



Особливості вмісту прозапальних цитокінів за хронічної серцевої недостатності

Наїра Ліпкан^{1,2}, Олена Кучменко¹

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, Україна

²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Адреса для листування: kuchmeh@yahoo.com

Отримано: 28.04.23; прийнято до друку: 10.06.23; опубліковано: 29.06.23

Резюме. В розвитку і прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) беруть участь різні ендogenous механізми. Метою дослідження було вивчення вмісту прозапальних цитокінів, а саме фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), у пацієнтів з ХСН. У дослідження було включено 149 пацієнтів з ХСН. За методом імуноферментного аналізу у сироватці крові та супернатантах визначали ФНП- α і ІЛ-6. Продемонстровано зростання ($p \leq 0,05$) рівнів ФНП- α і ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів із ХСН. Більший рівень ФНП- α і ІЛ-6 спостерігався у пацієнтів за наявності фібриляції передсердь порівняно із пацієнтами із синусовим ритмом. Рівні ФНП- α і ІЛ-6 зростали із зростанням функціонального класу. Найбільші рівні спостерігалися у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 25\%$ і $26-35\%$ порівняно із групою пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка $\geq 36\%$. Також рівень даних прозапальних цитокінів зростав із зростанням давності захворювання. Залежно від діагнозу найбільший рівень ФНП- α спостерігався у пацієнтів з дилатативною кардіоміопатією, а найнижчий (на рівні контролю) – у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без гіпертонічної хвороби. За цього стану рівні ІЛ-6 в крові у цих пацієнтів протилежні. Також показано зростання ($p \leq 0,05$) цитокінпродукуючої здатності мононуклеарів периферичної крові пацієнтів із ХСН, як спонтанної, так і індукованої. При цьому зміни величин показників, що вивчаються, в різних підгрупах були подібними до змін вмісту цитокінів в крові пацієнтів. В результаті проведених досліджень було встановлено підсилення імунозапальної активації імунокомпетентних клітин у всіх пацієнтів з ХСН.

Ключові слова: цитокіни, імунні клітини, імунно-запальна реакція, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність.

Features of the content of pro-inflammatory cytokines in chronic heart failure

Naira Lipkan^{1,2}, OlenaKuchmenko¹

¹NizhynGogolStateUniversity, Nizhyn, Ukraine

²National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazheska of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Correspondence: kuchmeh@yahoo.com

Abstract. Various endogenous mechanisms are involved in the development and progression of chronic heart failure (CHF). The aim of the study was to study the content of pro-inflammatory cytokines, namely tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), in patients with CHF. The study included 149 patients with CHF, aged 18 to 75 years, who were receiving inpatient treatment in the heart failure department of the National Center for Cardiology "Institute of Cardiology named after Acad. M.D. Strazheska" of the National Academy of Sciences of Ukraine during 2020-2022. TNF- α and IL-6 were determined in blood serum and supernatants by the enzyme-linked immunosorbent assay method. An increase ($p \leq 0.05$) in the levels of TNF- α and IL-6 in the blood serum of patients with CHF was demonstrated. A higher level of studied cytokines was observed in patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. The levels of TNF- α and IL-6 increased with increasing of functional class. The highest levels were observed in patients with left ventricular

ejection fraction $\leq 25\%$ and 26-35% compared to the group of patients with left ventricular ejection fraction $\geq 36\%$. Also, the level of these pro-inflammatory cytokines increased with the age of the disease. Depending on the diagnosis, the highest level of TNF- α was observed in patients with dilated cardiomyopathy, and the lowest (at the control level) in patients with coronary heart disease without hypertensive disease. At the same time, the levels of IL-6 in the blood of these patients are opposite - the lowest level is observed in patients with dilated cardiomyopathy, and the highest level is observed in patients with coronary heart disease without hypertensive disease. Also, an increase ($p \leq 0.05$) in the cytokine-producing capacity of the peripheral blood mononuclear cells of patients with CHF, both spontaneous and induced, was shown. At the same time, changes in the values of the studied indicators in different subgroups were similar to changes in the content of cytokines in the blood of patients. It was established that the immune-inflammatory activation of immunocompetent cells was enhanced in all patients with CHF.

Key words: cytokines, immune cells, immune-inflammatory reaction, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure.

