

РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ.

К.м.н. доцент.Усманова Умида Иминжановна.

Магистр Муминов Жахонгир Зокиржонович.

Андижанский Государственный Медицинский Институт.

Аннотация. В статье обобщены литературные данные о патогенетическом влиянии повышенного уровня провоспалительных цитокинов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. По мнению ряда современных исследователей, ключевую роль в патогенезе ХСН играют иммунная активация и системное воспаление [5]. Согласно этой концепции происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка. Содержание цитокинов в плазме крови больных с ХСН независимо от ее этиологии значительно превышает нормальные значения [2]. Однако причины, обуславливающие активацию иммунной системы при ХСН, до конца не выяснены [2]. Высказывается предположение, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли α (ФНО- α), опосредуется высокой симпатикоадреналовой активацией [1].

Ключевые слова:

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

PhD, Associate Professor.Usmanova Umida Iminzhanovna.

Master degree Muminov Zhakhongir Zokirzhonovich.

Andijan State Medical Institute.

Abstract. The article summarizes the literature data on the pathogenetic effect of an increased level of pro-inflammatory cytokines on the progression of chronic heart failure (CHF) of ischemic origin. According to a number of modern researchers, immune activation and systemic inflammation play a key role in the pathogenesis of CHF [5]. According to this concept, there is an increase in the synthesis of pro-inflammatory cytokines that determine the evolution of left ventricular dysfunction. The content of cytokines in the blood plasma of patients with CHF, regardless of its etiology, significantly exceeds normal values [2]. However, the reasons for the activation of the immune system in CHF are not fully understood [2]. It has been suggested that the hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, mainly tumor necrosis factor α (TNF- α), is mediated by high sympathetic adrenal activation [1].

Key words: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, провоспалительный цитокин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)

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 HLA-DRB1 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 кардиомиоцитах [5], 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. Martini E, Kunderfranco P, Peano C, Carullo P, Cremonesi M, Schorn T et al. Single-Cell Sequencing of Mouse Heart Immune Infiltrate in Pressure Overload–Driven Heart Failure Reveals Extent of Immune Activation. *Circulation*. 2019;140(25):2089–107.

2. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Karoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:2164017. DOI: 10.1155/2019/
3. 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
4. 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
5. Pistulli 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.