



УДК 616.12-07:575.174.015.3:612.017.12

**ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМКИ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПЕРЕНЕСШИХ  
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

**ТУЛЯГАНОВА Д.К., САЙДАЕВА Л.Г.**

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент,  
Узбекистан*

**АННОТАЦИЯ**

*С целью изучения динамики структурно-функционального состояния миокарда у больных ИБС в течение первого года после коронарной реваскуляризации в зависимости от генетического полиморфизма генов провоспалительных цитокинов было обследовано 127 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, которым выполнялось стентирование коронарных артерий. Всем больным при включении в исследование проводилось ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда, и определение генотипа выбранных SNP генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа с выделением минорных аллелей.*

*Результатами исследований установлено небольшая положительная динамика иММЛЖ у больных-носителей минорной аллели гена ИЛ-6 и ФУП ПЖ. Генотип ФНО-альфа значимого влияния на процессы ремоделирования миокарда у больных ИБС после реваскуляризации не оказывал. При этом для всех трех изучаемых генов в течение всего периода наблюдения сохранялась менее благоприятная ЭхоКГ характеристика у больных-носителей минорной аллели.*



**Ключевые слова:** ишемическое ремоделирование миокарда, генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов, коронарная реваскуляризация, фактор некроза опухоли–альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-1

Сердечная недостаточность (СН) – клинический синдром, возникающий в ответ на систолическую и/или диастолическую дисфункцию миокарда, ведущую к недостаточному снабжению тканей и органов кислородом и нутриентами. Независимо от этиологии СН стимулирует стерильное воспаление в сердце, индуцируемое миокардиальным стрессом. Сигнальные молекулы, экспрессируемые в условиях увеличенного миокардиального стресса, клеточной гибели промоцируют также системное воспаление и воспаление в периферических тканях прямым (воспалительными цитокинами) и непрямым (гемодинамическими нарушениями) путем (1). Кардиомиоциты экспрессируют сигнальные молекулы, кардиокины, в ответ на изменения условий функционирования и внешней среды. Кардиокины влияют на функциональное состояние сердца, и также периферических органов, таких как селезенка, костный мозг, жировая ткань, мышцы, приводя к клеточной гибели, росту и пролиферации, фиброзу, ремоделированию, метаболизму, воспалению (2).

Увеличение миокардиального стресса в условиях ХСН ассоциируется с увеличением биомеханическим стрейна. Механо-чувствительные адгезивные протеины, включая интегрины и катгерины, трансформируют и транслируют механические сигналы между клетками и их микроокружением и стимулируют клеточный ответ, включая рост, дифференциацию и воспаление (3). TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18 и НУП могут экспрессироваться кардиомиоцитами в условиях увеличения механического стресса (4). Циклический стресс увеличивает экспрессию мембранных рецепторов через MAP-киназный путь (5), который опосредует индукцию воспалительных цитокинов кардиомиоцитами. Кардиальные фибробласты активируются в условиях повышенного механического стресса, отражением которого является дилатация камер сердца. В условиях стресса они



не только продуцируют избыточное количество экстрацеллюлярного матрикса, но также увеличивают продукцию цитокинов и стимулируют типичный патогенез воспаления. В экспериментальных исследованиях фибробласты в условиях перерастяжения клеток экспрессируют провоспалительные цитокины, стимулируя трансэндотелиальный приток моноцитов в миокард. Также кардиальные фибробласты (в большей степени, чем кардиомиоциты) в условиях перерастяжения экспрессируют ИЛ-1бета (6), который индуцирует лейкопоз в костном мозге и экстрамедуллярных очагах лейкопоза (7).

Описанные механизмы описывают пути активации воспалительной реакции в условиях ХСН. Выделяющиеся в ходе активации воспаления цитокины оказывают эффект как местно – стимулируя воспаление в миокарде и прогрессирование ХСН, так и в отдаленных тканях – селезенке и костном мозге, стимулируя лейкопоз и пролиферацию ретикулоэндотелиальной ткани (8,9).

