



Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов при вирусных миокардитах

Санина Н.П. • Палеев Ф.Н. • Макаров А.И. • Мылов Н.М. • Островский Е.И. • Хишова Н.Н. • Москалец О.В. • Палеев Н.Р.

Санина Наталья Петровна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 125464, г. Москва, Пятницкое шоссе, 10–194, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 754 13 14.
E-mail: natalyasanina2@yandex.ru

Палеев Филипп Николаевич – д-р мед. наук, профессор, директор¹

Макаров Александр Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр.²

Мылов Николай Маммаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

Островский Евгений Игоревич – канд. мед. наук, заведующий 1-м терапевтическим отделением¹

Хишова Наталья Николаевна – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии¹

Палеев Николай Романович – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Хотя с момента открытия Т-хелперов типа 17 (Th17) прошло уже 10 лет, изучению роли Th17-опосредованных механизмов в иммунопатогенезе острого миокардита и дилатационной кардиомиопатии человека посвящены единичные работы.

Цель – изучить особенности цитокинового профиля у больных инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ) и миокардитическим кардиосклерозом (МК).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных с МК. У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц. Изучали средние значения концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18.

Результаты. У больных ИИМ выявлен рост концентрации интерферона- γ (ИФН- γ), концентрация интерлейкина (ИЛ)-4 была более чем в 3 раза выше по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови здоровых доноров. Отмечено почти семикратное увеличение уровня ИЛ-17А, а также концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции – ИЛ-8

и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

Концентрация ИФН- γ оказалась достоверно ниже в группе пациентов с ИИМ с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов сердечной недостаточности по сравнению с пациентами с выраженной сердечной недостаточностью. Уровень цитокина достигал максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В последующем концентрация ИФН- γ снижалась. Напротив, сывороточная концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной к концу 1-го и на 2-м месяце от начала заболевания. Концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в сыворотке крови были повышены во 2-ю неделю, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания.

Концентрации Th17-цитокинов оказались существенно повышенными у больных МК. Уровень ИЛ-17А превышал показатель контрольной группы почти вдвое, ИЛ-8 – на 51%, а ГМ-КСФ – на 50%. Сывороточные уровни ИЛ-4, а также ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ оказались повышенными в подгруппе больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев.

Заключение. Нарушения противoinфекционного иммунитета и механизмов самоограничения иммунных реакций играют роль в возникновении и прогрессировании поражений миокарда воспалительной природы.

Ключевые слова: инфекционно-иммунный миокардит, миокардитический кардиосклероз, цитокины, иммуноактивация.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119501, г. Москва, ул. Нежинская, 3, Российская Федерация



Введение

Исследование цитокинового профиля является одним из важнейших методов оценки функционального баланса основных субпопуляций Т-хелперных (Th) лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17. Несмотря на известные ограничения, определение концентраций цитокинов в сыворотке периферической крови считается надежным иммунодиагностическим инструментом [1, 2, 3].

О функциональном состоянии Th1-субпопуляции принято судить по продукции иммунокомпетентными клетками интерферона-γ (ИФН-γ). Интерлейкин (ИЛ)-4 служит маркером Th2-субпопуляции лимфоцитов [2, 4, 5]. ИЛ-17А – основной цитокин Th17-субпопуляции Т-хелперов [4, 5, 6]. Однако, учитывая пластичность Th17-субпопуляции, ее способность к образованию промежуточных Th1/Th17, Th2/Th17 и Treg/Th17 клеточных форм, а также усиление или, напротив, угнетение продукции отдельных Th17-цитокинов в условиях меняющегося клеточного микроокружения, представляется целесообразным наряду с ИЛ-17А оценивать концентрации эффекторных цитокинов Th17-зависимых иммунных механизмов, таких как ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [3, 6].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 больных инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ) и 39 больных миокардитическим кардиосклерозом (МК). У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) – III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической

ассоциации (New York Heart Association – NYHA). У остальных 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0–II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, у 21 пациента выявлялись незначительные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18. Для определения статистической обоснованности различия исследуемых групп применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки характера, силы и достоверности связи отдельных показателей использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Для ИИМ характерна активация как Th1-, так и Th2-зависимых иммунных реакций, что согласуется с представлениями о роли Т-клеточных и гуморальных механизмов в патогенезе воспалительных поражений миокарда [5, 7, 8, 9]. В таблице представлены средние концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов, у больных ИИМ и МК. Рост концентрации ИФН-γ составил 124% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$); концентрация ИЛ-4 также увеличивалась более чем в 3 раза по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови здоровых доноров ($p < 0,01$).

