

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 616.62+616-089.583.29

## РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*О.А. Осипова<sup>1</sup>, С.Б. Суязова<sup>1</sup>, М.А. Власенко<sup>2</sup>, О.М. Годлевская<sup>3</sup>*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
г. Белгород (1)

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков (2)

**Накопленные данные показывают, что цитокины играют важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности. В обзоре рассматривается участие провоспалительных цитокинов (фактор-некроза-опухоли- $\alpha$ , интерлейкин 1 $\beta$  и интерлейкин 6) в патофизиологических процессах развития хронической сердечной недостаточности, а также влияние провоспалительных цитокинов на сердечную сократимость, гипертрофию и ремоделирование левого желудочка сердца, апоптические и фибротические процессы.**

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Концепция формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) прошла вековой путь развития, однако эволюция основных патофизиологических механизмов сердечной недостаточности (СН) остается до конца не изученной. Одним из последних достижений современной кардиологии является установление роли активации системы цитокинов в патогенезе ХСН [4]. В основе этого механизма лежит представление о неспецифической активации макрофагов и моноцитов в межтканевой жидкости, как индуктора синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ сердца [3]. Создание учения о системе цитокинов может быть отнесено к разряду крупнейших достижений науки.

Цитокины – это класс растворимых пептидных медиаторов иммунной системы, необходимых для ее развития, функционирования и взаимодействия с другими системами организма [2]. Все цитокины подразделяются на 3 группы: провоспалительные, противовоспалительные и иммунорегуляторные.

Цитокины, различаются по строению, биологической активности, продолжительности жизни, происхождению и другим свойствам, но также обладают рядом схожих признаков, характерных для этого класса биорегуляторных молекул.

В большинстве своем цитокины действуют локально (на клетки в микроокружении) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи), аутокринно (на клетки, их продуцирующие), и в меньшей степени эндокринно (на отстоящие клетки). Достаточно выраженный дистанционный эффект оказывают ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. При повреждении тканей защита на местном уровне осуществляется путем формирования типичной воспалительной реакции. Системные проявления воспаления сопровождаются повышением уровня цитокинов в крови [12]. Цитокины взаимодействуют друг с другом по агонистическому и антагонистическому принципу, формируя в организме цитокиновую сеть. Они могут действовать согласовано. Многие функции, приписываемые первоначально одному цитокину, как оказалось, обуслов-

лены согласованным действием нескольких цитокинов (синергизм действия). Этим также определяется каскадность их действия, одни цитокины индуцируют синтез других цитокинов. [2].

Цитокинам свойственна плейотропность биологического действия, то есть один и тот же цитокин может действовать на различные клетки-мишени, регулируя их функцию. Также для них характерна взаимозаменяемость биологического действия – несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью [11].

По биологическим свойствам их разделяют на интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины, факторы роста.

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) [2].

Одним из важных классов биологически активных веществ, оказывающих иммуновоспалительное действие, являются провоспалительные цитокины. Среди них только некоторые имеют отношение к формированию и прогрессированию ХСН, воздействуя на сердечно-сосудистую систему с помощью различных механизмов [1]. Они обладают отрицательным инотропным эффектом, стимулируют синтез протеинов, повышают проницаемость капилляров, способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда и участвуют в процессах ремоделирования левого желудочка [6]. По последним представлениям, цитокины, которые принимают участие в патофизиологических процессах развития ХСН, условно можно разделить на: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) и вазодепрессорные провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [5, 14, 15, 17, 19].

Важнейшими регуляторами воспалительных процессов являются ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Свою биологическую активность ФНО- $\alpha$  проявляет после связывания со специфическими мембранными рецепто-

рами, которые экспрессируются многими клетками, в том числе кардиомиоцитами и клетками сосудистого эндотелия [19]. Два подтипа рецепторов ФНО- $\alpha$  присутствуют как в сердце, так и в плазме.

ФНО- $\alpha$  обладает множеством биологических эффектов. При воздействии его на клетки эндотелия происходит изменение электрического потенциала мембраны эндотелиоцита, стимуляция синтеза ИЛ-6, подавление активности протеина С, стимуляция фактора активации тромбоцитов и повышение прокоагулянтной активности. ФНО- $\alpha$  проявляет свои многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть важную роль в развитии патологии миокарда. Этот цитокин продуцируется в основном макрофагами, которые могут быть активированы в месте тканевой деструкции в миокарде или на периферии. Также известно, что кардиомиоциты (КМЦ) самостоятельно способны продуцировать ФНО- $\alpha$  при напряжении стенки миокарда (диастолическом стрессе), причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина [18].