Системное воспаление промоцирует воспаление коронарного эндотелия, перекисное окисление липидов, снижение биодоступности оксида азота, увеличение апоптоза кардиомиоцитов (10). Воспалительные цитокины индуцируют прямую активацию кардиальных иммунных клеток-резидентов, таких как макрофагов и В-лимфоцитов. В-лимфоциты ответственны за моноцитарную инфильтрацию, что приводит к миокардиальной дисфункции неклассического типа (11,12,13).

Воспаление – это одна из составляющих иммунной системы, в частности ее неспецифического звена. Однако в ходе воспаления активируются и эффекторы специфического иммунитета, в частности Т и В лимфоциты. Длительное воспаление приводит к аутоиммунной активации. Аутоиммунная реакция является известным триггером ХСН и фактором риска госпитализации и смертности больных ХСН (14,15,16). Дополнительными стимуляторами аутоиммунной реакции служат нейрогуморальные механизмы регуляции ХСН: РААС, САС, НУП (17).



**Цель исследования:** изучение динамики структурно-функционального состояния миокарда у больных ИБС в течение первого года после коронарной реваскуляризации в зависимости от генетического полиморфизма генов провоспалительных цитокинов.

### **Материал и методы исследования**

Обследовано 127 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации, которым по результатам КАГ было проведено стентирование коронарных артерий.

В исследование были включены пациенты обоих полов: мужчин и женщин, в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст  $60,73 \pm 9,86$  лет).

Диагноз ИБС был установлен на основании клинической картины заболевания, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов исследования. Признаки хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса (ФК) по NYHA выявляли в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [2]. Длительность заболевания составила  $8,7 \pm 3,56$  года.

Базисная терапия включала бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермент/блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, ингибитор ацетил-КоА-редуктазы, антикоагулянты, антиаритмические препараты, петлевые диуретики, сердечные гликозиды и др. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов ХСН II-III стадий и I-IV ФК, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование и информированное согласие на участие в исследовании.



Всем больным при включении в исследование проводились ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда, и определение генотипа выбранных SNP генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа с выделением минорных аллелей. В конце года наблюдения больным ИБС проводилась контрольная ЭхоКГ для оценки динамики процессов ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН в зависимости от тактики ведения больных и генотипов исследуемых цитокинов.

ЭхоКГ исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Samsung medison «Acuson.V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным режимом и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2-4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях в М- и В-режимах согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

В качестве структурных параметров ремоделирования регистрировались: конечно диастолический объем ЛЖ; конечно систолический объем левого; конечно диастолическая площадь правого желудочка; конечно систолическая площадь правого предсердия; диастолическая толщина межжелудочковой перегородки; диастолическая толщина задней стенки ЛЖ; масса миокарда ЛЖ; индекс сферичности.

Функциональные характеристики состояния миокарда: фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ); индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС); фракция укорочения площади ПЖ (ФУП ПЖ); ударный индекс (УИ); минутный индекс (МИ); интегральный индекс функционирования миокарда (Tei); среднее давление в легочной артерии (срР ЛА)

По договоренности с Центром Передовых технологий при Министерстве Инновационного развития РУз в лаборатории Биотехнологии были проведены молекулярно-генетические исследования по изучению полиморфизма - гена



TNF-  $\alpha$  (863C>A), гена IL-6 (174 G>C), гена ИЛ, гена НУП- NPPB. Генотип определялся методом полимеразной цепной реакции.

Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excel. В качестве характеристики групп использовались средние арифметические величины и их стандартные ошибки. Различия групп оценивались с использованием критерия Стьюдента.

