

Цитокінпродукуюча властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження

Т.І. Гавриленко, В.А. Слободський, О.М. Корніліна, О.М. Ломаковський

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Проведений аналіз даних обстеження 55 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження (верифікована методом коронарорентрикулографії), розподілених на дві групи залежно від функціонального класу. Концентрація ендотеліну, цитокінів і антитіл до цитомегаловірусу та хламідій у плазмі крові вимірювали імунологічними методами. Достовірно встановлено, що концентрація ендотеліну, цитокінів і антитіл до деяких інфекцій у плазмі крові є маркерами активації ендотелію. Їхні рівні прямо корелюють із вираженістю стабільної стенокардії напруження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ендотелій, ендотелін, цитокіни, антитіла до хламідій та цитомегаловірусу.

Вступ

Атеросклероз — патологічний процес, що лежить в основі розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і є головною причиною смерті та інвалідизації населення індустріальних країн. Патогенез атеросклерозу значною мірою зумовлений запальним компонентом, наявним вже на етапі виникнення первинних змін у стінці судини (Климов А.Н., 1986; Дзяк Г.В., Коваль Е.А., 1998). Початковий етап місцевого запалення — взаємодія моноцитів з ендотелієм. Це приводить до активації обох типів клітин, експресії ними прозапальних цитокінів, що стимулює міграцію лейкоцитів у субендотеліальний простір. Протягом останніх двох десятиліть активно вивчається роль ендотелію в патогенезі атеросклерозу. Ендотелій є активним ендокринним та паракринним органом, наявним у всіх судинних басейнах. Він відіграє значну роль у регуляції тону судин, перфузії міокарда та інших органів. Здоровий неушкоджений ендотелій унеможливорює тромбоутворення на своїй поверхні. На поверхні ендотеліоцитів містяться рецептори для взаємодії з імунокомпетентними клітинами.

Порушення функції ендотелію можна розглядати як ініціацію атеросклеротичного процесу. Одним із маркерів ушкодження ендотелію може служити рівень ендотеліну (ЕТ)-1 у плазмі крові. Підвищення його концентрації приводить до розвитку вираженої вазоконстрикції, а згодом — до проліферації та міграції гладком'язових клітин, що є наступною ланкою атерогенезу. Вазоконстрикція відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії. ЕТ-1 є потужним ендогенним судинозвужувальним пептидом, який не лише бере участь у регуляції тону судин, але й виявляє мітогенну активність (Yanagisawa M. et al., 1988). Раніше був продемонстрований тісний кореляційний зв'язок між концентрацією ЕТ-1 у плазмі крові та швидкістю

розвитку атеросклеротичного процесу (Lerman A. et al., 1991). Концентрація ЕТ-1 в плазмі крові підвищена у пацієнтів з гіперхолестеринемією (Dashwood M.R. et al., 1991), нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда. Ймовірно, це свідчить, що ЕТ відіграє роль у дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тобто в патогенезі гострих коронарних синдромів (Stewart D.J. et al., 1991; Ray S.G. et al., 1992; Tomoda H., 1993; Qiu S. et al., 1993; Wiczorek I. et al., 1994).

Мета проведеного дослідження — визначити варіабельність рівнів ЕТ-1 та цитокінів у плазмі крові, а також по можливості — виявити взаємозв'язок між ними і клінічними проявами стабільної стенокардії напруження (ССН).

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 55 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Критеріями включення до дослідження були наявність ССН і згода учасників. У кожного хворого був зібраний анамнез, проведено рутинне клініко-інструментальне обстеження. Діагноз ІХС був встановлений на підставі анамнезу і клініко-інструментальних даних: коронарорентрикулографії (КВГ), велоергометрії (ВЕМ). ВЕМ проводили за стандартною методикою — зі східчастим підвищенням потужності на 25 Вт кожні 3 хв. Критеріями припинення тесту з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) служили розвиток ангинозного нападу та/чи депресії сегмента ST за ішемічним типом. Навантажувальні проби проводили перед сніданком.

КВГ виконували за стандартною методикою — за Judkins. Пацієнти із ІХС були розподілені на дві групи: з помірними клінічними проявами — ССН I-II функціональ-

ного класу (ФК) — 28 хворих (1-ша група) та з вираженими проявами — ССН III-IV ФК — 27 пацієнтів (2-га група). До контрольної групи були включені 11 практично здорових людей — донорів. Середній вік пацієнтів із ІХС становив $57 \pm 4,1$ року, донорів — $46,2 \pm 3,01$ року ($p < 0,05$).