Характеристика цитокинового профиля Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов у больных с воспалительными поражениями миокарда, пг/мл

Цитокин	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
ИФН-γ	112,5 ± 12,27*	50,2 ± 9,21 [†]	53,8 ± 9,64
ИЛ-4	55,6 ± 8,01**	21,2 ± 4,22 ^{††}	14,6 ± 5,12
ИЛ-17А	63,8 ± 12,25*	27,3 ± 9,64** ^{†††}	9,3 ± 2,74
ИЛ-8	16,9 ± 2,76*	6,2 ± 2,11*** ^{†††}	4,1 ± 1,76
ГМ-КСФ	0,8 ± 0,11**	0,6 ± 0,02** ^{††}	0,4 ± 0,02

ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; *** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; [†] $p < 0,001$ по сравнению с группой больных ИИМ; ^{††} $p < 0,05$ по сравнению с группой больных ИИМ; ^{†††} $p < 0,01$ по сравнению с группой больных ИИМ

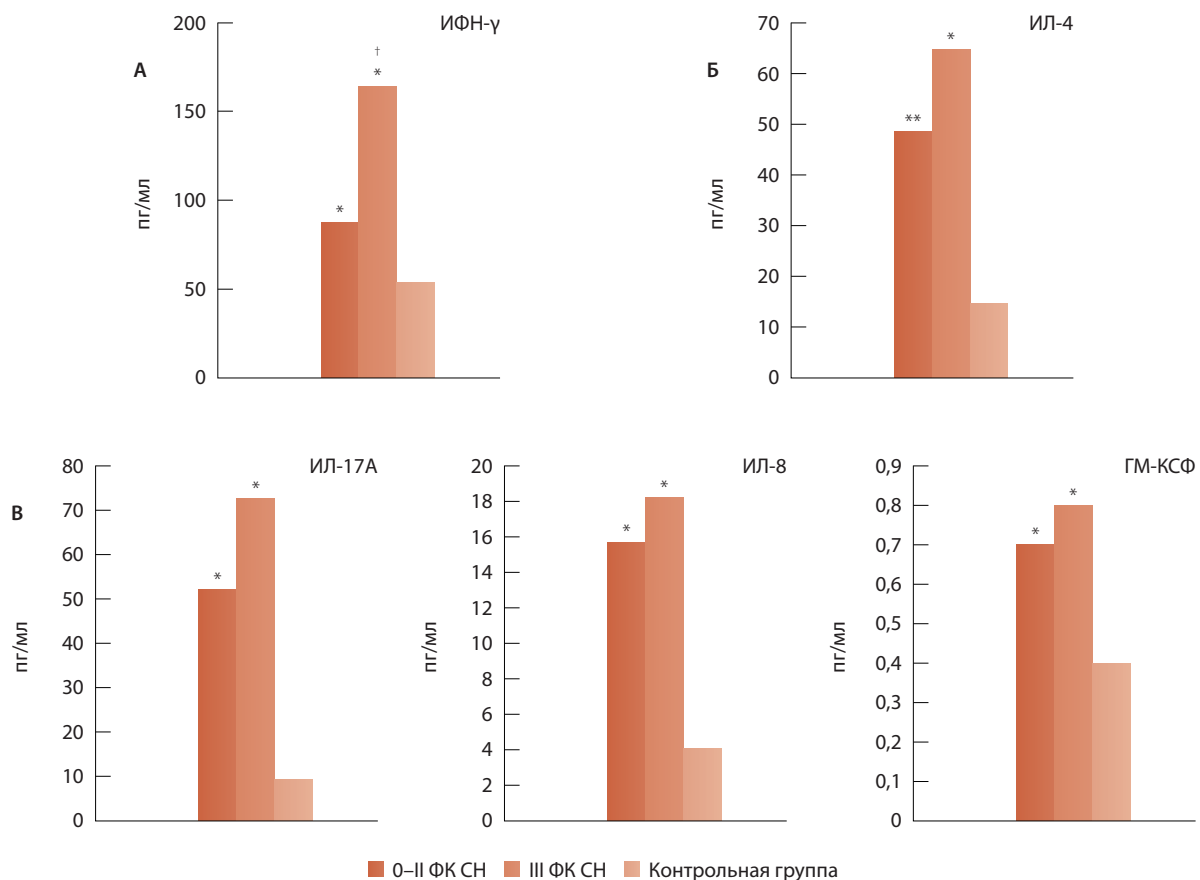


Рис. 1. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0–II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН); ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; † $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой больных с 0–II ФК СН