Впервые об увеличении уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных с тяжелой ХСН было сообщено В. Levine и соавторами в 1990 г. Ими было показано, что уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных с III-IV функциональным классом (ФК) ХСН на порядок выше, чем у здоровых людей и снижает сократительную способность миокарда, уменьшая сердечный выброс. Это позволило предположить участие этого цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии [19]. Позже это предположение было подтверждено результатами многочисленных исследований, которые продемонстрировали увеличение содержания и других провоспалительных цитокинов в плазме крови больных ХСН, в том числе ИЛ-6 [8], ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [20]. Отмечалось повышение активности ФНО- $\alpha$  у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями, выраженной кахексией и повышенной активностью ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы. При ХСН на фоне дилатационной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца (ИБС), выявлена корреляция концентраций цитокинов в плазме крови с ФК ХСН [1]. Анализ показал, что повышенные уровни циркулирующих цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и растворимого рецептора ФНО- $\alpha$  ухудшают прогноз жизни больных с ХСН [18]. Известно о значительном увеличении титра ФНО- $\alpha$  у больных с тяжелой застойной СН и отсутствии такового у пациентов с дисфункцией ЛЖ легкой степени, о повышенной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 при острой и хронической СН независимо от степени ее тяжести, об увеличенном содержании ИЛ-1 $\alpha$  в крови больных с ХСН I-II ФК в сравнении со здоровыми лицами и о корреляции его уровня с концентрацией предсердной фракции натрийуретического пептида и инсулиноподобного фактора роста [13]. Отмечено повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови у больных с асимптоматическими формами дисфункции ЛЖ сердца. Однако до конца не ясно, какую роль играет системная воспалительная реакция в нарушениях гемодинамики, а также формировании эндотелиальной и миокардиальной дисфункции. Цитокины могут способствовать формированию синдрома СН так же, как и дисфункция ЛЖ способна индуцировать увеличение уровня цитокинов плазмы. [17].

Вероятнее всего эффекты ФНО- $\alpha$  связаны частично с его способностью активировать синтез NO-синтазы (NOS), повышая тем самым содержание в тканях NO. Известно, что у больных с СН при дефиците эндотелиального NO и снижении эндотелий зависимого расслабления сосудов, определяется в плазме крови повышенный уровень конечных метаболитов NO - нитритов и нитратов, который коррелирует со степенью тяжести СН. Увеличенное количество цитокининдуцированной формы NO может ухудшать функцию эндотелия, подавлять продукцию эндотелиального NO и прямо угнетать сократительную функцию миокарда, оказывать прямое токсическое действие и отрицательное инотропное действие на

кардиомиоциты. NO активирует процессы фиброза, которые усиливают отрицательное инотропное действие NO на миокард, и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [5]. Кроме того, образующийся в процессе взаимодействия NO и супероксидных анионов, пероксинитрит, является высоко реактивным оксидантом, способным оказывать цитотоксическое действие, окислять липиды, повреждать клеточные мембраны, окислять тиоловые группы, обладает способностью существенно снижать сократительную способность миокарда [19].

В дополнение к его мощным отрицательным инотропным эффектам, ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в патогенезе и прогрессии ремоделирования ЛЖ. Авторы предполагают, что действие ФНО- $\alpha$  на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах [5]. Доказано, что активация матрикса металлопротеиназ (MMPs) вовлечена в патогенез ремоделирования ЛЖ при застойной СН, а также назначение ингибиторов MMPs крысам с экспериментальной моделью СН уменьшит степень ремоделирования ЛЖ. До какой степени миокардиальная деятельность MMPs непосредственно вносит вклад в развитие СН, однако, остается еще установить [9].