### **Результаты исследования и обсуждение**

Выделение группы больных-носителей минорной аллели гена ИЛ-6 продемонстрировало, что в обеих группах больных отмечалось снижение иММЛЖ, однако при исходно сопоставимых величинах иММЛЖ, у больных – гомозигот по мажорной аллели гена ИЛ-6 отмечается достоверно большее снижение показателя по сравнению с носителями минорной аллели ( $-6,84 \pm 1,00\%$  против  $-0,66 \pm 1,57\%$ ,  $p < 0,01$ ). При этом за прошедший с момента реваскуляризации год у больных-гомозигот по мажорной аллели отмечается достоверное снижение иММЛЖ ( $p < 0,001$  с исходными данными), в то время как у носителей минорной аллели достоверной динамики иММЛЖ не отмечается (различия с исходными данными – нд). В результате в группе гомозигот по мажорной аллели гена ИЛ-6 к концу периода наблюдения достигнута достоверно меньшая величина иММЛЖ по сравнению с носителями минорной аллели ( $p < 0,01$  достоверность различия между группами в конце периода наблюдения).

В остальном больные-носители минорной аллели гена ИЛ-6 исходно характеризовались более выраженным патологическим структурно-функциональным ремоделированием миокарда, что подтверждалось менее благоприятными показателями САД, ДАД, ЧСС, иКДО ЛЖ, иЛП, иПП, МЖП, ФВ ЛЖ, срР вЛА. Эндovasкулярная реваскуляризация способствовала достоверному улучшению ЭхоКГ параметров, более выражено в группе носителей минорной аллели (достоверность различия относительной динамики установлена для САД -  $p < 0,001$ , ДАД -  $p < 0,001$ , иКДО ЛЖ -  $p < 0,001$ , иЛП -  $p < 0,001$ , иПП -  $p < 0,01$ , ФВ



ЛЖ -  $p < 0,05$ ). В результате к концу периода наблюдения структурно-геометрические показатели ремоделирования сохранили свое различие между группами (иКДО ЛЖ -  $p < 0,001$ , иЛП -  $p < 0,001$ , иПП -  $p < 0,01$ ), в то время как по величине функциональных составляющих ремоделирования (ФВ ЛЖ, срР в ЛА) группы сравнивались.

Таблица 1 Годовая динамика ЭхоКГ показателей у больных ИБС после ЧКВ в зависимости от наличия минорной аллели гена ИЛ-6 (в числителе - Маж гомозиготы ( $n=96$ ), в знаменателе – гетерозиготы и минорные гомозиготы

показатель	исходно	1 год	Относительная динамика (%)
САД, мм.рт.ст	$128,44 \pm 2,66$ $108,71 \pm 3,90^{\wedge\wedge\wedge}$	$121,98 \pm 1,06^*$ $123,87 \pm 1,75^{**}$	$-1,49 \pm 2,06$ $18,30 \pm 4,50^{\wedge\wedge\wedge}$
ДАД, мм.рт.ст	$83,54 \pm 2,09$ $65,16 \pm 4,37^{\wedge\wedge\wedge}$	$78,65 \pm 0,87^*$ $77,74 \pm 1,35^*$	$0,03 \pm 2,84$ $31,16 \pm 6,47^{\wedge\wedge\wedge}$
ЧСС, уд в мин	$94,32 \pm 2,33$ $114,23 \pm 4,87^{\wedge\wedge\wedge}$	$68,48 \pm 0,93^{***}$ $71,06 \pm 1,69^{***}$	$-22,47 \pm 2,50$ $-30,99 \pm 5,73$
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	$75,13 \pm 1,44$ $99,32 \pm 1,72^{\wedge\wedge\wedge}$	$72,40 \pm 0,80^*$ $80,58 \pm 1,62^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-1,44 \pm 1,53$ $-18,59 \pm 1,54^{\wedge\wedge\wedge}$
иЛП, мл/м <sup>2</sup>	$45,47 \pm 1,26$ $67,77 \pm 2,84^{\wedge\wedge\wedge}$	$43,15 \pm 0,82^{***}$ $52,13 \pm 1,71^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-2,49 \pm 1,31$ $-20,97 \pm 2,58^{\wedge\wedge\wedge}$
иПП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$10,79 \pm 0,27$ $13,87 \pm 0,46^{\wedge\wedge\wedge}$	$10,86 \pm 0,26$ $13,06 \pm 0,51^{*\wedge\wedge\wedge}$	$1,93 \pm 1,64$ $-5,74 \pm 2,10^{\wedge\wedge}$
иПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$18,81 \pm 0,40$ $19,90 \pm 0,74$	$18,42 \pm 0,38^*$ $19,06 \pm 0,71^*$	$-1,60 \pm 0,80$ $-3,77 \pm 1,56$
МЖП, мм	$10,69 \pm 0,15$ $9,97 \pm 0,18^{\wedge\wedge}$	$10,72 \pm 0,15$ $10,13 \pm 0,19^{\wedge}$	$0,47 \pm 0,51$ $1,68 \pm 0,99$
ЗСЛЖ, мм	$10,22 \pm 0,15$	$10,20 \pm 0,15$	$-0,15 \pm 0,29$