Обращает на себя внимание значительное, почти в 7 раз, увеличение концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови больных ИИМ, указывающее на участие Th17-опосредованных иммунных механизмов в патогенезе заболевания. В поддержку данной гипотезы также свидетельствует увеличение сывороточных концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции – ИЛ-8 и ГМ-КСФ – по сравнению с контрольной группой на 312% ($p < 0,001$) и 100% ($p < 0,01$) соответственно.

Мы проанализировали особенности цитокинового профиля у больных ИИМ с различной степенью выраженности симптомов СН (результаты представлены на рис. 1). В группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0–II ФК СН) концентрация ИФН-γ оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с выраженной СН (III ФК СН). Средний уровень цитокина составил 87,4 пг/мл по сравнению со 164,2 пг/мл в группе больных с более тяжелой СН ($p < 0,05$). Напротив, средние концентрации ИЛ-4 существенно не

различались в группах больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0–II ФК СН) и с выраженными симптомами СН (III ФК СН), составив 48,3 и 64,4 пг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Была выявлена тенденция к росту концентрации ИЛ-17А, а также ИЛ-8 и ГМ-КСФ у больных с более тяжелым ФК СН, однако различие не было статистически значимым из-за значительного разброса индивидуальных показателей. В частности, уровень ИЛ-17А у больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН составил 51,7 пг/мл, а у пациентов с симптомами III ФК СН – 72,2 пг/мл ($p > 0,05$). Сывороточная концентрация ИЛ-8 достигала 18,2 пг/мл в группе больных с III ФК СН и лишь 15,7 пг/мл у пациентов с 0–II ФК СН ($p > 0,05$). Наконец, концентрация ГМ-КСФ составила 0,7 пг/мл в группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН и 0,8 у больных с выраженными симптомами СН ($p > 0,05$). Эти наблюдения не позволяют исключить патогенетическую роль

