

УДК:616.127-005.8-085.837.3-036.8-07

ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Цьока С.А.

Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної терапії, м. Ужгород

Ключові слова: фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-1 β , хронічна серцева недостатність

Вступ. Нині стало очевидним, що при розвитку і прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) важливе значення може мати гіперпродукція іншого класу біологічно активних речовин – цитокінів, які визначаються як низькомолекулярні білкові клітинні медіатори, що беруть участь у процесах міжклітинної взаємодії і регуляції нормальних біологічних процесів (ріст і диференціація гемопоетичних, лімфоїдних та мезенхімальних клітин, імунні реакції, репарація тканин, ангіогенез і запалення) [1, 6, 18].

За сучасними уявленнями, цитокіни, які мають патофізіологічне значення в розвитку ХСН, умовно поділяються на два основні класи:

1) вазоконстрикторні цитокіни, до яких відносять ендотелін-1 і великий ендотелін;

2) вазодепресорні “прозапальні” цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), а також ІЛ-6, що, однак, володіють і визначеними антизапальними ефектами.

Матеріали, що стосуються участі прозапальних цитокінів у розвитку ХСН, можуть мати важливе практичне значення для розробки нових підходів до лікування цієї патології і розшифровки механізмів дії фармакологічних препаратів, які вже застосовуються.

Мета роботи – вивчення ролі “прозапальних” цитокінів ФНП- α та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) в патогенезі хворих із ХСН.

Матеріали та методи. Дослідження “прозапальних” цитокінів ФНП- α та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) проведено у 75 хворих ХСН (34 чоловіків та 41 жінки), віком від 42 до 63 років. Із них 39 хворих мали I-II функціональний клас (ФК) ХСН і 36 хворих III-IV ФК ХСН (38 чоловіків і 37 жінок).

У нашому дослідженні не спостерігалися хворі на цукровий діабет, з важкими порушеннями серцевого ритму та з хронічними запальними захворюваннями. Контрольну групу склали 39 практично здорових людей.

Цитокіни – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) і інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) – вивчалися за допомогою стандартних імуоферментних тест-систем фірми “Amersham”. Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Значимими вважали розходження при $p < 0,05$. Кількісні показники подані у виді $M \pm m$.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження рівнів цитокінів ФНП- α і ІЛ-1 β у хворих із ХСН представлені в таблиці 1.

Вміст фактору некрозу пухлин- α і інтерлейкіну-1 β у хворих із різною важкістю ХСН

Групи обстежених	Статистичні показники	ФНП- α , нг/л	ІЛ-1 β , нг/л
Контрольна група, n=39	M+m	31,7 \pm 2,9	25,8 \pm 1,5
ХСН I-IV ФК, n=75	M \pm m P	65,4 \pm 5,8 <0,01	39,0 \pm 5,7 <0,05

P – вірогідність розходження в порівнянні з контрольною групою.

Хворі з ХСН характеризувалися високою концентрацією ФНП- α та ІЛ-1 β . Такі показники, у порівнянні з контрольною групою, вище на 106,3% ($p < 0,01$) і 36,8 % ($p < 0,05$) відповідно. Виявлено позитивну кореляцію ФНП- α та рівнем артеріального тиску ($r = +0,48$) у хворих з ХСН.

Вищенаведені зміни супроводжувалися позитивною кореляцією рівнів цитокінів між собою ($r = +0,59$, $p < 0,01$).

Розподіл хворих із ХСН у залежності від ФК ХСН (таблиця 2) дозволив виявити чітку залежність вмісту цитокінів від прогресування важкості ХСН.