ВСТУП

Серцева недостатність є клінічним синдромом, що виникає внаслідок порушення структури і функції серця, в результаті чого відбувається погіршення кровопостачання органів і тканин з розвитком специфічної симптоматики. Серцева недостатність є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою. В розвитку і прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) беруть участь різні ендогенні механізми [1, 2]. Важливу роль серед цих механізмів займають нейрогуморальні системи, зокрема система цитокінів. Цитокіни беруть участь в гомеостатичній регуляції функцій клітин. Завдяки цитокінам регулюється характер, глибина і тривалість запалення та імунної відповіді. Зростання в крові рівня прозапальних цитокінів у пацієнтів з ХСН може слугувати підтвердженням наявності системної запальної реакції. Цитокіни можуть секретуватися як імунокомпетентними клітинами (Т-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами), так і неімунокомпетентними клітинами (ендотеліоцитами, кардіоміоцитами). Вони відіграють важливу роль в патофізіології ХСН, оскільки здатні регулювати активацію, диференціювання, ріст, загибель та ефекторні функції різних типів клітин. У пацієнтів з ХСН цитокіни можуть виступати в якості маркерів імунної активації та відігравати патогенетичну роль при розвитку захворювання. Синтез прозапальних цитокінів є реакцією на міокардіальний стрес і направлена на відновлення функції кардіоміоцитів. Проте тривала експресія і вплив цитокінів можуть призвести до дисфункції лівого шлуночка, негативних інотропних ефектів, змін метаболізму серця, ремоделювання міокарда і прогресування серцевої недостатності [3-5].

Метою дослідження було вивчення вмісту прозапальних цитокінів, а саме фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6, у пацієнтів з ХСН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 149 пацієнтів з ХСН віком від 18 до 75 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом 2020-2022 років. Початком спостереження вважали дату первинної госпіталізації. Серед досліджуваних було 113 чоловіків (75,8 %) та 36 жінок (24,2 %).

Досліджувана група включала в себе переважно хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) - 101 особи (67,8 %), пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) було 48 осіб (32,2 %). Інфаркт міокарда в минулому перенесли 45 пацієнтів (30,2 %). Постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась у 55 обстежених (36,9 %). Синусовий ритм зберігався у 94 хворих (63,1 %). II функціональний клас (ФК) за NYHA мали 35 пацієнтів (23,5 %), III ФК - 84 пацієнта (56,4 %), IV ФК - 30 пацієнтів (20,1 %). Середній вік пацієнтів складав 55 (48-63) років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Пацієнти були розділені на підгрупи залежно від наявності фібриляції передсердь (ФП), стадії ХСН, ФК, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка, давності захворювання та діагнозу.

Клінічний діагноз встановлювався у відповідності до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментальних методів обстеження: загальноклінічних аналізів, ехокардіографії, електрокардіографії, рентгенографії органів грудної порожнини. Діагноз ІХС встановлювали згідно загальноприйнятих клінічних критеріїв (наявність стенокардії та/або задокументований перенесений інфаркт міокарду та/або дані коронарорентрографії, ехокардіографії, велоергометрії); діагноз ДКМП – за критеріями ВООЗ після виключення інших причин дисфункції серця, згідно з рекомендаціями з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та рекомендаціями Асоціації кардіологів України.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: 1) вік від 18 до 75 років; 2) наявність ХСН ІІ-ІІІ стадії за критеріями М. Д. Стражеска - В. Х. Василенка та Українського наукового товариства кардіологів; 3) ІІ-ІІІ ФК ХСН відповідно до критеріїв Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA); 4) наявність систолічної дисфункції (величина фракції викиду 45 % та нижче за даними ехокардіографії).

Критерії невиключення: 1) ХСН як наслідок клапанних вад, запальних захворювань серця; 2) ФВ лівого шлуночка вище 45 %; 3) вік більше 75 років; 4) гостра ішемічна хвороба серця; 5) перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака давністю

< 6 міс; 6) онкологічні захворювання; 7) гострі інфекційні захворювання.

За методом імуноферментного аналізу у сироватці крові та супернатантах визначали фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) (ProCon) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) (Diacione, Франція) (згідно з інструкцією).

Супернатанти отримували після 24-годинної інкубації мононуклеарів периферичної крові (МНПК) при 37°C. МНПК виділяли з плазми крові (в стерильних умовах), яку розводили середовищем 199 у відношенні 1:1 (кров : середовище). Суміш нашаровували на градієнт щільності 1,076 г/м³ фікол-верографіну, центрифугували 45 хв. при 1500 об/хв. Збирали мононуклеари з інтерфазного кільця в центрифужну пробірку, відмивали їх від залишків фіколу в середовищі 199, зливали надосадову рідину. Отримані клітини ресуспендували в 1 мл поживного середовища з додаванням 10 % ембріональної сироватки, проводили підрахунок клітин, доводили їх кількість до кінцевої концентрації 1,5x10⁶ клітин/мл. Для одного пацієнта використовували 2 проби – контрольну (спонтанна продукція) та мітоген-індуковану (мітоген – фітогемаглютинін (ФГА, «Difco») в концентрації 40 мкг/мл) з додаванням в обидві проби гентаміцину в концентрації 10 мкг/мл. У подальшому клітини культивували 24 години при 37°C в атмосфері, що містила 5% CO₂. Після закінчення терміну культивування збирали надосадову рідину, центрифугували 15 хв. при

1500 об/хв., відбирали супернатант і заморожували його при -20°C для подальшого визначення вмісту цитокінів.

