесту на толерантність до глюкози та навіть визначення рівня глюкози натще на початку спостереження, хоча відомо, що підвищений рівень глюкози натще є фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, а експериментальна гіперглікемія може призводити до зростання циркулюючого рівня ІЛ-18 [25,38].

У дослідженні 955 осіб віком від 27 до 77 років без клінічного діабету, що було проведено з метою визначення клінічних та біохімічних ознак МС, визначали концентрацію ІЛ-18 у сироватці крові. Встановлено кореляцію між рівнем ІЛ-18 та такими складовими МС, як абдомінальне ожиріння (окружність талії), індекс маси тіла, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої густини (зворотний зв'язок), глюкоза та інсулін натще. Рівень ІЛ-18 прогресивно зростає залежно від кількості метаболічних факторів ризику. Отримані у цьому дослідженні дані підтверджують гіпотезу про те, що активація ІЛ-18 як плейотропного прозапального цитокіну може бути, з одного боку, залучена до патогенезу МС, а з іншого — формувати зв'язок між метаболічними факторами ризику, діабетом та кардіоваскулярною патологією [26].

У дослідженні *Dallas Heart Study (DHS)* плазматичний рівень ІЛ-18 було визначено у 2231 осіб та проаналізовано його зв'язок із традиційними чинниками ризику (насамперед із компонентами МС, субклінічним атеросклерозом), а також вивчено особливості його активації у пацієнтів різних етнічних груп. У результаті встановлено значно вищу концентрацію ІЛ-18 в осіб білої раси порівняно з

афро-американцями [48]. Разом з тим, існують дані щодо відсутності істотної різниці плазматичного рівня ІЛ-18 у представників різних етнічних груп, і є лише поодинокі свідчення про етнічні відмінності рівня кардіоваскулярних біомаркерів [8,29].

Під трьохрічним спостереженням знаходилися 563 чоловіки віком від 64 до 76 років з МС (221 особа) та без МС (342 особи) [42]. Метою дослідження було вивчення ролі запальних маркерів як потенційних предикторів ССЗ в осіб з та без МС. При цьому визначали рівень СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-8, ФНП-α, ІЛ-18 та інших показників (у тому числі параметри вуглеводного, ліпідного метаболізму). Основною знахідкою даного дослідження є те, що ІЛ-18 був визнаний в якості сильного предиктора

кардіоваскулярних подій в осіб з МС, що було більш виражено у пацієнтів із підвищеним рівнем глюкози в крові натще. Більш того, показано синергичний вплив гіперактивації ІЛ-18 та гіперглікемії на ризик розвитку ССЗ [42].

Отже, низка доказів підтримує гіпотезу щодо пілотної ролі ІЛ-18 у патогенезі МС. Показано щільну асоціацію ІЛ-18 з МС та його компонентами [26], предиктивну роль ІЛ-18 у кардіоваскулярних подіях та кардіоваскулярній смертності у популяції з МС [17,42], а також те, що ІЛ-18 передуює розвитку ЦД [25,41]. Однак слід підкреслити, що точна роль ІЛ-18 у патогенезі цих станів потребує подальшого ретельного вивчення на клінічному рівні.