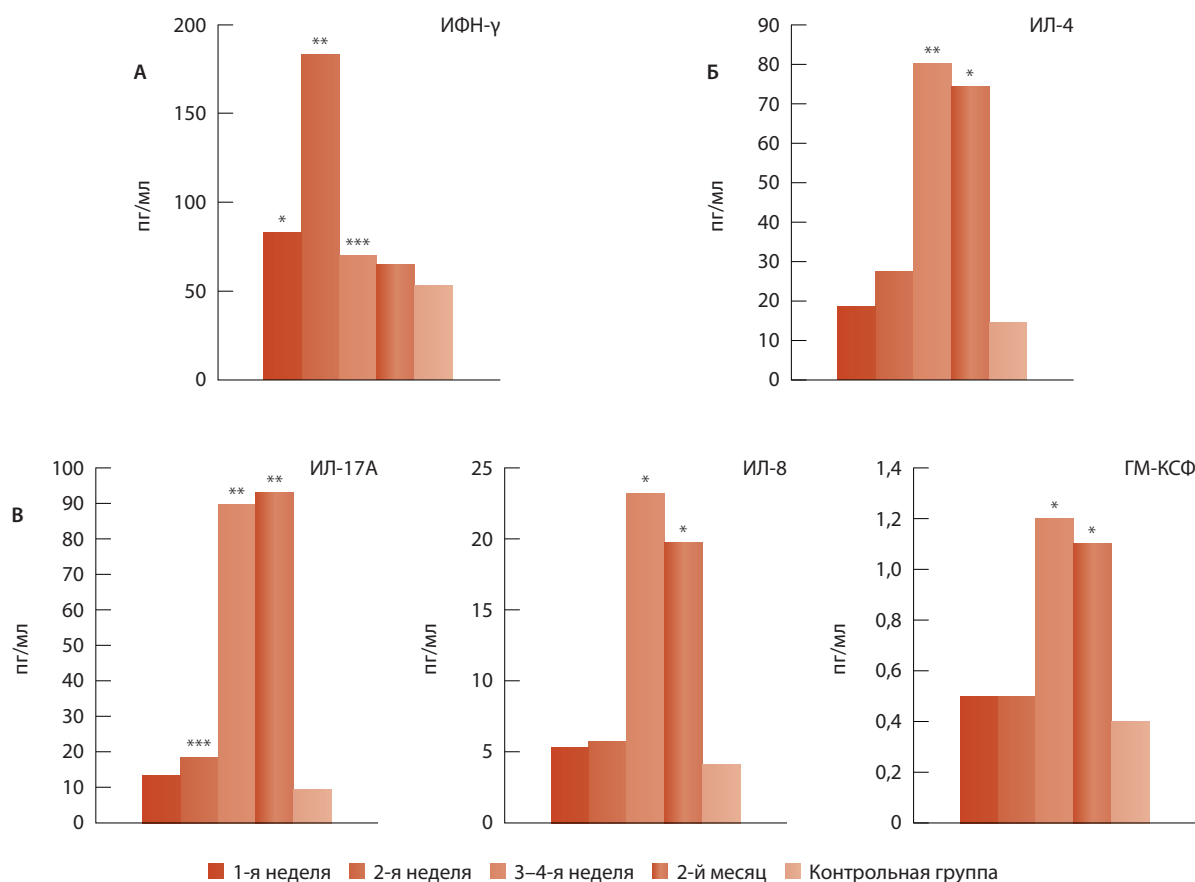


Рис. 2. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; *** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Th17-зависимых механизмов иммунорегуляции в прогрессировании симптомов СН у больных ИИМ, однако для проверки гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Представляют интерес результаты анализа особенностей цитокинового профиля сыворотки крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания. Как видно из рис. 2, концентрация ИФН-γ, основного цитокина Th1-субпопуляции лимфоцитов, достигала максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В 1-ю неделю средняя концентрация цитокина составила 87,2 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), а во 2-ю – 183,1 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). В последующем концентрация ИФН-γ снижалась, достигая 70,2 пг/мл в конце 1-го месяца заболевания ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой) и 65,1 пг/мл на 2-м месяце от начала заболевания (отличие от показателя контрольной группы статистически недостоверно). Таким образом,

можно заключить, что Th1-опосредованные иммунные механизмы играют ключевую роль в остром периоде воспаления миокарда.

Напротив, сывороточные концентрации ИЛ-4, характеризующие функциональное состояние Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов, демонстрировали лишь тенденцию к повышению в 1-ю неделю (18,7 пг/мл, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) и 2-ю неделю (27,4 пг/мл, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) от начала заболевания. Однако к концу 1-го месяца концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной, составив в среднем 80,2 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-4 составил 74,3 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). Можно предположить, что Th2-зависимые иммунные процессы «включаются» к концу 1-го месяца, обуславливая вовлечение гуморальных иммунопатологических механизмов, что согласуется с ростом числа

