

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК: 616.1-092:612.017.1

### ОНКОСТАТИН M И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**О.Н. КОВАЛЕВА**  
**О.А. КОЧУБЕЙ**

*Харьковский национальный  
медицинский университет,  
г. Харьков, Украина*

*e-mail: oksanakochubey@mail.ru*

В статье рассматриваются проблемы диагностической и прогностической роли цитокинов семейства интерлейкина-6 и их участие в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделяется механизмам регулирующего влияния онкостатина M и интерлейкина-6 в процессе кардиоваскулярного ремоделирования. Обсуждаются наиболее перспективные направления исследований в этой области, а также возможности мониторинга концентрации онкостатина M и интерлейкина-6 в плазме крови для идентификации пациентов с избыточным кардиоваскулярным ремоделированием.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, кардиоваскулярное ремоделирование, онкостатин M, интерлейкин-6.

В последние годы темпы распространения сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидной патологии не демонстрируют никаких признаков снижения, при том, что сердечно-сосудистые заболевания, основой которых является повышение артериального давления, занимают первое место среди причин общей смертности населения Украины [1]. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости приобретает большое значение для отрасли практического здравоохранения, а ранняя диагностика таких факторов риска, как артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, абдоминальное ожирение возможно станут ведущими средствами ее решения.

На сегодня ученым известно, что в формировании сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играют иммуновоспалительные процессы. При этом, крайне неблагоприятное воздействие на миокард оказывают провоспалительные цитокины [2].

Плейотропные цитокины семейства интерлейкина (ИЛ) – 6, играют ключевую роль во многих физиологических и патофизиологических процессах, включающих воспаление, кроветворения, тканевые реконструкции, развитие и рост клеток [3]. Они, в основном, производятся макрофагами и, по последним данным, вовлечены в патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Многие исследователи склонны рассматривать цитокины семейства ИЛ – 6 как представитель группы цитокинов, реализующих свое биологическое воздействие через специфическую внутриклеточную структуру – гликопротеин (gp) 130 – гетеродимерный рецептор gp 130, который в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкоза (leukaemia inhibitory factor LIF) способен активировать внутриклеточный сигнальный механизм, направленный на стимуляцию Янус – киназы (Janus kinase JAK) I и II типа, а также тирозинкиназы [6]. В эту группу обычно включают кардиотрофин-2 (СТ-2, известный также как нейропоетин), кардиотрофинподобный цитокин (cardiotrophin-like-cytokine CLC), ИЛ – 6, ИЛ-11, онкостатин M, LIF, а также цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor CNTF) [7]. Все указанные цитокины образуют комплекс лиганд-рецептор gp 130/LIFR на поверхности клеточных мембран и оказывают митотическое и пролиферативное действие, что и является особенностью их биологического эффекта. Различия между данными цитокинами заключаются только в том, что ИЛ-6 и ИЛ-11 сначала связываются со своими собственными не-сигнальными лигандами – специфическими рецепторами ИЛ – 6R и ИЛ – 11R соответственно, и только после этого происходит рекрутирование гомодимера gp 130 и активация JAK. Остальные представители этой группы цитокинов непосредственно активируют специфический гетеродимерный комплекс лиганд-рецептор, состоящий из субъединиц LIFR и молекулы gp 130. Кроме того, ряд цитокинов, таких как онкостатин M, имеют два рецептора: gp 130/LIFR и онкостатин MR [8, 9].



Онкостатин М представляет собой протеин с молекулярной массой 28 кД, состоящий из 227 аминокислот, и является членом семейства провоспалительного цитокина – ИЛ – 6. Биологические эффекты онкостатина М разнообразны, некоторые исследователи предполагают, что онкостатин М может принимать участие в ремоделировании сердца [3].

Последние исследования на животных продемонстрировали, что цитокины семейства ИЛ – 6, участвуют в формировании гипертрофии сердца и в защите кардиомиоцитов от апоптоза [7]. Результаты современных исследований показывают, что активация gr 130-рецепторов в клетках сердца человека приводит к гипертрофии кардиомиоцитов [10]. Установлено, что экспрессия gr 130 и продукция цитокинов семейства ИЛ – 6 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его «жесткости», а также может модулироваться широким спектром нейрогормонов и пептидов, таких как альдостерон, норадреналин, урокортин и ангиотензин II [11]. Кроме того, инсулин, глюкоза, фактор роста фибробластов, а также продукты перекисного окисления липидов и белков способны индуцировать синтез цитокинов семейства ИЛ-6.