За матеріалами дослідження проведена статистична обробка з використанням методів непараметричного аналізу. Статистичний аналіз проводився з використанням програми Statistica 12. Для перевірки нормального розподілу використовувався критерій Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова із поправкою Ліллієфорса. Для масиву даних із розподілом, відмінним від нормального, розраховували медіану (Me) для оцінки центральної тенденції розподілу, нижній і верхній квартилі (25 % - 75 %). Для виявлення статистичної значущості відмінностей між показниками незалежних груп із непараметричним розподілом значень проводили за допомогою непараметричних *H*-критерію Краскела-Уолліса та *U*-критерію Манна-Уїтні. Для всіх процедур статистичного аналізу вважали статистично значущим рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті проведених досліджень було продемонстровано достовірне зростання вмісту ФНП- α та ІЛ-6 в крові пацієнтів із ХСН на 50 % і 41 % відповідно порівняно із групою практично здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст ФНП- α та ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів із серцевою недостатністю

Показники		ФНП- α , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
1		2	3
Практично здорові особи		45 38 - 55	8 6,5 - 9,1
Пацієнти із СН		67,5 * 44,5 - 137,5	11,3 * 7,5 - 16,2
Пацієнти із СН залежно від наявності ФП	синусовий ритм n=66	60* 45 - 180	10,5 * 7,5 - 16,0
	ФП n=83	71* 45 - 128	12* 7,5 - 16,5
Пацієнти залежно від стадії СН	СН2А n=59	69 * 41,2 - 185	12,3 * 7,9 - 24,0
	СН2В+СН3 n=90	67 * 45,5 - 122,5	11,0 7 - 16
Пацієнти із СН залежно від ФК	ФК ІІ n=63	61 41 - 140	9,4 7,4 - 15,0
	ФК ІІІ+ ФК ІV n=86	69,5 * 46 - 130	11,4 * 7,7 - 17,0
Пацієнти із СН залежно від ФВ	≤ 25% n=53	78 * 45-122	11,2 7,6-16,2
	26-35% n=51	80 * 48-150	11,9 * 8-17,9
	≥ 36% n=45	54 42-140	10,3 7-15,2
Пацієнти із СН залежно від давності захворювання	< 12 міс. n=44	66 * 45 - 118	10,9 * 8-16
	12-24 міс. n=39	60 44 - 120	8,9 7-14,5

Закінчення таблиці 1

1	2	3	4
	24-48 міс. n=31	76 * 41 – 160	12,0* 7,4-16,6
	48-120 міс. n=35	72,5 * 44 - 277,5	12,6 * 9,7 - 22,4
Пацієнти із СН залежно діагнозу	ДКМП n=46	100,0 * 45-150	11,0* 6,4-17,3
	ІХС з ГХ n=54	66 * 44-118	11,2 * 7,5-15,6
	ІХС без ГХ n=49	50,5# 40-123	12,2 * 9,2-17,9

Примітка: * - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до пацієнтів з ДКМП.

При поділі пацієнтів на підгрупи залежно від наявності ФП вміст ФНП- α зростав на 33 % і 58 %, а вміст ІЛ-6 – на 31 % і 50 % відповідно у пацієнтів із синусовим ритмом і ФП порівняно із контрольною групою. У пацієнтів з ХСН залежно від стадії вміст обох досліджуваних цитокінів також зростав порівняно з групою контролю: вміст ФНП- α на 53 % і 49 %, а вміст ІЛ-6 – на 54 % і 38 % відповідно у пацієнтів з СН2А і СН2В+СН3. Вміст досліджуваних цитокінів достовірно зростав в підгрупі пацієнтів з ХСН ФК ІІІ + ФК ІV порівняно з контролем, тоді як в групі пацієнтів з ФК ІІ спостерігалась тенденція до зростання. Достовірне зростання вмісту цитокінів відбувалось у пацієнтів з ФВ ≤ 25 % і 26-35%, тоді як у пацієнтів із ФВ ≥ 36 % зростання було недостовірне. В підгрупі пацієнтів з ХСН залежно від давності захворювання вміст ФНП- α та ІЛ-6 зростав відповідно із зростанням терміну, за виключенням пацієнтів з давністю захворювання 12-24 місяці. Так, при давності захворювання менше 12 місяців спостерігалось зростання вмісту ФНП- α та ІЛ-6 на 47,5 і 36 %, 12-24 місяці – на 33 % і 11 %, 24-48 місяці – на 69 % і 50 %, 48-120 місяців – на 61 % і 58 % порівняно із групою практично здорових осіб. Найбільше зростання вмісту ФНП- α спостерігалось у пацієнтів з ДКМП – в 2,2 рази порівняно з контрольною групою; у пацієнтів з ІХС та ГХ зростав на 47 %, а у пацієнтів з ІХС без ГХ достовірних змін порівняно з контрольною групою

не відбувалося. При цьому вміст ФНП- α у пацієнтів з ДКМП був в 2 рази вищим, ніж у пацієнтів з ІХС без ГХ. Вміст ІЛ-6 також достовірно зростав у пацієнтів з ДКМП на 38 %, з ІХС та ГХ – на 40 %, з ІХС без ГХ – на 53 % порівняно з групою контролю.