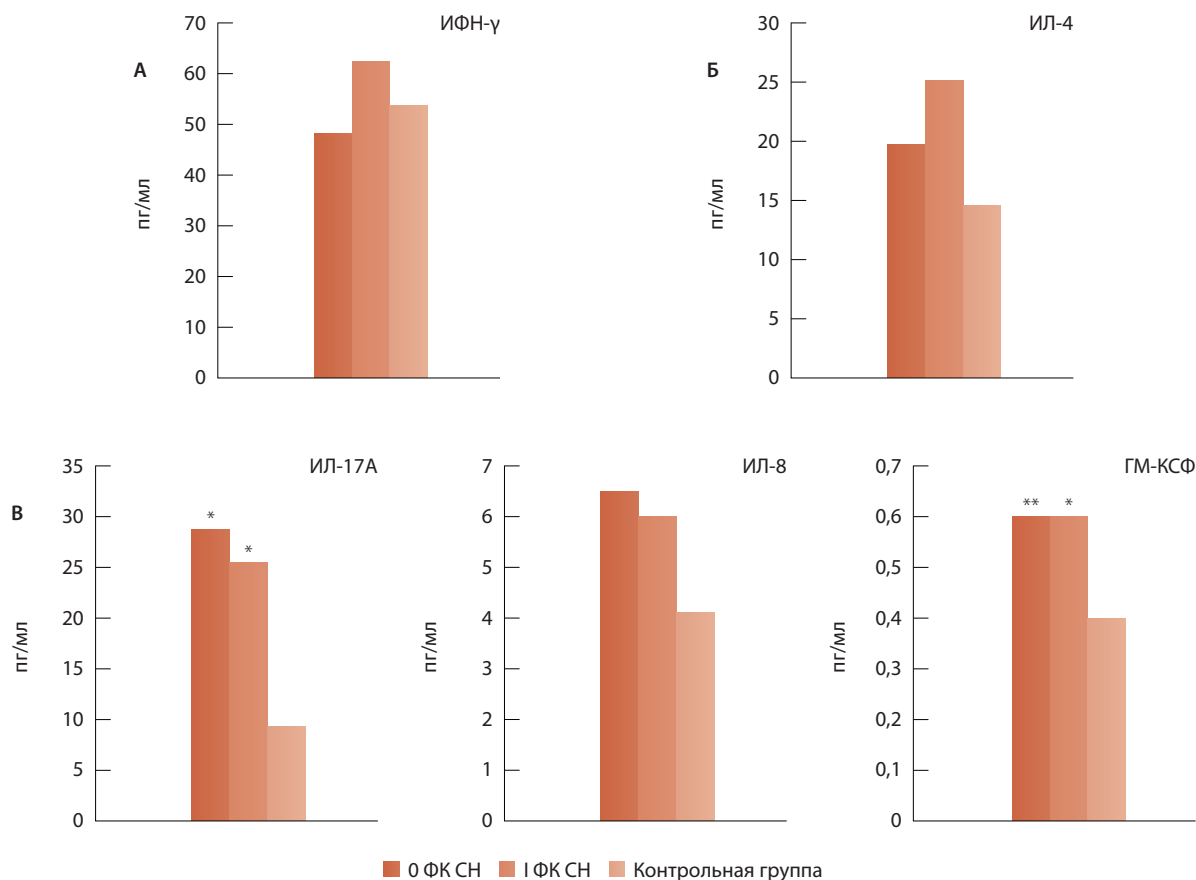


Рис. 3. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (1 ФК СН) симптомов СН; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

активированных не-T-лимфоцитов (фенотип CD3⁺HLA-DR⁺) в этом периоде заболевания.

Концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови демонстрировала тенденцию к увеличению в 1-ю неделю (13,2 пг/мл, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) и была умеренно повышенной во 2-ю неделю от начала заболевания (18,4 пг/мл, $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). К концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания имело место значительное повышение концентраций ИЛ-17А до 88,9 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой) и 92,2 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой) соответственно.

Изменения концентраций ИЛ-8 и ГМ-КСФ имели сходный характер. Так, уровень ИЛ-8 был нормальным в 1-ю (5,3 пг/мл, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) и 2-ю (5,7 пг/мл, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) неделю от начала заболевания. В конце 1-го месяца имел место существенный рост содержания ИЛ-8

в сыворотке крови больных ИИМ; средняя концентрация цитокина достигала 23,2 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-8 также был значительно повышен, составив 19,7 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой).

Сходным образом сывороточная концентрация ГМ-КСФ не отличалась от показателя контрольной группы, составив 0,5 пг/мл в 1-ю и во 2-ю неделю от начала заболевания ($p > 0,05$). К концу 1-го месяца уровень цитокина возрастал до 1,2 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) и оставался повышенным (1,1 пг/мл, $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) на 2-м месяце от начала заболевания.

Полученные результаты указывают на вероятную патогенетическую роль Th17-лимфоцитов при воспалительных поражениях сердечной мышцы, а динамика изменения концентраций Th17-цитокинов не позволяет исключить их участия в процессах ремоделирования миокарда.