Рівень цитокінів у середовищі культивованої мононуклеарних клітин (МНК) визначали методом імуноферментного аналізу. Для визначення фактора некрозу пухлини (ФНП)- α та інтерлейкіну (ІЛ)-6 використовували імуноферментні тест-системи «Протеїновий контур» (Росія). Для визначення ІЛ-8, ІЛ-10 та γ -інтерферону (γ -ІФ) — «Amersham Pharmacia Biotech» (Англія). Виділення МНК проводили за методом Воїт на градієнті щільності фіколу («Pharmacia») — верографіну, щільність $1,076$ («Sofa») із гепаринізованої крові (25 ОД гепарину на 1 мл крові з літкової вени). Для одержання супернатантів МНК розводили в середовищі 199 у концентрації $1,5 \cdot 10^6$ /мл, засівали в 24-лунокові плоскодонні планшети по 1,0 мл у лунку і культивували у термостаті при 37°C протягом 18 год без термогену. Після цього надосадову рідину збирали у пробірки типу «Еппендорф» і зберігали при -20°C до проведення дослідження.

Антитіла класу IgG до загального антигену хламідій/*Chlamydia* (*Chl. trachomatis*, *Chl. psittaci*, *Chl. pneumoniae*) визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (тест-система Platelia *Chlamydia* IgG, Sanofi Diagnostics Pasteur, Франція), IgG до цитомегаловірусу (ЦМВ) — за допомогою імуноферментної тест-системи фірми «Human» (Німеччина).

Концентрацію ЕТ-1 визначали у плазмі крові з використанням імуноферментної тест-системи фірми «Amersham Pharmacia Biotech» (Англія) з попередньою екстракцією зразків у Amperg-колонках відповідно до інструкції фірми-виробника.

Отримані результати лабораторних досліджень наведені у вигляді $M \pm m$ із використанням критерію Стьюдента (t). Рівень статистичної значущості був прийнятий як $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Нами не виявлено істотних відмінностей у клінічних характеристиках (тютюнопаління, рівень холестерину, артеріальна гіпертензія) у хворих із різними ФК ССН. У всіх учасників 1-ї та 2-ї груп були позитивні тести з ДФН, у донорів — відповідно негативні. Одним із можливих етіологічних факторів ушкодження ендотелію вважаються деякі інфекційні агенти (*Chl. pneumoniae*; ЦМВ та інші вірусні агенти). Вони є індукторами запального процесу в судинній стінці, активаторами МНК та ендотеліоцитів (Melnick J.L. et al., 1995; Никитин Ю.П. и соавт., 2000), стимуляторами продукції прозапальних цитокінів та молекул адгезії (таблиця).

Концентрація ET-1 у плазмі крові у практично здорових осіб становила $6,5 \pm 0,29$ пг/мл (в діапазоні від 4,4 до 7,87), у хворих на ССН — $10,2 \pm 0,51$ ($p < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи — $9,2 \pm 0,25$ пг/мл (в діапазоні від 8,3 до 10,8) ($p < 0,01$ відносно групи контролю); 2-ї — $11,5 \pm 0,57$ пг/мл (у діапазоні від 6,1 до 16) ($p < 0,001$ відносно групи контролю). З наведених даних можна побачити, що концентрація ET-1 у плазмі крові хворих 1-ї та 2-ї груп була вірогідно вищою порівняно з групою контролю і залежала від тяжкості стану пацієнтів.

У хворих на ССН виявлено суттєве підвищення здатності МНК до спонтанної продукції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α (відповідно в 10,5; 1,8 і 12,3 раза порівняно з групою донорів). Вміст прозапальних цитокінів у плазмі крові тісно корелює зі ступенем ендотеліозалежної дилатації судин (Blapp A.D., Lip G.Y., 1998).

В атеросклеротичному процесі ІЛ-6 відіграє роль прозапального та гепатоцитактивуючого фактора. Він синтезується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами та клітинами ендотелію. Біологічні ефекти ІЛ-6 подібні до таких ІЛ-1 і ФНП- α (Biasucci L.M. et al., 1999) — це насамперед участь у реалізації імунної запальної реакції. ІЛ-6 більше, ніж два інші флогогенні цитокіни, впливає на синтез гепатоцитами білків гострої фази (С-реактивний білок, сироватковий амлоїд А, гаптоглобін, α_1 -інгібітор протеїназ, фібриноген).

