

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ.

Андижанский Государственный Медицинский Институт.

Усманова Умида Иминжановна, Муминов Жахонгир Зокиржонович.

Аннотация. В статье обобщены литературные данные о патогенетическом влиянии повышенного уровня провоспалительных цитокинов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-ангиотензиновая, симпато-адреналовая, эндотелиновая система цитокинов. Рассматривается участие клеточного иммунитета на развитие данного заболевания. Изучению иммунной системы при ХСН в настоящее время уделяется все большее внимание. В связи с этим, исследование механизма развития ХСН под действием местного иммунного ответа представляет важную задачу.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, Т клетки, реакция, механизм, миокард, недостаточность, воспаление, ишемия.

PATHOGENETIC EFFECT OF CYTOKINES ON THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY.

Andijan State Medical Institute.

Usmanova Umida Iminzhanovna, Muminov Zhakhongir Zokirzhonovich.

Abstract. The article summarizes the literature data on the pathogenetic effect of elevated levels of pro-inflammatory cytokines on the progression of chronic heart

failure (CHF) of ischemic origin. In recent years, the role of a number of endogenous mechanisms in the development and progression of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD) has been proven. The leading role among these mechanisms is assigned to neurohumoral systems, such as the renin-angiotensin, sympatho-adrenal, and endothelin cytokine systems. The involvement of cellular immunity in the development of this disease is considered. The study of the immune system in CHF is currently receiving increasing attention. In this regard, the study of the mechanism of CHF development under the influence of a local immune response is an important task.

Key words: cellular immunity, T cells, reaction, mechanism, myocardium, insufficiency, inflammation, ischemia.

Несмотря на отсутствие специфической активации цитокинов у пациентов с ХСН, можно предположить, что провоспалительные медиаторы не только являются маркерами иммунной активации (как признак тяжести заболевания), но могут также играть патогенетическую роль при ХСН. Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов при ХСН подтверждается результатами проведенных экспериментальных исследований.

Активация иммунной системы при хронической сердечной недостаточности (ХСН) известна уже более 20 лет. Первоначально экспериментальные исследования продемонстрировали дезадаптивную роль иммунной системы. Современные доклинические исследования описывают положительные и отрицательные эффекты активации иммунитета при ХСН. Эти различные эффекты зависят от времени и этиологии ХСН. Поэтому здесь мы даем подробный обзор иммунных механизмов и их значения для развития ХСН.

При различных видах аутоиммунной патологии общепризнана роль генетической предрасположенности и наиболее информативными генетическими маркерами считаются ассоциированные с аутоиммунизацией

аллели генов главного комплекса гистосовместимости (HLA). [1]Именно продукты этих маркерных генов – HLA антигены участвуют в запуске и реализации аутоиммунных процессов. Аутоиммунный базис подтвержден уже при более чем 40 заболеваниях, а при многих других болезнях его участие предполагается. К настоящему времени установлены HLA-специфичности (особенно в локусе HLA-DRB1), одни из которых являются маркерами предрасположенности, другие – устойчивости к аутоиммунизации. Поскольку при атеросклерозе в патогенезе развития иммунного воспаления в стенке сосудов значительная роль также отводится аутоантигенам (прежде всего – модифицированным липопротеинам низкой плотности (мЛПНП) и шаперонам), целью нашей работы стало исследование аутоиммунных реакций и анализ характера их проявлений в зависимости от генотипа HLADRB1 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС[2]Недавние исследования показывают, что регуляторные Т-клетки (Tregs) могут уменьшить проникновение провоспалительных клеток в поврежденную ткань миокарда и предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к ХСН [3]. У пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс между уровнями провоспалительных Т-хелперных клеток 17 (Th17) и противовоспалительным IL-10 в плазме крови. НЕ нужно забывать, что старение обратно коррелирует с кардиопротективной ролью Т-клеток. С возрастом, снижение иммуногенности напрямую связано с функциональной активностью тимуса, оказывающего влияние на созревание Т-клеток [4]. У пожилых людей уменьшение пула наивных Т-клеток, и напротив, увеличение пула Т-клеток памяти, таких как CD28null, часто приводит к повышенной восприимчивости к патогенной атаке и последующему развитию сердечной дисфункции [5]. Для оценки состояния иммунитета проводили определение следующих показателей: содержание субпопуляций лимфоцитов, несущих антигены CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, определяли методом подсчета антигенпозитивных клеток с помощью флуоресцентной микроскопии.Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов

(иммунофенотипирование клеток) проводили с использованием панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лейкоцитов человека (CD-маркеры) г. Андижан) методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Изучали относительное и абсолютное содержание следующих клеток: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, а также определяли соотношение CD4+/CD8+ - иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Одним из основных цитокиновых эффекторов воспаления в организме человека на данном этапе патогенеза ХСН является TNF, который непосредственно может приводить к дисфункции сердечной мышцы за счет прямого негативного воздействия на кальцийзависимые процессы в кардиомоцитах [6], инактивации оксида азота в эндотелии сосудов, индукции процессов клеточного апоптоза [4, 5]. Вместе с тем высвобождение провоспалительных цитокинов обуславливает активацию резидуальных тканевых макрофагов и приводит к рекрутированию в сердце разных популяций циркулирующих иммунных клеток под влиянием специфических молекул – хемокинов .

Таким образом, развитие и прогрессирование ХСН при ишемической этиологии сопряжено с множеством разнонаправленных иммунных процессов. Необходимо еще раз отметить, что реакции иммунной системы в норме являются компенсаторными, в связи с чем провоспалительное действие иммунных клеток в первой стадии поражения кардиомиоцитов является необходимым, как и их противовоспалительное действие, тогда как развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда с исходом в ХСН обусловлено нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных иммунных реакций.

Литература.

- 1.Gavrisheva N.A., Alekseeva G.V., Boyko A.I., Panov A.V. Multiple role of leucocytes in coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(11):86–92. [Russian: Гавришева Н.А., Алексеева Г.В., Бойко А.И. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца.

Российский кардиологический журнал. 2017;22(11):86-92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-86-92

2. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(10):827– 40. DOI: 10.1038/nrd2660
3. Searle J, Frick J, Möckel M. Acute heart failure facts and numbers: acute heart failure populations. *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 65-70. DOI: 10.1002/ehf2.1209
4. Pistilli R, König S, Drobnik S, et al. Decrease in dendritic cells in endomyocardial biopsies of human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 974-85.
5. Coder B, Wang W, Wang L, et al. Friend or foe: the dichotomous impact of T cells on neuro-de/re-generation during aging. *Oncotarg* et 2017, 8: 7116-37
6. Herwald H, Egesten A. On PAMPs and DAMPs. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(5):427–8. DOI: 10.1159/000448437