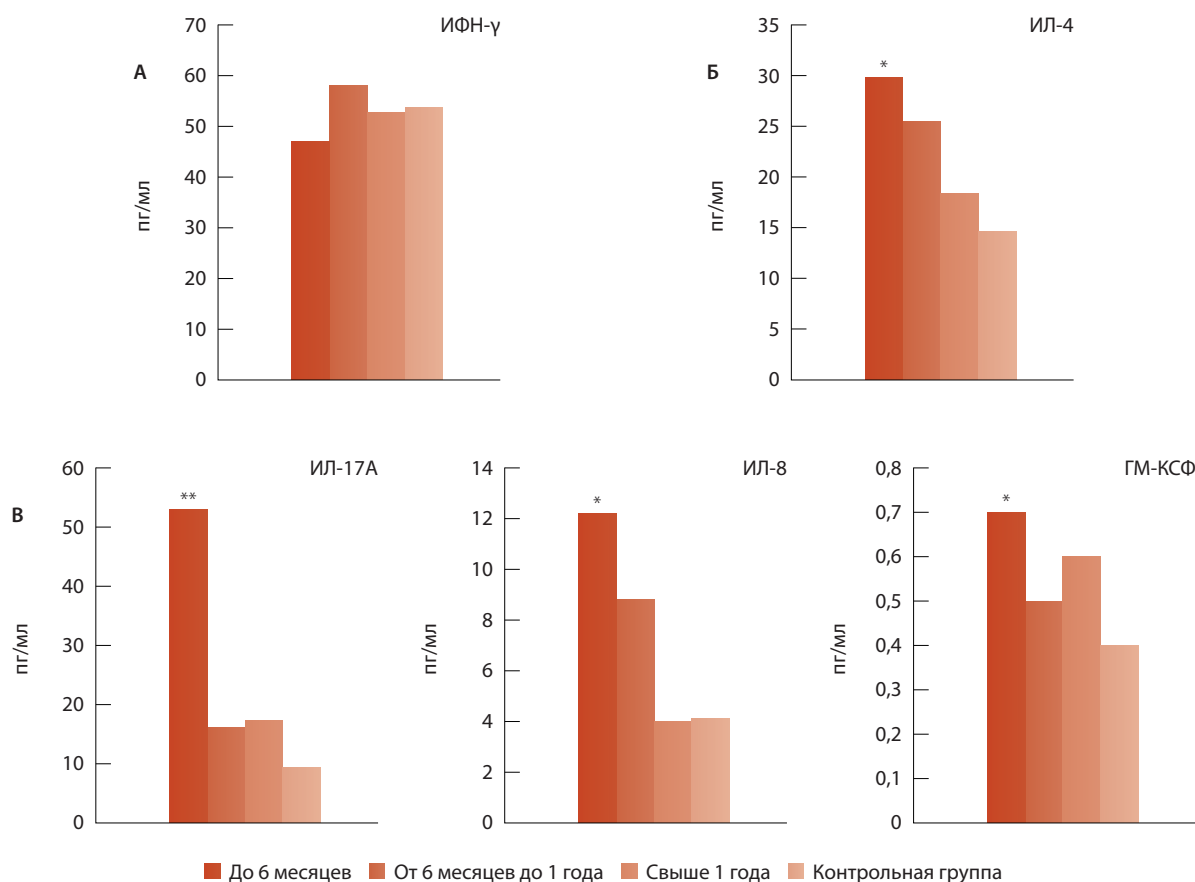


Рис. 4. Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК в зависимости от сроков заболевания; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Цитокиновый профиль сыворотки крови больных МК демонстрировал ряд особенностей, отличающих его от показателей как при ИИМ, так и контрольной группы.

Содержание ИФН-γ было практически таким же, как в контрольной группе, и достоверно ниже, чем у больных ИИМ. Уровень ИЛ-4 был несколько выше, чем в контрольной группе, однако различие было статистически недостоверным из-за значительного разброса индивидуальных показателей. Таким образом, Th1- и Th2-опосредованные иммунные механизмы, играющие важную роль в патогенезе ИИМ, едва ли имеют существенное значение для прогрессирования склеротических изменений миокарда.

Что касается больных МК, то у них концентрации Th17-цитокинов оказались существенно повышенными. Уровень ИЛ-17А превышал показатель контрольной группы почти вдвое ($p < 0,01$), ИЛ-8 – на 51% ($p < 0,05$), а ГМ-КСФ – на 50% ($p < 0,01$). Следовательно, при МК роль

Th17-опосредованных иммунных механизмов в ремоделировании миокарда и формировании склеротических изменений представляется вероятной и требует дальнейшего изучения.

У больных МК мы также проанализировали зависимость сывороточных концентраций цитокинов от ФК СН. Статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. Как видно из данных рис. 3, концентрация ИФН-γ составила 48,4 пг/мл у больных без признаков СН (0 ФК СН) и 62,4 пг/мл ($p > 0,05$) у больных с незначительно выраженными симптомами СН (I ФК СН). Уровень ИЛ-4 у больных без признаков СН составил 19,7 пг/мл и в подгруппе с I ФК СН – 25,1 пг/мл ($p > 0,05$).

