

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДАСТАТОЧНОСТИ

Адизова Дилнавоз Ризокуловна<sup>1</sup>

**Аннотация:** Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) рассматривают в качестве мировой неинфекционной пандемии. В патогенезе ХСН рассматривается множество факторов, в том числе, воспалительные цитокины. Цитокины представляет собой группа растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, которые необходимы для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма.

TGF- $\beta$ 1 является представителем группы мультифокальных цитокинов. Многие исследования показали роль активации TGF- $\beta$ 1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как гипертония, гипертрофия сердца и сердечного фиброза, приводящие к сердечной недостаточности, а также к рестенозу после коронарного вмешательства и атеросклерозу. Анализ результатов проведенных исследований указывают на непосредственное участие TGF- $\beta$ 1 и его генетической структуры в процессах ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности, а также обосновывают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** Хроническая сердечная недостаточность, цитокины, TGF- $\beta$ 1, сердечный фиброз, гипертрофия

По данным современной литературы хроническую сердечную недостаточность (ХСН) рассматривают в качестве мировой неинфекционной пандемии, которая, прежде всего, охватывает лица пожилого и старческого возраста. «ХСН представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему из-за значительной распространенности, высокого уровня смертности и больших затрат на лечение больных. ХСН резко снижает качество жизни больных и в 4 раза повышает риск летального исхода...»[1]. В последние десятилетия современная медицина достигла больших достижений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, но несмотря на это распространенность ХСН продолжает увеличиваться. Согласно данным мировой статистики, распространенность ХСН увеличивается с возрастом, удваиваясь с каждой декадой с 50 лет. При этом у лиц старше 65 лет ее распространенность достигает 6-15%, тогда как у лиц более молодого возраста составляет 2,2%[2]. Высокая распространенность в популяции и значительное влияние на качество жизни пациентов свидетельствуют о том, что множество различных аспектов ХСН остаются нерешенными проблемами в медицине, вследствие чего исследования в данном направлении продолжают быть актуальными для современной медицины. На сегодняшний день в мире ведутся ряд научных исследований, которые направлены на изучение патогенетических основ прогрессирования ХСН и способов воздействия на них, а также достижение высокой эффективности в лечении больных с ХСН. В

<sup>1</sup> PhD, Бухарский государственный медицинский институт, старший преподаватель  
adilnavoz79@gmail.com



частности, представляется важным изучить взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с выраженностью системной эндотелиальной дисфункции (ЭД), с уровнем цитокинов и т.д. В связи с этим, исследование течения ХСН в определенной группе пациентов, и разработка методов оптимизации их лечения являются актуальными задачами, стоящими перед специалистами данной сферы.

Цитокины представляют собой группу растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, которые необходимы для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма и они разделяются по механизму действию на противовоспалительные и иммунорегуляторные группы:

1. Противовоспалительные цитокины, обеспечивающие реализацию воспалительного ответа: интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), интерферон- $\gamma$ .
2. Противовоспалительные цитокины, ограничивающие воспаление: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий  $\beta$ -фактор роста.
3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными свойствами (противовирусными, цитотоксическими)[3].

Некоторые противовоспалительные цитокины имеют отношение к формированию и прогрессированию ХСН, воздействуя на сердечно-сосудистую систему с помощью различных механизмов. Они обладают отрицательным инотропным эффектом, стимулируют синтез протеинов, повышают проницаемость капилляров, способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда и участвуют в процессах ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [4,5]. По данным научной литературы, цитокиновая система активируется у 17,5-46% больных с ХСН. Сведения, объясняющие причину активации цитокиновой системы, различны, имеются сведения о стимуляции продукции цитокинов симпатoadреналовой системой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, хронической гипоксией.

TGF- $\beta$ 1 является представителем группы мультифокальных цитокинов и в 1990 году был выделен из тромбоцитов. Его могут продуцировать многие клетки, в том числе кардиомиоциты, в ответ на метаболический стресс. Обычно TGF- $\beta$ 1 отвечает за процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа и ремоделирования внеклеточного матрикса. При различных ССЗ TGF- $\beta$ 1 по свойственному ему механизму может стать причиной хронического воспаления, неоваскуляризацию, миокардиального фиброза [6,7,8]

Многие исследования показали роль активации TGF- $\beta$ 1 в развитии ССЗ, таких как гипертония, гипертрофия сердца и сердечный фиброз, приводящие к сердечной недостаточности, а также к рестенозу после коронарного вмешательства и атеросклерозу [9]. TGF- $\beta$ 1 является независимым предиктором гипертрофии миокарда ЛЖ. Ввиду того, что гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда ЛЖ, как правило, выявляются при гистологическом исследовании миокарда больных ХСН СФВ ЛЖ, повышение уровня TGF- $\beta$ 1 в крови может отражать тяжесть заболевания у данной категории пациентов. Также TGF- $\beta$ 1 вызывает прогрессирование экспериментальных заболеваний почек, и было показано, что существуют ассоциации между уровнем TGF- $\beta$ 1 в сыворотке и факторами риска прогрессирования клинически значимых заболеваний почек у людей [10].