Таблиця 2

Вміст фактора некрозу пухлин- α і інтерлейкіну-1 β у хворих в залежності від ФК ХСН

Групи обстежених	Статистичні показники	ФНП- α , нг/л	ІЛ-1 β , нг/л
Контрольна група, n=39	M+m	31,7 \pm 2,9	25,8 \pm 1,5
ХСН I-II ФК, n=39	M \pm m P	62,6 \pm 5,2 <0,05	38,8 \pm 4,3 <0,05
ХСН III-IV ФК, n=36	M \pm m P	69,2 \pm 6,4 <0,01	41,6 \pm 0,5 <0,01

P – вірогідність розходження в порівнянні з контрольною групою.

Така залежність була більш виражена в групі з ХСН III-IV ФК. Так, концентрація ІЛ-1 β при ХСН I-II ФК була вище, ніж у контрольній групі на 50,4 % ($p < 0,05$), а при ХСН III-IV ФК на 61,2 % ($p < 0,01$). Активність ФНП- α була вище, ніж у групі порівняння відповідно на 97,5 % ($p < 0,05$) і 118,3 % ($p < 0,01$).

ФНП- α в нормі грає фундаментальну фізіологічну роль в імунорегуляції, але в деяких випадках здатний діяти патологічно, беручи участь у розвитку і прогресуванні запалення, мікросудинної гіперкоагуляції, гемодинамічних порушень і метаболічного виснаження (кахексія) при різних захворюваннях як інфекційної, так і не інфекційної природи [21]. За структурою ФНП- α – гомотример. Його біологічно активна розчинна форма утворюється з мембран-мембран-асоційованої після розщеплення ферментом. ФНП- α являє свою біологічну активність після зв'язування із специфічними мембранними рецепторами з молекулярною масою 55 Kd (типу I чи CD120a) і 75 Kd (типу II чи CD120b), що відносяться до трансмембранних рецепторів типу I і експресуються на багатьох клітинах, включаючи кардіоміоцити і клітини судинного ендотелію [17].

Взаємодія ФНП- α з рецепторами приводить до активації факторів транскрипції (NF- κ , AP-1), які є регуляторами генів широкого спектру медіаторів. До них належать прозапальні медіатори, такі як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, простагландіни, фактор активації тромбоцитів, фактори росту (тромбоци-

тарний фактор росту, що трансформує фактор росту- β), а також гормони (адреналін).

Крім того, ФНП- α бере участь у регуляції апоптоза (регульована загибель) клітин, які експресують ФНП-рецептори (P). В цілому ФНП- α виявляє численні системні і локальні ефекти, багато з яких можуть відігравати важливу роль у розвитку патології міокарду.

Зворотна кардіодепресивна дія, що виявляється порушенням скорочувальної здатності міокарду, продемонстрована *in vivo* при введенні ФНП- α лабораторним тваринам [13,15] та *in vitro* на моделях ізольованого серця, папілярних м'язів і в культурі кардіоміоцитів [7, 23]. ФНП- α має здатність визивати гіпертрофію міокарду. Вважають, що дія ФНП- α на ремоделювання міокарду може бути пов'язана з активацією металопротеїназ, які визивають руйнування фібрилярного колагенового матриксу [4] та індукцією експресії рецепторів ангіотензину II типу I на серцевих фіброблестах [8].

Особливо великий інтерес представляють дані про те, що патологічна дія ФНП- α може бути пов'язана з його локальною експресією в міокарді. Цей феномен був виявлений у гострій і хронічній стадіях експериментального вірусного міокардиту у мишей [17]. При вивченні трансгенних мишей було встановлено, що виражена гіперекспресія ФНП- α у міокарді швидко призводить до летального результату і супроводжується масивною інтерстиціальною інфільтрацією і набряком міокарду, що нагадують поразку серця при сепсисі. У

мишей з помірною гіперекспресією ФНП- α розвивається патологія міокарду, подібна до дилатаційної кардіоміопатії у людини і характеризується гіпертрофією кардіоміоцитів, дилатацією шлуночків, інтерстиціальною інфільтрацією, фіброзом, апоптозом кардіоміоцитів, зниженням фракції викиду, зменшенням відповіді на β_1 -адренергічні стимули, гіперекспресією натрійуретичного фактору в тканині шлуночків і зменшенням виживання тварин. Цікаво, що розвиток перерахованих патологічних порушень спостерігався на тлі мінімальної запальної інфільтрації серцевого м'язу.