Современные научные труды убедительно демонстрируют, что gr 130 участвует в развитии ткани сердца в процессе эмбриогенеза, регулируя гиперплазию до рождения и вызывая гипертрофию после рождения [12]. Доказано, что у взрослых мышей с искусственно ограниченным количеством сердечных gr 130 быстрее развивается дилатационная кардиомиопатия и массивная индукция апоптоза миоцитов при перегрузке давлением, тогда как у мышей контрольной группы с достаточным количеством сердечных gr 130, развивается компенсаторная гипертрофия [13]. Это говорит о том, что при повреждении миокарда, цитокины семейства ИЛ – 6, могут предотвращать сердечную недостаточность, которая вызывает компенсаторную гипертрофию и препятствует, таким образом, апоптозу кардиомиоцитов [14].

Предполагается, что реализация кардиопротекторного эффекта тесно связана с привлечением системы вторичных сигнальных мессенджеров, ассоциирующихся со специфическими внутриклеточными энзимами и регуляторными молекулами, такими как JAK, фосфоинозитид – 3 – киназа, тирозинкиназа, MAPK, МЭК и др. [6, 15]. Результатом описанного каскада являются метаболические изменения в виде активации синтеза протеинов, снижение продукции свободных жирных кислот, а также повышение гликолиза и роли шунтирующих механизмов в образовании аденозинтрифосфата (АТФ), повышающие выживаемость клеток в период ишемии/реперфузии [16].

Активация gr 130 кардиомиоцитов индуцируется при механическом растяжении, гипоксии и путем гипертрофических сигналов [17]. Результаты научных работ показывают, что стимуляция gr 130 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов человека *in vitro*. Такое прямое действие цитокинов семейства ИЛ – 6 сообщалось и ранее при исследовании роста кардиомиоцитов [18], а также при гипертрофии кардиомиоцитов. Также уже достоверно известно, что в перикарде человека продуцируется ИЛ – 6 [19]. Интересно, что в последнее время было показано увеличение ИЛ – 6 и gr 130, мРНК и белков в миокарде пациентов с поздними стадиями сердечной недостаточности, по сравнению с контрольной группой [20].

Кроме того, было показано, что ангиотензин II индуцированная гипертрофия кардиомиоцитов у новорожденных крыс может быть опосредована цитокинами семейства ИЛ – 6, которые производятся фибробластами.

Многочисленные исследования показывают, что ангиотензин II активируется ИЛ – 6 и онкостатином М. Эти данные показывают, что ангиотензин II, вызывая синтез коллагена может быть посредником в частично аутокринно/паракринной стимуляции тромбоцитарного фактора роста (platelet – derived growth factor TGF – b1). TGF – b1 имеет большое влияние на производство внеклеточных матриц, в частности, коллагена и фибронектина. Основываясь на этих выводах, можно предположить, что секреция ангиотензина II, индуцированная ИЛ-6 и онкостатином М способствует развитию гипертрофии сердца по паракринному механизму [21].

Ранее сообщалось, что кардиомиоциты *in vitro* способны продуцировать ИЛ – 6. ИЛ – 6, синтезированный кардиомиоцитами, имеет несколько важных функций в воздействии на сердце. Как было показано *in vitro* и *in vivo* у животных [14], цитокины семейства ИЛ – 6 вызывают гипертрофию клеток желудочков сердца. Эти факторы также защищают от апоптоза кардиомиоцитов [12]. ИЛ – 6 способен стимулировать кардиомиоциты используя паракринный путь с участием фибробластов, что в дальнейшем вызывает их гипертрофию.

Следует отметить, что онкостатин М рассматривается как цитокин, влияющий на ангиогенез сосудов [22]. Процесс ангиогенеза очень важен для сердечной адаптации, реконструкции и регенерации [23]. Недавно было показано, что фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor VEGF) – важный фактор ангиогенеза, активирует этот процесс в кардиомиоцитах путем стимуляции gr 130 [24]. Исследовав влияние онкостатина М и других gr 130 лигандов на VEGF в гладкомышечных клетках сосудов человека, ученые пришли к выводу, что онкостатин М коррелирует с VEGF, а также стимулирует продукцию VEGF в гладкомышечных клетках коронарных артерий и аорты человека. Показано, что онкостатин М может способствовать атеросклеротическому поражению и



дестабилизации сосудов. Учитывая эти эффекты, онкостатин М, участвует в аутогенезе атеросклероза. В частности есть данные, которые допускают возможность того, что онкостатин М секретируется макрофагами в атеросклеротических бляшках и, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза [25].

В целом, можно прийти к выводу, что концентрация ИЛ – 6 и онкостатина М в плазме крови демонстрирует приемлемый уровень чувствительности и специфичности для идентификации пациентов с избыточным кардиоваскулярным ремоделированием. Данные биохимические маркеры могут также способствовать выявлению пациентов с гипертрофией левого желудочка без клинических признаков гипертонической болезни, и предоставлять информацию о необходимости агрессивной терапии на разных стадиях заболевания.