TGF- $\beta$ 1 в активном состоянии стимулирует рост кардиомиоцитов и пролиферации миофибробластов, и в то же время оказывает на них антиапоптотическое действие. Развитие интерстициального фиброза, снижение эластичности сердечной мышцы и сосудов связывают с действием TGF- $\beta$ 1.



TGF- $\beta$  считается прогностическим биомаркером для многих сердечно-сосудистых заболеваний: у пациентов с ишемической болезнью сердца повышенные уровни TGF- $\beta$ 1 в сыворотке в значительной степени связаны с увеличением выживаемости при снижении частоты коронарных событий и вмешательств [11]. Напротив, после ангиопластики существует больший риск развития рестеноза у пациентов с более высоким уровнем TGF- $\beta$ 1 в крови через 15 минут, 24 часа и 2 недели после выполнения процедуры [12]. Сверхэкспрессия TGF- $\beta$ 1 у трансгенных мышей приводит к гипертрофии сердца, которая характеризуется как интерстициальным фиброзом, так и гипертрофическим ростом кардиомиоцитов [13]. Исследование показали, что ускоренный сигнальный путь TGF- $\beta$ 1 приводит к уменьшению диаметра просвета артерий с последующим увеличением сосудистого сопротивления и гипертензией [14].

У пациентов с ХСН высокий уровень TGF- $\beta$ 1 ассоциируется с развитием стеноза сосудов за счет усиления процессов фиброза и характеризуется как важный компонент воспалительного ответа, способствующий развитию ХСН с сохраненной фракцией выброса (СФВ) [15]. Данные о роли TGF- $\beta$ 1 в патогенезе ХСН подтвердились и в экспериментальном исследовании на животных (кроликах), F. Zhang с соавторами выявил увеличение уровня TGF- $\beta$ 1 с усилением тяжести сердечной недостаточности [16].

По данным результатов проведенного анализа обнаружено статистически значимое увеличение уровня трансформирующего фактора роста бета 1 у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от фракции выброса по сравнению с группой контроля. Установлено, что уровень трансформирующего фактора роста бета 1 у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью увеличивался с повышением функционального класса, за исключением пациентов с низкой фракцией выброса IV функционального класса. Данная тенденция носила более выраженный характер у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, с сохраненной фракцией выброса [17].

В литературах существует некоторое противоречивые результаты, Y. Izumiya с соавт. выявили положительные корреляционные связи TGF- $\beta$ 1 и BNP у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ [18]. Тогда как в работах Бойко А.М и соавт. не была установлена значимая корреляционная связь между TGF- $\beta$ 1 и BNP, являющимся “золотым стандартом” определения ХСН [19]. Вместе с тем, результаты недавно выполненных исследований [20, 21, 22] свидетельствуют о том, что содержание в крови BNP значительно выше у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, чем у пациентов с СН СФВ ЛЖ. В работах Бойко А.М и соавт. также показано, что у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ сывороточный уровень TGF- $\beta$ 1 достоверно коррелирует со значениями толщины задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, а также с сывороточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и матриксной металлопротеиназы 3 у больных ХСН СФВ ЛЖ. В данной работе не были установлены корреляционные взаимосвязи TGF- $\beta$ 1 с массой миокарда ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ, соотношением Е и А (Е/А), объемом левого предсердия, что не согласуется с данными обсервационного исследования DIAST-CHF [19,23]

*По данным недавно проведенных исследований обнаружено достоверное увеличение экспрессии TGF $\beta$ -R1 у больных гипертонической болезнью с выраженной ГЛЖ и обнаружена положительная корреляция между экспрессией TGF $\beta$ R1 и гипертрофией кардиомиоцитов. Выявлены две миссенс-мутации, одна из которых обнаружена впервые, две синонимичные замены и полиморфный вариант сайта сплайсинга [24,25,26, 27].*

Анализ результатов проведенных исследований указывают на непосредственное участие TGF- $\beta$ 1 и его генетической структуры в процессах ремоделирования миокарда при сердечной



недостаточности, а также обосновывают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