Отже, запальний компонент не є обов'язковою умовою локальної гіперекспресії ФНП- α , що призводить до дисфункції і ремоделювання міокарду. Ці дані можуть мати особливе значення для розшифровки патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ХСН при дилатаційній кардіоміопатії у людини, при цьому нерідко виявляється лише мінімальна запальна інфільтрація.

У 1990 р. В. Levine і співавт. [11] вперше виявили збільшення сироваткового рівня ФНП- α у хворих з важкою ХСН і висловили припущення про участь цього цитокіну в розвитку синдрому кардіальної кахексії. В подальшому це було підтверджено іншими авторами [9, 2]. За даними багатьох дослідників, збільшення сироваткового рівня ФНП- α спостерігається при септичному і вірусному міокардиті і при ХСН, пов'язаної як із дилатаційною кардіоміопатією, так і з ішемічною хворобою серця, і в більшості випадків корелює з функціональним класом ХСН. Зниження концентрації ФНП- α на тлі лікування асоціюється з клінічним поліпшенням, а стійке збільшення його рівня – зі зменшенням тривалості життя пацієнтів [20]. Більше того, кардіоміоцити хворих із сепсисом і ХСН (на відміну від кардіоміоцитів здорових людей) мають здатність до експресії ФНП- α [5, 16].

Патогенетичні механізми, котрі лежать в основі ФНП- α -індукованої патології міокарду, дуже різноманітні. Один з них може бути зв'язаний із синергічною активністю ФНП- α і інших цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІФН- γ) у відношенні експресії так званої індукованої форми синтетази оксиду азоту (NOS) в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах мікросудин міокарду [16, 10].

Як фундаментальний механізм, що веде до незворотнього порушення скорочувальної здатності міокарду при ХСН, розглядається апоптоз кардіоміоцитів. Встановлено, що індукція оксиду азоту у відповідь на ФНП- α асоціюється зі збільшенням апоптозу кардіоміоцитів у лабораторних тварин. Відомо, що ФНП- α передає сигнал, що ініціює клітинний апоптоз, за допомогою зв'язування з відповідними рецепторами ФНП- α (55 Kd і 75 Kd), а на кардіоміоцитах виявлена експресія рецепторів обох типів [12].

Індукція апоптозу кардіоміоцитів при ХСН була підтверджена при вивченні міокарду у хворих, які страждають дилатаційною кардіоміопатією, ішемічною кардіоміопатією [14, 19], і у хворих із ХСН, пов'язаною з аритмогенною правошлуночковою дисплазією [22]. Безсумнівний інтерес представляють дані про тісний зв'язок між ФНП- α і неоптерином стосовно утворення оксиду азоту і розвитку клітинного апоптозу. ФНП- α підсилює формування метаболічного попередника неоптерину – тетрагідробіоптерину, що бере участь в утворенні оксиду азоту. У свою чергу, неоптерин стимулює експресію гена NOS і синтез оксиду азоту в судинних гладком'язевих клітинах за допомогою активації фактору транскрипції NF- κ B, а також утворення ФНП- α моноцитами і судинними гладком'язевими клітинами. Крім того, неоптерин (як і ФНП- α) має здатність викликати клітинний апоптоз.

Усі дані, що стосуються участі ФНП- α у розвитку і прогресуванні ХСН, мають важливе практичне значення для розробки нових підходів до лікування цієї патології й уточнення механізмів дії фармакологічних препаратів, які вже застосовуються. Не викликає сумніву, що подальші дослідження патогенетичного значення ФНП- α у розвитку ХСН мають першочергове значення для вдосконалення методів лікування цієї патології.