	10,16±0,34	10,19±0,33	0,54±0,86
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	<u>136,78±4,46</u> 147,03±5,33	<u>124,77±3,54***</u> 144,94±4,80^^	<u>-6,84±1,00</u> -0,66±1,57^^
инд сфер, отн.ед	<u>0,66±0,01</u> 0,70±0,02	<u>0,64±0,01***</u> 0,64±0,01***	<u>-3,01±0,66</u> -6,68±1,57^
ФВ ЛЖ, %	<u>51,00±0,64</u> 46,26±2,04^	<u>54,64±0,62***</u> 53,55±1,42***	<u>8,01±1,21</u> 23,72±7,41^
ИНРС, балл	<u>1,51±0,04</u> 1,58±0,08	<u>1,37±0,03***</u> 1,36±0,05**	<u>-7,20±1,44</u> -10,22±3,05
ФУП ПЖ, %	<u>35,08±0,84</u> 33,77±1,59	<u>36,11±0,76**</u> 35,48±1,34*	<u>4,93±1,97</u> 8,28±4,04
УИ, мл/м <sup>2</sup>	<u>38,05±0,79</u> 45,33±1,91^^	<u>39,48±0,59*</u> 43,06±1,42^	<u>6,16±1,80</u> 0,10±5,70
МИ, мл/м <sup>2</sup>	<u>3628,35±135,14</u> 5103,46±291,22^^^	<u>2703,60±55,78***</u> 3045,79±114,09***^^	<u>-17,74±2,95</u> -32,78±5,28^
ДД ЛЖ, тип	<u>1,52±0,09</u> 1,40±0,15	<u>1,51±0,08</u> 1,40±0,14	<u>2,58±2,47</u> 10,0±9,54
ДД ПЖ, тип	<u>0,76±0,09</u> 0,50±0,14	<u>0,77±0,09</u> 0,40±0,09^	<u>-3,88±2,16</u> -8,33±4,23
Теi ЛЖ, отн.ед	<u>0,50±0,01</u> 0,54±0,02	<u>0,49±0,01**</u> 0,54±0,02	<u>-2,61±0,72</u> -0,38±0,31^
Теi ПЖ, отн.ед	<u>0,49±0,01</u> 0,46±0,01	<u>0,48±0,01</u> 0,45±0,01*^	<u>-1,01±0,52</u> -3,19±1,07
ср Р ЛА, мм.рт.ст	<u>22,45±0,41</u> 27,52±0,68^^^	<u>20,90±0,33***</u> 25,65±0,64***^^	<u>-6,02±0,95</u> -6,17±1,87



Примечание: \* - достоверность различия показателей с исходными данными, ^ - достоверность различия с гомозиготами по мажорной аллели ИЛ-6. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$