Список використаної літератури

1. Ащеулова Т. В. Модуляція активності фактора некрозу пухлин-α його розчинним рецептором в залежності від віку пацієнтів на артеріальну гіпертензію // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 3. — С. 78-81.
2. Ащеулова Т. В., Ковальова О. М. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин-α та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин-α у прогресуванні артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 6. — С. 55-59.
3. Ащеулова Т. В., Ковальова О. Н. Фактор некрозу пухлин-α та рецептор фактора некрозу пухлин-α при артеріальній гіпертензії // Врачебная практика. — 2006. — № 4. — С. 4-8.
4. Гонцій О. В., Ащеулова Т. В., Амбросова Т. М., Ковальова О. М. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням // Журн. АМН України. — 2009. — № 3. — С. 582-589.
5. Ковалева О. Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии // Серцева недостатність. — 2011. — № 2. — С. 93-100.
6. Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. — Харьков, 2007. — 226 с.
7. Якушенко Е. В., Лопатникова Ю. А., Сенников С. В., Козлов В. А. Интерлейкин-18 и интерлейкин-18-связывающий белок: биологическая активность в тестах *in vitro* и *in vivo* (перспективы клинического применения) // Журн. АМН України. — 2010. — № 16, додаток. — С. 193.
8. Albert M. A., Ridker P. M. Inflammatory biomarkers in African Americans: a potential link to accelerated atherosclerosis // Rev. Cardiovasc. Med. — 2004. — 5, Suppl. 3. — P. S22-S27.
9. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — 120. — P. 1640-1645.
10. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P. et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) // Circulation. — 2003. — 108. — P. 2453-2459.
11. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina // Circulation. — 2002. — 106. — P. 24-30.
12. Bucova M., Bernadic M., Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases // Bratisl. Lek. Listy. — 2008. — 109, № 8. — P. 333-340.
13. Carey A. L., Bruce C. R., Sacchetti M. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-α are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness // Diabetologia. — 2004. — 47. — P. 1029-1037.
14. Cheng X., Ding Y., Xia C. et al. 6 Atorvastatin modulates Th1/Th2 response in patients with chronic heart failure // J. Card. Fail. — 2009. — 15. — P. 158-162.
15. Elhage R., Jawien J., Rudling M. et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice // Cardiovasc. Res. — 2003. — 59. — P. 234-240.
16. Escobar-Morreale H. F., Botella-Carretero J. I., Villuendas G. et al. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — 89. — P. 806-811.
17. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Bickel C. et al. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2008. — 15. — P. 278-284.
18. Esposito K., Marfella R., Giugliano D. Plasma interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2004. — 27. — P. 272.
19. Fischer C. P., Perstrup L. B., Berntsen A. et al. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans // Clin. Immunol. — 2005. — 117. — P. 152-160.
20. Gami A. S., Witt B. J., Howard D. E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — 49. — P. 403-414.
21. Gerdes N., Sukhova G. K., Libby P. et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis // J. Exp. Med.