Висновки. 1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що цитокіни відіграють важливу роль в патогенезі хронічної серцевої недостатності.

2. Виявлена імовірна залежність рівня фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-1 β від ступеня важкості серцевої декомпенсації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Azzawi M., Hasleton P. Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease // *Cardiovasc Res.*-1999.-Vol.54.-P.850-859.
2. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. Humoral changes catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia // *Circulation.*-1997.-Vol.96.-P.526-534.
3. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families// *N Engl J Med.*-1996.-Vol.334.-P.1717-1725.
4. Dollery C.M., McEwan J.D., Henney A.M. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease // *Circ Res.*-1995.-Vol.77.-P.863-868.
5. Doyama K., Fujiwara H., Fukumoto M. Tumor necrosis factor is expressed in cardiac tissue of patients with heart failure // *Int J Cardiol.*-1996.-Vol.54.-P.217-225.
6. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *Am Col Cardiol.*-2000.-Vol.35.-P.537-544.
7. Goldhaber J.L., Kim K.H., Natterson P.D. Effects of TNF- α on [Ca²⁺] and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes // *Am J Physiol.*-1996.-Vol.271.-P.H1449-H1455.
8. Gurantz D., Cowling R.T., Villareal F.J., Greenberg B.H. Tumor necrosis factor alpha upregulates angiotensin II type I

receptors on cardiac fibroblasts // *Circ Res.*-1999.-Vol.85.-P.272-279.

9. Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure // *N Engl J Med.*-1991.-Vol.324.-P.353-358.

10. Haywood G.A., Tsao P.S., von der Leyen H.E. Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure // *Circulation.*-1996.-Vol.93.-P.1087-1094.

11. Levine B., Kalman J., Mayer I. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *New Engl J Med.*-1990.-Vol.223.-P.236-241.

12. MacLellan W.R., Schneider M.D. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease // *Circ Res.*-1997.-Vol.81.-P.137-144.

13. Murray D.R., Freeman G.L. Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs // *Circ Res.*-Vol.1996.-Vol.28.-P.964-971.

14. Narula J., Halder N., Virmani R. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // *N Engl J Med.*-1996.-Vol.335.-P.1182-1189.

15. Pagani F.D., Baker L.S., Hsi C. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs // *J Clin Invest.*-1992.-Vol.90.-P.389-398.

16. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.*-1997.-Vol.29.-P.716-724.

17. Shio T., Matsumori A., Sasayama S. Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice // *Circulation.*-1996.-Vol.94.-P.2930-2937.

18. Seta Y., Shan K., Bozkurt B. et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis // *J Cardiac Failure.*-1996.-Vol.2.-P.243-249.

19. Tanaka M., Ito H., Adachi S. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes // *Circ Res.*-1994.-Vol.75.-P.426-433.

20. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *J Am Coll Cardiol.*-1996.-Vol.27.-P.1201-1206.

21. Zhang M., Tracey K.J. Tumor necrosis factor. In: Thompson A.W., ed. *The cytokine handbook*, 3rd ed. New York. Academic press.-1998.-P.515-548.

22. Yao M., Kseogh A., Spratt P. Elevated DNase I levels in human idiopathic dilated cardiomyopathy: an indicator of apoptosis // *J Mol Cell Cardiol.*-1996.-Vol.28.-P.95-101.

23. Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart // *J Clin Invest.*-1993.-Vol.92.-P.2303-2313.

SUMMARY

THE CONTENT OF CYTOKINE IN PATIENTS SUFFERING FROM CRONIC HEART FAILURE

Tsoka S.A.

The investigation has been made on 75 patients with chronic heart failure, it has been established that cytokines play a very important role in mechanisms of chronic heart failure, the level of Tumor necrosis factor alpha and interleukin- β depends on the degree of gravity of heart decompensation.

Key words: Tumor necrosis factor alpha, interleukin- β , chronic heart failure