ФНО- $\alpha$  способен усиливать экспрессию Fas-антигена на клетках-мишенях, подготавливая их тем самым к запрограммированной клеточной гибели, то есть апоптозу. У больных с ХСН снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной функции миокарда и прогрессированию заболевания [10]. Ранее считалось, что запрограммированная клеточная гибель нехарактерна для высокодифференцированных тканей. В последние несколько лет обнаружены морфологические признаки апоптоза как в сосудах, так и в самом миокарде в ответ на воздействие гипок-

сии, окислительного стресса, реперфузии при ишемии миокарда, постинфарктных изменениях и при развитии ХСН [2,3].

ИЛ-1 $\beta$ , как и ФНО- $\alpha$ , является провоспалительным цитокином, обладающий частично перекрещивающейся, синергической и аддитивной активностью с ФНО- $\alpha$ . В высоких концентрациях ИЛ-1 $\beta$  оказывает патологическое эндокриноподобное действие. Основными его источниками являются активированные моноциты разного происхождения, кератоциты. Однако, ИЛ-1 активно продуцируют эндотелиоциты, а также способностью к его продукции обладают Т- и В-лимфоциты, фибробласты, натуральные киллеры (НК-клетки) и нейтрофилы [20]. Биологическими эффектами его являются: стимуляция пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, фибробластов с активацией ими синтеза ИЛ-6, кератоцитов, клеток гладкой мускулатуры, костномозговых предшественников гранулоцитов/ моноцитов, пре-В-лимфоцитов, В-лимфоцитов; усиление поступления нейтрофилов из костного мозга в кровь. ИЛ-1 $\beta$  активирует клетки эндотелия, индуцирует экспрессию генов циклооксигеназы и липооксигеназы; изменяет тканевой метаболизм и стимулирует протеолиз скелетной мускулатуры; резорбцию костной и хрящевой тканей; повышает продукцию инсулина; обладает системным действием [2]. Кроме участия в специфическом иммунном ответе ИЛ-1 является одним из главных медиаторов неспецифических форм защиты - формирования местной воспалительной реакции и острофазового ответа организма на инфекционную агрессию. Ведущей формой ИЛ-1 является ИЛ-1 $\beta$ , действующий как локально, так и системно [6].

В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 $\beta$  принимает участие в прогрессировании фиброза миокарда и ухудшении течения сердечной недостаточности [15], играет важную роль в усугублении течения атеросклеротической болезни, способствуя формированию атеросклеротических поражений, усилению сосудистого воспаления, и триггерному спуску дестабилизации бляшки [20]. После инфаркта миокарда, ИЛ-1 $\beta$  критически регулирует вос-

палительный ответ, и участвует в развитии неблагоприятного ремоделирования за счет повышения экспрессии матричных металлопротеиназ. ИЛ-1 $\beta$  является важным посредником в патогенезе сердечной недостаточности. Он обладает способностью нарушать функцию сердечной мышцы, путем подавления сократительной функции сердца, способствуя прогрессированию ремоделирования, гипертрофии миокарда и вызывая апоптоз кардиомиоцитов [6,10].

ИЛ-6, также как и другие провоспалительные цитокины, относится к цитокинам системного действия [11]. Он синтезируется различными клетками, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты и эндотелиоциты, гепатоциты и прочие [2]. Среди множества эффектов ИЛ-6 следует отметить его роль в системном воспалении как основного медиатора острой фазы, стимулирующего выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагуляционные реакции. Кроме того, он участвует в иммунорегуляции, действуя на процессы пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов [12]. После воздействия на клетки различных эндогенных и экзогенных факторов синтез ИЛ-6 начинается незамедлительно, что имеет большое значение в быстром формировании ответа организма на чужеродные патогены [2]. По данным экспериментальных исследований, гиперэкспрессия ИЛ-6 отмечается и на фоне гипоксического стресса [16].

Перспективные исследования свидетельствуют, что высокий уровень ИЛ-6 в плазме крови является достоверным и независимым предиктором развития ИМ у здоровых лиц, а также общей смертности у пожилых. Содержание ИЛ-6 повышено у больных с острым коронарным синдромом и имеет неблагоприятный прогноз [19]. По данным ряда зарубежных авторов, уровень ИЛ-6 и его растворимых рецепторов выше у больных острым ИМ по сравнению с больными со стабильной стенокардией и здоровыми лицами, особенно при наличии симптомов ХСН и низкой фракции выброса [17, 18, 19]. Помимо этого, имеются все основания считать, что высокий титр ИЛ-6,

так же как и ФНО- $\alpha$ , способствует ухудшению прогноза результата лечения больных с ХСН [12]. Выявлена линейная корреляция уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в крови больных с асимптоматической и симптоматической дисфункцией ЛЖ, негативная корреляция их уровней и показателя выживаемости больных с застойной ХСН III-IV ФК. Таким образом, была установлена взаимосвязь биосинтеза ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и то, что концентрация ИЛ-6 в плазме крови является более корректным предиктором выживаемости [13].