- 2002. — **195**. — P. 245-257.
22. Grundy S. M. Metabolic syndrome pandemic // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — **28**. — P. 629-636.
 23. He M., Cornelis al. Genome-wide association study identifies variants at the IL18-BCO₂ locus associated with interleukin-18 levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — **30**. — P. 885-890.
 24. Hernesniemi J. A., Karhunen P. J., Rontu R. et al. Interleukin-18 promoter polymorphism associates with the occurrence of sudden cardiac death among Caucasian males: the Helsinki Sudden Death Study // *Atherosclerosis*. — 2008. — **196**. — P. 643-649.
 24. Hivert M. F., Sun Q., Shrader P. et al. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women // *Diabetologia*. — 2009. — **52**. — P. 2101-2108.
 26. Hung J., McQuillan B. M., Chapman C. et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — **25**. — P. 1268-1273.
 27. Jefferis B., Paracosta O., Owen C. G. et al. Interleukin-18 and coronary disease: Prospective study and systematic review // *Atherosclerosis*. — 2011. — **217**, № 1. — P. 227-233.
 28. Kowalska I., Strackowski M., Nikolajuk A. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome // *Metabolism*. — 2008. — **57**. — P. 1539-1544.
 29. Kuller L. H. Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — **15**. — P. 109-113.
 30. Leick L., Linderoard B., Stensvold D. et al. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise // *Obesity*. — 2007. — **15**, № 2. — P. 356-363.
 31. Liu W., Tang Q., Jiang H. et al. Promoter polymorphism of interleukin-18 in angiographically proven coronary artery disease // *Angiology*. — 2009. — **60**. — P. 180-185.
 32. McInnes I. B., Gracie J. A., Leung B. P. et al. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation // *Immunol. Today*. — 2000. — **21**. — P. 312-315.
 33. Pei F., Han Y., Zhang X. et al. Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in northern Chinese Han population // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — **47**. — P. 523-529.
 34. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders // *Nutr. Rev.* — 2007. — **65**. — P. S152-S156.
 35. Presta I., Andreozzi F., Succurro E. et al. IL-18 gene polymorphism and metabolic syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — **19**. — P. E5-E6.
 36. Rabkin S. W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2009. — **6**. — P. 192-199.
 37. Shayan S., Abdi A. R., Zibaenezhad M. J. et al. Interleukin-18 gene polymorphism in patients with and without atherosclerotic coronary artery disease // *Iranian Cardiovasc. Res. J.* — 2009. — **3**, № 3. — P. 158-163.
 38. Thorand B., Kolb H., Baumert J. et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. // *Diabetes*. — 2005. — **54**. — P. 2932-2938.
 39. Tiret L., Godefroy T., Lubos E. et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease // *Circulation*. — 2005. — **112**. — P. 643-650.
 40. Torre D., Pugliese A. Interleukin 18 and cardiovascular disease in HIV-1 infection: a partner in crime? // *AIDS Rev.* — 2010. — **12**, № 1. — P. 31-39.
 41. Trøseid M., Seljeflot I., Arnesen H. The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome // *Cardiovasc. Diabetology*. — 2010. — **9**. — P. 11-18.
 42. Trøseid M., Seljeflot I., Hjerkin E., Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. — 2009. — **32**. — P. 486-492.
 43. Vicenova B., Vopalensky V., Burysek L., Pospisek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases // *Physiol. Res.* — 2009. — **58**. — P. 481-498.
 44. Vidal-Vanaclocha F., Fantuzzi G., Mendoza L. et al. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2000. — **97**. — P. 734-739.
 45. Vilarrasa N., Vendrell J., Maravall J. et al. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension // *Horm. Metab. Res.* — 2006. — **38**, № 8. — P. 507-512.
 46. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Aznaouridis K. et al. Association of interleukin-18 levels with global arterial function and early structural changes in men without cardiovascular disease // *Amer. J. Hypertension*. — 2010. — **23**, № 4. — P. 351-357.
 47. Whitman S. C., Ravisankar P., Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma // *Circ. Res.* — 2002. — **90**. — P. E34-E38.
 48. Zirlik A., Abdullah S. M., Gerdes N. et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — **27**. — P. 2043-2049.

Одержано 15.09.2011

ИНТЕРЛЕЙКИН-18 И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК (обзор литературы и собственных исследований)

О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова, А. М. Саед

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, 61022 Харьков

Проанализирована патогенетическая роль в сердечно-сосудистом и глюкометаболическом риске провоспалительного цитокина — интерлейкина-18 (ИЛ-18), который является членом семейства цитокина ИЛ-1. Обнаружен повышенный уровень ИЛ-18 при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме и артериальной гипертензии. Установлено возрастание циркулирующего уровня ИЛ-18 у больных с метаболическим синдромом, тесная ассоциация с предикцией кардиоваскулярных событий и смертностью лиц с этим синдромом и с развитием сахарного диабета 2 типа.

INTERLEUKIN-18 AND CARDIOMETABOLIC RISK (review of literature and own data)

O. N. Kovalyova, T. V. Ashcheulova, A. M. Saed

Kharkiv National Medical University Ministry of Health Ukraine, 61022 Kharkiv

Analyzed was a pathogenetic role of the proinflammatory cytokine interleukin-18 (IL-18), which is a member of the IL-1 family of cytokines, in the cardiovascular and glucometabolic risk. IL-18. Elevated plasma IL-18 levels were found in atherosclerosis, coronary heart diseases, acute coronary syndrome, and arterial hypertension. Elevated levels of circulating IL-18 were shown in patients with metabolic syndrome, as well as close association with the prediction of cardiovascular events and mortality in subjects with the above syndrome and with the development of type 2 diabetes mellitus.