При МК концентрации ИЛ-17А были повышены по сравнению с контрольной группой, составив 28,8 пг/мл у больных без признаков СН ($p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы) и 25,5 пг/мл у пациентов с I ФК СН ($p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной

группы), однако различия между подгруппами также отсутствовали ($p > 0,05$).

Концентрации ИЛ-8 не различались между подгруппами и были близки к величине показателя в контрольной группе: 6,5 пг/мл у больных с МК без признаков СН ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой) и 6,0 пг/мл у пациентов с I ФК СН ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Наконец, уровни ГМ-КСФ также были повышены в обеих подгруппах по сравнению с контрольным значением, но не различались между собой. Содержание ГМ-КСФ в крови пациентов с МК, у которых отсутствовали симптомы СН, составило 0,6 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с показателем контрольной группы), так же как и у больных МК с I ФК СН ($p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы).

Результаты анализа зависимости сывороточных концентраций цитокинов от сроков заболевания у больных МК представлены на рис. 4. Концентрация ИФН- γ у пациентов в подгруппе до 6 месяцев от начала заболевания составила 47,1 пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года – 58,1 пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой), и в подгруппе со сроками заболевания свыше 1 года – 52,7 пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Сывороточный уровень ИЛ-4 оказался повышенным в подгруппе больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев, составив 29,7 пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). В последующем средние концентрации ИЛ-4 не отличались от показателя контрольной группы. В подгруппе с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года содержание ИЛ-4 составило 25,4 пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания свыше 1 года – 18,3 пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Все исследованные цитокины, характеризующие Th17-субпопуляцию лимфоцитов, оказались повышенными в подгруппе пациентов с МК со сроками заболевания до 6 месяцев. Уровень ИЛ-17А составил 52,9 пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), средняя концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была равна 12,2 пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой), и, наконец, содержание ГМ-КСФ составило 0,7 пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в крови больных МК со сроками заболевания от 6 месяцев до 1 года и свыше 1 года не отличались от соответствующих показателей контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Th17- и, возможно, Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов играют роль в возникновении и прогрессировании склеротических изменений в миокарде как исхода его острого воспалительно-го поражения.

Заключение

Для ИИМ характерна активация Th1-, Th2- и Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции. Рост концентрации Th1-цитокинов является наиболее ранним событием и связан, вероятно, с нарастанием симптомов СН. Активация Th2-субпопуляции лимфоцитов наблюдается в конце 1-го – во 2-м месяце заболевания и совпадает по времени с ростом числа активированных не-Т-лимфоцитов, реализуя тем самым гуморальные иммунопатологические процессы при миокардите.

Нарастание уровней Th17-цитокинов также происходит на фоне затухания Th1-опосредованных иммунных реакций, что предположительно связано с функциональным антагонизмом Th1- и Th17-субпопуляций лимфоцитов [3, 4, 6, 10]. Th17-опосредованные иммунные процессы могут способствовать ремоделированию миокарда, прогрессированию склеротических изменений в сердечной мышце и трансформации миокардита в МК. ©

Литература (References)

1. Палеев ФН. Миокардиты. Медицинская помощь. 2002;(6):3–9. (Paleev FN. [Myocarditis]. Meditsinskaya pomoshch. 2002;(6):3–9. Russian).
2. Палеев НР, Палеев ФН. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007;(1–2):46–55. (Paleev NR, Paleev FN. [Immunopathology of myocarditis]. Kreativnaya kardiologiya. 2007;(1–2):46–55. Russian).
3. Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Гавриленко ТИ, Чернюк СВ, Якушко ЛВ, Рыжкова НА. Особенности иммунного статуса у больных с острым и хроническим диффузным миокардитом. Украинский кардиологический журнал. 2011;(5):7–10. (Kovalenko VN, Nesukay EG, Gavrilenko TI, Chernyuk SV, Yakushko LV, Ryzhkova NA. [The distinctive features of immune status in patients with acute and chronic diffuse myocarditis]. Ukrainian journal of cardiology. 2011;(5):7–10. Russian).
4. Палеев НР, Палеев ФН, Сучков СВ, Котова АН, Пронина ОА. Цитокины как лечебный и диагностический инструмент у больных миокардитом. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2005;(5):8–13. (Paleev NR, Paleev FN, Suchkov SV, Kotova AN, Pronina OA. [Cytokines as a diagnostic and therapeutic tool in patients with myocarditis].



- Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk. 2005;(5):8–13. Russian).
- Олимов НХ, Шоджонов ММ, Вохидов ХР, Нураддинов А, Юлдошев ЭЧ. Современное состояние проблемы миокардита. Вестник Авиценны. 2011;(1):109–13. (Olimov NK, Shodzhonov MM, Vokhidov KhR, Nuraddinov A, Yuldoshev ECh. [Current state of myocarditis problem]. Avicenna bulletin. 2011;(1):109–13. Russian).
 - Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Чернюк СВ. Миокардит: новые подходы к решению актуальной проблемы. Украинский ревматологический журнал. 2009;(1):11–6.

- (Kovalenko VN, Nesukay EG, Chernyuk SV. [Myocarditis: new approaches to resolve the actual problem]. Ukrainian journal of rheumatology. 2009;(1):11–6. Russian).
- Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, Sugiura A, Miyagishima K, Iwase M, Ito T, Hishida H. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. Circ J. 2003;67(6):490–4.
 - Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by

- the production of interleukin-17. J Biol Chem. 2003;278(3):1910–4.
- Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, Gabrielson K, Iwakura Y, Rose NR, Cihakova D. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. Circ Res. 2010;106(10):1646–55.
 - Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature. 2006;441(7090):235–8.

Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocyte subpopulations in infectious myocarditis

Sanina N.P. • Paleev F.N. • Makarkov A.I. • Mylov N.M. • Ostrovskiy E.I. • Khishova N.N. • Moskalets O.V. • Paleev N.R.

Sanina Natal'ya Petrovna – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹
 ✉ 10–194 Pyatnitskoe shosse, Moscow, 125464, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 754 13 14.
 E-mail: natalyasanina2@yandex.ru

Paleev Filipp Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Director¹

Makarkov Aleksandr Ivanovich – PhD, Research Associate²

Mylov Nikolay Mammaevich – PhD, Associate Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹

Ostrovskiy Evgeniy Igorevich – MD, PhD, Chief of the 1st Internal Diseases Department¹

Khishova Natal'ya Nikolaevna – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹

Moskalets Oksana Vladimirovna – PhD, Chief Research Associate, Immunologic Laboratory¹

Paleev Nikolay Romanovich – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹

Background: Type 17 T-helpers (Th17) were first identified more than 10 years ago. Though, there are only limited studies on the role of Th17-mediated mechanisms in the immune pathogenesis of acute myocarditis and dilative cardiomyopathy.

Aim: To assess specific cytokine profile in patients with infectious immune myocarditis and post-myocarditis atherosclerosis.

Materials and methods: 35 patients with infectious immune myocarditis, 39 patients with post-myocarditis atherosclerosis and 10 healthy volunteers (control group) were enrolled. 17 subjects with infectious immune myocarditis had manifest heart failure. Mean concentrations of Th1-, Th2- and Th17-derived cytokines were measured using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay panel manufactured by Vector-Best ZAO (Russia). For statistical analysis, PASW Statistics software was used.

Results: Compared to healthy controls, patients with infectious immune myocarditis had higher serum interferon-gamma (IF- γ) concentrations and more than 3-fold increase of serum interleukin (IL)-4. They also had almost 7-fold increase of IL-17A and Th17 effector cytokines – IL-8 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

Patients with infectious immune myocarditis and moderate or no symptoms of heart failure had significantly lower concentrations of IF- γ compared to patients with advanced heart failure. Cytokine concentrations peaked during the first 2 weeks of the disease, with following decrease. On the contrary, serum IL-4 grew significantly by the end of the first month and during the second month of the disease. Raised concentrations of IL-17A, IL-8 and GM-CSF were found throughout the period from the second week to the second month of the disease.

Th17-derived cytokines concentrations were significantly increased in patients with post-myocarditis atherosclerosis. Compared to the controls, IL-17A almost doubled, IL-8 increased by 51%, and GM-CSF – by 50%. Elevated concentrations of IL-4, IL-17A, IL-8 and GM-CSF were found in patients with duration of post-myocarditis atherosclerosis less than 6 months.

Conclusion: Disorders of anti-infective immunity and deficient self-limitation mechanisms of immune response play an important role in the development and progression of inflammatory myocardial diseases.

Key words: infectious immune myocarditis, post-myocarditis atherosclerosis, cytokines, immune activation.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow City Health Department; 3 Nezhinskaya ul., Moscow, 119501, Russian Federation