В заключении необходимо отметить, что изучение зависимости динамики ремоделирования миокарда у больных ИБС в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации от наличия минорных аллелей провоспалительных цитокинов продемонстрировало меньшую положительную динамику иММЛЖ у больных-носителей минорной аллели гена ИЛ-6 и ФУП ПЖ. При этом для изучаемого генИЛ-6 в течение всего периода наблюдения сохранялась менее благоприятная ЭхоКГ характеристика у больных-носителей минорной аллели. Сопоставление цитокинового статуса и структурно-функционального состояния миокарда свидетельствует о патогенетической роли воспаления в развитии ишемической кардиомиопатии. Реваскуляризация, оказывающая противоишемическое действие способствует снижению активности системной воспалительной реакции, что объясняет более выраженную положительную динамику ЭхоКГ показателей у больных с исходной высокой концентрацией цитокинов и большим количеством минорных аллелей в генотипе генов цитокинов.

### Список литературы

1. Jahng JW, Song E, Sweeney G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Exp Mol Med.* 2016;48
2. Loncar G, Fulster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;162:77–85.
3. Schroer AK, Merryman WD. Mechanobiology of myofibroblast adhesion in fibrotic cardiac disease. *J Cell Sci.* 2015;128:1865–1875.



4. Yoshida T, Friehs I, Mummidi S, del Nido PJ, Addunour-Nakhoul S, Delafontaine P, Valente AJ, Chandrasekar B. Pressure overload induces IL-18 and IL-18R expression, but markedly suppresses IL-18BP expression in a rabbit model. IL-18 potentiates TNF-alpha-induced cardiomyocyte death. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;75:141–151.
5. Shyu KG, Wang BW, Lin CM, Chang H. Cyclic stretch enhances the expression of toll-like receptor 4 gene in cultured cardiomyocytes via p38 MAP kinase and NF-kappaB pathway. *J Biomed Sci.* 2010;17:15.
6. Honsho S, Nishikawa S, Amano K, Zen K, Adachi Y, Kishita E, Matsui A, Katsume A, Yamaguchi S, Nishikawa K, Isoda K, Riches DW, Matoba S, Okigaki M, Matsubara H. Pressure-mediated hypertrophy and mechanical stretch induces IL-1 release and subsequent IGF-1 generation to maintain compensative hypertrophy by affecting Akt and JNK pathways. *Circ Res.* 2009;105:1149–1158.
7. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, Dutta P, Courties G, Sebas M, Wojtkiewicz GR, Tricot B, Iwamoto Y, Sun Y, Weissleder R, Libby P, Swirski FK, Nahrendorf M. Targeting interleukin-1beta reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2015;132:1880–1890.
8. Lympelopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2013;113:739–753
9. Pavo N, Wurm R, Goliash G, Novak JF, Strunk G, Gyongyosi M, Poglitsch M, Saemann MD, Hulsmann M. Renin-angiotensin system fingerprints of heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2912–2914. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.017.
10. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure.* 2016;4:312–324.
11. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, Aguirre AD, King KR, Hanley A, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell.* 2017;169:510–522



12. Adamo L, Rocha-Resende C, Lin C-Y, Evans S, Williams J, Dun H, et al. Myocardial B cells are a subset of circulating lymphocytes with delayed transit through the heart. JCI Insight [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2020 [cited 2020 Mar 2];5.
13. Zougari Y, Ait-Oufella H, Bonnin P, Simon T, Sage AP, Guérin C, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. Nat Med. 2013;19:1273–1280.
14. Kim CH, Tofovic D, Chami T, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Subtypes of heart failure in autoimmune diseases. J Card Fail. 2017;23:S22. [[Google Scholar](#)]
15. Breunig M, Morbach C, Kleinert S, Tony HP, Angermann CE, Stoerk S. P5422 Cardiovascular risk and death in patients with rheumatic diseases and heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J [Internet]. Oxford Academic; 2018
16. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum. 2005;52:412–420.
17. Xiao H, Li H, Wang J-J, Zhang J-S, Shen J, An X-B, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon  $\beta$ -adrenergic insult. Eur Heart J. 2018;39:60–69.