### Список литературы

1. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова З.Д. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. // Монография. – 2016. – 196 с
2. Emelia J. Benjamin, Paul Muntner, Alvaro Alonso et.al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: American Association. Report From Heart <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>. Circulation. - 2019. Vol 139. No 10:e56–e528.).
3. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. - 2016; 88(9):- С.106-110.
4. Волкова С.Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных систем в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная Недостаточность. –2008. –Т. 9, No1 (45). –С. 25-30.
5. Abbate, A. Alterations in the Interleukin-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance Modulate Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in the Mouse // A. Abbate, F.N. Salloum, B.W. Van Tassel // PLoS One. –2011. –Vol.6, No11. –P. e27923.
6. Москалев А. В., Рудой А. С., Апчел А. В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2017;1(57):205-9.5.
7. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) in physiology and pathology // Endokrynol Pol. - 2013;64(5):384-96.
8. Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Чернова А. А. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) с тяжестью коронарного атеросклероза // Российский кардиологический журнал. - 2018; 23 (10)]. –С. 43-46.
9. Ken-ichi Aihara,1 Yasumasai Ikeda, 2 Shusuke Yagi,3 Masashi Akaike,3 and Toshio Matsumoto. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome // Cardiology Research and Practice. Volume 2011, Article ID 175381, 9 pages doi:10.4061/2011/175381.
10. Suthanthiran M., Gerber L. M., Schwartz J. E. et al. Circulating transforming growth factor- $\beta$ 1 levels and the risk for kidney disease in African Americans // Kidney International, - 2009. Vol. 76, no. 1, pp. 72–80,.
11. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatu K. et al., “Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease // Coronary Artery Disease, - 2002. Vol. 13, no. 3, pp. 139–143,
12. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatu K. et al., “Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor- $\beta$  in patients with coronary artery disease // Coronary Artery Disease, - 2002. Vol. 13, no. 3, pp. 139–143,
13. Rosenkranz S., Flesch M., Amann K. et al., “Alterations of  $\beta$ -adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF- $\beta$  // American Journal of Physiology. - 2002.vol. 283, no. 3, pp. H1253–H1262,
14. Zacchigna L., Vecchione C., Notte A. et al., “Emilin1 links TGF- $\beta$  maturation to blood pressure homeostasis // Cell, - 2006. Vol. 124, no. 5, pp. 929–942,



15. Mancini, D. New methodologies to accurately assess circulating active transforming growth factor- $\beta$  levels: implications for evaluating heart failure and the impact of left ventricular assist devices / D. Mancini, J. Monteagudo, M. Suárez-Fariñas, J. Bander, R. Varshney, J. Gonzalez, B. S. Coller, J. Ahamed // *Transl Res.* - 2018. - Vol. 192. -P. 15-29.
16. Zhang, F. Dang Y., Li Y., Hao. Q. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- $\beta$ 1/ Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure // *Cellular Physiology and Biochemistry.* - 2016. - Vol. 39. - P. 294-302.
17. Воронина Л.П., Шварц Ю. Г., Р.Б. Якушев, Е.А. Полунина, Анализ уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 при хронической сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал.* – 2018. - 13.3. - С. 9-15.
18. Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y. et al. Growth Differentiation Factor(15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Can. J. Cardiol.* – 2014 Mar. – Vol. 30(3). – P. 338–344.
19. Бойко А.М., Шурупов В.С., Суслова Т.Е., Рябов В.В. Корреляционные связи сывороточного уровня трансформирующего ростового фактора  $\beta$  с клинико-инструментальными и лабораторными маркерами хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* - 2016; 31(2):57-60.
20. Тулабаева ГМ, Адизова ДР. Торасемид у женщин с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией// *Научный медицинский вестник Югры,* - 2013. -№1. – С. 70-75.
21. De Denus S., Lavoie J., Ducharme A. et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs apreserved left ventricular ejection fraction // *Can. J. Cardiol.* – 2012 Jan(Feb. – Vol. 28(1). – P. 62–68. 11.
22. Mason J.M., Hacock H.C., Close H. et al. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. e535560.
23. Orifovna D. N., Gadaevich G. A., Ismatullaevich T. R. THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ 1 IN THE DEVELOPMENT OF PROCESSES OF FIBROSIS IN THE HEART AND KIDNEY IN PATIENTS WITH DIABETES WITH CHRONIC HEART FAILURE // *Art of Medicine. International Medical Scientific Journal.* – 2023. – Т. 3. – №. 1.
24. Пушкарева А.Э, Хусаинова Р.И., Валиев Р.Р.. Изучение экспрессии рецептора ростового фактора и структуры гена трансформирующего фактора роста при сердечной недостаточности // *Международный научно-исследовательский журнал.* - 2016. - №9 (51).
25. Rizokulovna A. D. Concomitant Conditions and Chronic Heart Failure // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 87-96.
26. Адизова Д. Р. Приверженность К Лечению У Женщин Разного Возраста // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 205-208.
27. Tosheva, K. B. Principles of treatment of anemia with chronic heart failure // *European journal of modern medicine and practice.* – 2022. - 2(9). –P. 33-37.