В заключение следует подчеркнуть, что активация системы цитокинов при хронической сердечной недостаточности является маркером прогрессирования заболевания. Исследование роли цитокинов у больных с ХСН является сравнительно новым перспективным направлением в современной кардиологии. Поэтому требуется проведение ряда крупных сравнительных проспективных исследований с целью более детального изучения эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений заболевания и подходов к его фармакотерапии.

#### Литература

1. Волкова С.Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных систем в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью / С.Ю. Волкова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2008. – Т. 9, №1 (45). – С. 25-30.
2. Ковальчук Л. В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубанова. – М.: РГМУ, 1999. – 74 с.
3. Озова Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кабалава // Кардиология. – 2007. – Т. 47, №1. – С. 52-64.
4. Ольбинская Л.И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, №3 (37). – С. 116-120.
5. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 63-70.
6. 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, № 11. – P. e27923.
7. Blyszczuk, P. Myeloid Differentiation Factor-88/Interleukin-1 Signaling Controls Cardiac Fibrosis and Heart Failure Progression in Inflammatory Dilated Cardiomyopathy / P. Blyszczuk, G. Kania, T. Dieterle // Circulation Research. – 2009. – Vol. 105. – P. 912-920.
8. Body mass index is negatively correlated with respiratory muscle weakness and interleukin-6 production after coronary artery bypass grafting / Y. Iida [et al.] // J. Crit. Care. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 172-178.
9. Deardorff R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F.G. Spinale // Biomark. Med. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 513-523.
10. Dynnik O.B. Apoptosis of cardiomyocytes, cytokines and remodeling of myocardium against the development of chronic heart failure / O.B. Dynnik, T.I. Gavrilenko, V.N. Zalesskii // Lik. Sprava. – 2005. – № 5/6. – P. 3-10.
11. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N.A. Smart [et al.] // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 532620. – 6 p. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620/>.
12. Effects of bisoprolol on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with congestive heart failure / F. K. Tang [et al.] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 24, № 12. – P. 1177-1179.

13. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G. M. Boffa [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2009. – Vol. 10, № 10. – P. 758-764.
14. Ma K.K. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase / K.K. Ma, T. Ogawa, A.J. de Bold // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – № 36. – P. 505-513.
15. Myeloid differentiation factor-88/interleukin-1 signaling controls cardiac fibrosis and heart failure progression in inflammatory dilated cardiomyopathy / P. Blyszczuk [et al.] // Circ. Res. – 2009. – Vol. 105, № 9. – P. 912-920.
16. Peripartum cardiomyopathy: a review / A. Bhattacharyya [et al.] // Tex. Heart Inst. J. – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 8-16.
17. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / W. Kosmala [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 375-382.
18. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase / C.K. Wu [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 984-992.
19. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords / M. Hedayat [et al.] // Heart Fail Rev. – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 543-562.
20. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease / M. Bujak [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2009. – Vol. 57, № 3. – P. 165-176.

## ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE

*O.A. Osipova, S.B. Suyazova, M.A. Vlasenko, O.M. Godlevskaya*

**Accumulating evidence indicates that cytokines play an important role in the pathogenesis of chronic heart failure. The review considers the participation of proinflammatory cytokines (factors-necroses-tumors- $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$  and interleukin 6) in the pathophysiological processes of congestive heart failure, as well as the influence of proinflammatory cytokines on cardiac contractility, hypertrophy and remodeling of the left ventricle of the heart, apoptotic, and fibrotic processes**

**Key words:** *chronic heart failure, pro-inflammatory cytokines, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha.*

Осипова О.А. – кафедра внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета.

E-mail: osipova\_75@inbox.ru.

Власенко М.А. – кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков.

E-mail: ogodlevska@mail.ru.