Детальний аналіз отриманих результатів у хворих 1-ї та 2-ї груп свідчить про статистично достовірне посилення про-

дукції ІЛ-6 і ІЛ-8 ($p < 0,05$). Водночас спостерігалася тенденція до зниження синтезу ФНП- α у 2-й групі пацієнтів. В основному ФНП- α продукується моноцитами/макрофагами, клітинами ендотелію та гладкими м'яцями. За спектром біологічних ефектів ФНП- α нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6. Цитотоксична дія ФНП- α має комплексну природу. Показано, що ФНП- α сприяє посиленню продукції вільних радикалів, апоптозу ендотеліоцитів та інактивації оксиду азоту (NO) в ендотелі. ФНП- α порушує функцію ендотелію через такі механізми: зменшення експресії субодиниць NO-синтетази, підвищення продукції вільних радикалів (Berliner J.A. et al., 1995; Harrison D.G., 1997).

ФНП- α підсилює експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію, активує макрофаги, нейтрофіли та зумовлює синтез білків гострої фази запалення. Високі концентрації ФНП- α частіше виявляються при гострих станах і тісно корелюють з активністю запалення. Зниження його продукції в хворих на ССН III–IV ФК ймовірно зумовлено активацією синтезу ІЛ-6 в супернатантах МНК, оскільки ІЛ-6 є єдиним із прозапальних цитокінів, що пригнічує продукцію ФНП- α .

Таким чином, у мережі взаємних впливів цитокінів всі ефекти є стимулюючими, і лише ІЛ-6 пригнічує синтез ФНП- α . Ця здатність ІЛ-6 визначає його подвійну роль у процесі запалення: за своєю природою він є типовим прозапальним цитокіном, але також виявляє протизапальну дію, пригнічуючи продукцію інших прозапальних цитокінів. Біологічний зміст цього зовні парадоксального явища ймовірно зводиться до того, що ІЛ-6 фактично завершує формування запального процесу. Підвищення рівня ІЛ-6 у хворих 2-ї групи відображає зростання проявів системного неспецифічного запалення при прогресуванні ІХС. Слід зазначити, що суттєве збільшення секреції ІЛ-6 мононуклеарами спостерігалася при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда.

Високий рівень ІЛ-8 свідчить про активацію не лише іммунокомпетентних клітин (лімфоцитів і моноцитів), але й ендотеліоцитів. Це закономірно супроводжується підвищенням рівня ET-1 у плазмі крові. Довготривала гіперсекреція прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) може сприяти посиленню експресії адгезивних молекул, які потенціюють взаємодію лейкоцитів з ендотелієм і зумовлюють міграцію у вогнище запалення клітин крові (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів, тромбоцитів). Міграція останніх сприяє запуску каскаду коагуляції на поверхні ендотелію.

Для вивчення можливої ролі інфекційних факторів у патогенезі атеросклеротич-

ного процесу в учасників обстежених груп вивчено рівні специфічних антитіл. У 50 (90,9%) хворих на ССН виявлено високий рівень IgG до ЦМВ ($123,7 \pm 5,6$ од/мл; $p < 0,05$) відносно групи донорів, серед яких лише 2 (18,2%) були серопозитивними ($62,2 \pm 8,4$ од/мл). Більш детальний аналіз дозволив установити, що ЦМВ-антитіла у хворих на ССН I–II ФК відзначаються у 25 (89,3%) випадків (титр — $118,5 \pm 9,1$ од/мл, $p < 0,05$), а в хворих на ССН III–IV ФК — у 26 (96,3%) (титр — $127,1 \pm 6,4$ од/мл; $p < 0,05$). Позитивна реакція на хламідії (антитіла класу IgG) виявлена у 27 (49,1%) пацієнтів із ССН, з них у 1-й групі — у 14 (50%) хворих, у 2-й групі — у 13 (48,2%). У групі здорових донорів хронічна хламідійна інфекція зареєстрована у 3 (27,3%) людей за рахунок сумнівних і слабопозитивних реакцій. Таким чином, виявлення високих титрів IgG до хламідій і ЦМВ та тісний взаємозв'язок між ними і факторами імунного запалення підтверджує участь інфекції в патогенезі атеросклерозу. Інфекційні агенти не є основною причиною розвитку атеросклерозу, вони діють на стадії неспецифічного імунного запалення, на відміну від традиційних факторів ризику (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тютюнопаління, спадковість і т.д.), які запускають процес шляхом ушкодження ендотелію.