### Литература

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз : аналіт.-статист. посіб. / Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска" ; підгот. : Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенько, І.Л. Ревенько ; за ред. : В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2013. – 240с.
2. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / [О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащелова, С.В. Демьянен]. – Харьков : СПД ФЛ, 2006. – 226с.
3. Fischer, P. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130 – STAT3 axis / P. Fischer, D. Hilfiker-Kleiner // Basic. Res. Cardiol. – 2007. – Vol.102. – P.279–297.
4. Tanaka, M. Oncostatin M, a multifunctional cytokine / M. Tanaka, A. Miyajima // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol.149. – №1. – P.39–52 // SpringerLink. – Режим доступу. – <http://www.springerlink.com/content/6106885877043570/> – Заголовок з екрана.
5. Stejskal, D. Cardiotrophin-1 review / D. Stejskal, V. Ruzicka // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. – 2008. – №152. – P.9–19.
6. Sims, N.A. GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease / N.A. Sims, N.C. Walsh // BMB Report. – 2010. – №43. – P.513–523.
7. Silver, J. S. Gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer / J.S. Silver, C.A. Hunter // Journal of Leukocyte Biology. – 2010. – №88. – P.1145–1156.
8. White, U. A. Neuropoietin activates STAT3 independent of LIFR activation in adipocytes / U.A. White, J. M. Stephens // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – №395. – P.48–50.
9. Marney A.M. Aldosterone and end -- organ damage / A.M.Marney, N.Brown // J.Clin. Sci. (Lond.). -- 2007/ -- Vol.113(6). P. 267–278. 75
10. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin-6 related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice / H. Hirota, K. Yoshida, T. Kishimoto, T. Taga // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1995. – №92. – P.4862–4866.
11. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling / T. Kubin [et al.] // Cell Stem Cell. – 2011. – Vol.9. – P.420–432.
12. Hirota H. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress / H. Hirota, J. Chen, UA. Betz, K. Rajewsky, et al. // Cell. – 1999. – №97. – P.189–198.
13. Hunter, J. J. Signaling pathway for cardiac hypertrophy and failure / J. J. Hunter, K. R. Chien // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol.341. – P.1276–1283.
14. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart / M. Karmazyn, D. M. Purdham, V. Rajapurohitam, A. Zeidan // Cardiovasc. Res. – 2008. – №79. – P.279–286.
15. Sack, M.N. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation / M. N. Sack, D.M. Yellon // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – №41. – P.1404–1407.
16. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy / K. Kunisada [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – №97. – P.315–319.
17. Yamauchi-Takahara, K. Cytokines and their receptors in cardiovascular disease-role of gp130 signalling pathway in cardiac myocyte growth and maintenance / K. Yamauchi-Takahara, T. Kishimoto // J. Exp. Path. – 2000. – №81. – P.1–16.
18. IL-6 synthesis and gp130 expression by human pericardium / E. Menet [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2001. – №12. – P.639–646.
19. Plenz G. The interleukin-6/interleukin-6-receptor system is activated in donor hearts /G. Plenz, H. Eschert, M. Erren // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – №39. – P.1508–1512.
20. Sano M. Interleukin-6 Family of Cytokines Mediate Angiotensin II-induced Cardiac Hypertrophy in Rodent / M. Sano, K. Fukuda, H. Kodama, J. Pan et al. // Cardiomyocytes. – 2000. – Vol.275. – Issue of 22 septem. (№38). – P.29717–29723.
21. Ancey C. Secretion of IL-6, IL-11 and LIF by human cardiomyocytes in primary culture / C. Ancey, P. Corbi, J. Froger, A. Delwail, et al. // Cytokine. – 2002. – №18. – P.199–205.
22. Cardiac-specific activation of signal transducer and activator of transcription 3 promotes vascular formation in the heart / T.Osugi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – №277. – P.6676–6681.



23. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for glycoprotein 130-mediated induction of vascular endothelial growth factor in cardiac myocytes / Funamoto M. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – №275. – P.10561–10566.

24. Oncostatin M, an interleukin-6 family cytokine, upregulates matrix metalloproteinase-9 through the mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cultured smooth muscle cells / T. Nagata [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – № 23. – P.588–593.

25. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages / A. Shioi [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – №91. – P.9–16.

## **ONCOSTATIN M IS A PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND ITS ROLE IN THE CARDIOVASCULAR DISEASE**

**O. N. KOVALYOVA**

**O. A. KOCHUBEI**

*Kharkiv National  
Medical University*

*e-mail: oksanakochubey@mail.ru*

Review have explored interleukin-6 family of cytokines problems of diagnostic and prognostic role and functions in cardiovascular disease. Mechanisms of influence of oncostatin M and interleukin-6 on process of cardiovascular remodeling are represented. The most promising destinations of research in this area and possibility of monitoring the concentration of oncostatin M and interleukin-6 in plasma for identification of patients with excess of cardiovascular remodeling are discussed.

Key words: proinflammatory cytokines, cardiovascular remodeling, oncostatin M, interleukin-6.