У пацієнтів зі ССН III–IV ФК виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями антитіл до ЦМВ і ET-1 ($r = 0,5$; $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,9$; $p < 0,05$) та виражений зворотний кореляційний зв'язок між концентраціями у плазмі крові ET-1 та γ -ІФ ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Також у цих хворих установлений взаємозв'язок між високим рівнем антитіл до хламідій і рівнем розчинних молекул адгезії ($r = 0,5$; $p < 0,05$) та ФНП- α ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

У хворих на ССН I–II ФК установлений помірний зв'язок лише між високим рівнем антитіл до хламідій та рівнем ФНП- α ($r = 0,5$; $p < 0,05$), а також розчинних молекул адгезії ($r = 0,4$; $p < 0,05$), однак у цих пацієнтів відсутні кореляційні зв'язки між рівнями антитіл до ЦМВ і рівнями таких факторів імунного запалення, як ФНП- α і розчинні молекули адгезії.

Виявлене підвищення рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 і ET-1 при збільшенні ФК ССН, ймовірно, відображає їхній внесок у наростання дисфункції ендотелію у процесі прогресування ІХС.

Висновки

1. Тривала гіперсекреція прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) МНК сприяє активації ендотеліоцитів. Це призводить до посилення експресії молекул адгезії, які здійснюють взаємодію лейкоцитів та ендотелію. Збільшення синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 у хворих на ССН є одним із ключових факторів погіршення функції ендотелію та прогресування ІХС.

2. Підвищення концентрації ET-1 у плазмі крові у хворих на ССН тісно корелює з прогресією дисфункції ендотелію у процесі розвитку ІХС.

3. Низький рівень ФНП- α у супернатантах МНК хворих на ССН III–IV ФК зумовле-

Таблиця

Продукція цитокінів *in vitro* у учасників дослідження

Показник	Група			
	контрольна	1-ша + 2-га	1-ша	2-га
ET-1, пг/мл	$6,5 \pm 0,29$	$10,2 \pm 0,51^*$	$9,2 \pm 0,25^*$	$11,5 \pm 0,57^{*,\#}$
ФНП- α , пг/мл	$58 \pm 8,4$	$713,2 \pm 146,1^*$	$778,3 \pm 122,5^*$	$615,7 \pm 185,3^*$
ІЛ-6, пг/мл	$212,3 \pm 12,4$	$2238 \pm 115^*$	$1794 \pm 132^*$	$3070 \pm 127^{*,\#}$
ІЛ-8, пг/мл	1200 ± 112	$2133 \pm 107^*$	1512 ± 114	$2857 \pm 127^{*,\#}$

*Достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); #достовірні відмінності порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$).

ний підвищенням рівня ІЛ-6, що пригнічує його синтез.

4. Виявлення високих титрів ІgG до хламідій ЦМВ та встановлений взаємозв'язок між ними і факторами імунного запалення, ймовірно, є доказом ролі інфекції в патогенезі атеросклерозу.

Список використаної літератури

Дзяк Г.В., Коваль Е.А. (1998) Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. Журн. АМН України, 4(1): 78–87.

Климов А.Н. (1986) Иммунореактивность и атеросклероз. Медицина, Ленинград, 192 с.

Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А. и соавт. (2000) Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекция (популяционное исследование). Кардиология, 8: 4–7.

Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. (1995) Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation, 91(9): 2488–2496.

Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. (1999) Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation, 99(16): 2079–2084.

Blann A.D., Lip G.Y. (1998) The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. Blood Coagul. Fibrinolysis, 9(4): 297–306.

Dashwood M.R., Sykes R.M., Muddle J.R. et al. (1991) Autoradiographic localization of [125I] endothelin binding sites in human blood vessels and coronary tissue: functional correlates. J. Cardiovasc. Pharmacol., 17(Suppl. 7): S458–S462.

Harrison D.G. (1997) Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J. Clin. Invest., 100(9): 2153–2157.

Lerman A., Edwards B.S., Hallett J.W. et al. (1991) Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. N. Engl. J. Med., 325(14): 997–1001.

Melnick J.L., Adam E., Debaeky M.E. (1995) Cytomegalovirus and atherosclerosis. BioEssays, 17(10): 899–903.

Qiu S., Thérault P., Marcil M., Solymoss B.C. (1993) Plasma endothelin-1 levels in stable and unstable angina. Cardiology, 82(1): 12–19.

Ray S.G., McMurray J.J., Morton J.J., Dargie H.J. (1992) Circulating endothelin in acute ischaemic syndromes. Br. Heart. J., 67(5): 383–386.

Stewart D.J., Kubac G., Costello K.B., Cernacek P. (1991) Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 18(1): 38–43.

Tomoda H. (1993) Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. Am. Heart. J., 125(3): 667–672.

Wieczorek I., Haynes W.G., Webb D.J. et al. (1994) Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. Br. Heart. J., 72(5): 436–441.

Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature, 332(6163): 411–415.

Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных клеток и уровень эндотелина в плазме крови у больных стабильной стенокардией напряжения

Т.И. Гавриленко, В.А. Слободской, Е.М. Корнилина, А.Н. Ломаковский

Резюме. Проведен анализ данных обследования 55 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (верифицирована методом коронаровентрикулографии), распределенных на две группы в зависимости от функционального класса. Концентрации эндотелина, цитокинов и антител к цитомегаловирусам и хламидиям в плазме крови измеряли иммунологическим методом. Достоверно установлено, что концентрации эндотелина, цитокинов

и антител к некоторым инфекциям в плазме крови являются маркерами активации эндотелия. Их уровни прямо коррелируют с выраженностью стабильной стенокардии напряжения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелий, эндотелин, цитокины, антитела к хламидиям и цитомегаловирусу.

Cytokine-producing activity of mononuclears and endothelin level in plasma of patients with stable angina

T.I. Gavrilenko, V.A. Slobodskyi, O.M. Kornilina, O.M. Lomakovskiy

Summary. The data analysis of the investigation of 55 patients with stable angina (verified with coronarography) was carried out. The patients were divided into two groups according to the functional classes of disease. Plasma concentration of endothelin, cytokines and antibodies to Cytomegalovirus and Chlamidia were measured by immunological methods. We authentically proved that plasma concentrations of endothelin, cytokines and antibodies to certain infectious agents are markers of endothelium activation. It correlates with the severity of stable angina.

Key words: stable angina, endothelium, endothelin, cytokines, antibodies to Chlamidia and Cytomegalovirus.

Адреса для листування:

Слободський Володимир Анатолійович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України

Реферативна інформація

Розувастатин и аторвастатин значительно улучшают функционирование почек

Согласно данным метааналитического исследования, опубликованного недавно в «Circulation Journal», розувастатин и аторвастатин обладают выраженным ренопротекторным эффектом.

В этой научной работе группа ученых из Китая во главе с доктором медицины Енксиа Ву (Yongxia Wu) проанализировали результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучено влияние указанных препаратов на скорость клубочковой фильтрации и протеинурии среди различных категорий пациентов. Критериями исключения были возраст < 18 лет и необходимость прохождения гемодиализа. Всего ученые обследовали 24 278 пациентов.

Результаты свидетельствовали, что в сравнении с контролем (плацебо, без применения статинов или стандартное лечение) оба препарата повышали скорость клубочковой фильтрации. Разница между средними улучшениями в этом показателе у розувастатина и аторвастатина в сравнении с контролем составила 0,04 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,07) и 0,59 (95% ДИ 0,12–1,06) соответственно. В исследованиях, в которых проводилось сравнение розувастатина и аторвастатина, разница между средними улучшениями в скорости клубочковой фильтрации составила –0,01 (95% ДИ –0,18–0,16).

Также указанные препараты показали высокую эффективность в снижении протеинурии. Соотношение между средними улучшениями для розувастатина и аторвастатина в сравнении с контролем составило 0,59 (95% ДИ 0,46–0,74) и 0,73 (95% ДИ 0,52–1,04). При сравнении действенности розувастатина и аторвастатина этот показатель составил 1,23 (95% ДИ 1,05–1,43).

Таким образом, оба изучаемых препарата имели практически одинаковое положительное влияние на скорость клубочковой фильтрации и протеинурию при сравнении с контролем. Однако аторвастатин способствовал более весомым изменениям в отношении протеинурии в исследованиях, в которых его эффективность сравнивали с розувастатином.

Такую эффективность статинов относительно функции почек ученые связывают с улучшением липидного профиля при их применении, поскольку повышение уровня липопротеинов низкой плотности приводит к повышению их реабсорбции в почечных канальцах и накоплению в гломерулярной мезенхиме, что способствует возникновению хронического воспаления и гломерулосклероза.

Wu Y., Wang Y., An C. et al. (2012) Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on Renal Function. Circ. J., Mar. 1 [Epub ahead of print].

Виталий Безшейко