В результаті проведених досліджень було також продемонстровано достовірне зростання цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН порівняно із групою практично здорових осіб (табл. 2) – спонтанна та індуквана продукція ФНП- α зростала відповідно на 53 % і 76 %, а ІЛ-6 – в 3,5 і 2,9 рази. При поділі пацієнтів на підгрупи залежно від наявності ФП показники спонтанної та індукваної продукції ФНП- α зростали практично однаково відповідно на 36 % і 9-56 %, а ІЛ-6 – відповідно в 2,2-4,2 та 2-3,5 рази у пацієнтів із синусовим ритмом і ФП порівняно із контрольною групою. При цьому вміст ІЛ-6 в супернатантах після інкубації МНПК в підгрупі пацієнтів із синусовим ритмом в 2 рази менший порівняно із пацієнтами з ФП. У пацієнтів з ХСН залежно від стадії спонтанна продукція ФНП- α зростала практично однаково на 50 % порівняно із групою контролю, індуквана продукція зростала на 45 % і в 3 рази відповідно у пацієнтів з СН2А і СН2В+СН3. Спонтанна продукція ІЛ-6 зростала в 2,5 і 3,5 рази, а індуквана – в 2,2 і 3 рази відповідно у пацієнтів з СН2А і СН2В+СН3 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Вміст ФНП- α та ІЛ-6 в супернатантах після 24-годинної інкубації МНПК пацієнтів із ХСН

Показники		ФНП- α , пг/мл		ІЛ-6, пг/мл	
		спонтанний	індукований	спонтанний	індукований
1		2	3	4	5
Практично здорові особи		58,5 40 – 72	94 60 – 275	281 227 – 358	367,5 350 - 500
Пацієнти із СН		89* 67 – 290	165 130-204	980* 100 – 2300	1055* 130 - 2800
Пацієнти із СН залежно від наявності ФП	синусовий ритм n=66	79 49 – 235	102 57 – 256	620 78 – 1800	750 80 - 1900
	ФП n=83	78,5 42 - 260	147 107 – 356	1200 230 – 2600	1300 250 - 3000

Закінчення таблиці 2

1		2	3	4	5
Пацієнти залежно від стадії СН	СН2А n=59	87,5* 46 – 140	136 94 – 200	700 * 360 – 2300	810 475 - 2720
	СН2В+СН3 n=90	90* 48 – 280	297 * 157 – 410	990* 79 – 2400	1150 84,5 - 2950
Пацієнти із СН залежно від ФК	ФК II n=63	92* 53 – 305	190* 156 – 420	620 230 – 2200	780 340 - 2600
	ФК III+ ФК IV n=86	84,2* 40 – 260	195,5 * 124 – 480	1000 82 – 2600	1220 130 - 3100
Пацієнти із СН залежно від ФВ	≤ 25% n=53	87* 50 – 110	197,5* 158 – 410	780 320-2600	1210 385-2800
	26-35% n=51	90* 30 – 320	177,5 * 58-290	1090 66-2750	1110 77,5-2850
	≥ 36% n=45	66 44-270	120 64 – 310	840 143,5-2250	905 130-2860
Пацієнти із СН залежно від давності захворювання	< 12 міс. n=44	68 30-260	104,5 60-390	480 50-2500	370 55-2600
	12-24 міс. n=39	96,5* 56-200	158* 60-220	1050 230-2200	1260 340-2500
	24-48 міс. n=31	103* 50-360	204* 141-985	1070 80-3600	1240 80-3400
	48-120 міс. n=35	108,2* 65 - 190	167,5* 94 - 340	860 * 620 – 1800	1000 750 - 3000
Пацієнти із СН залежно діагнозу	ДКМП n=46	105,5* 61-247	183* 63-235	920 * 320-1825	1150 377,5-1975
	ІХС з ГХ n=54	99,2* 39-260	182* 138-658	1000 81-2900	1005 109,5-3150
	ІХС без ГХ n=49	78 55-180	127 64-250	730 50-4200	788 60-4000

Примітка: * - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи практично здорових осіб.

У пацієнтів залежно від ФК спонтанна та індукована продукція ФНП- α практично не відрізнялася залежно від ФК та зростала відповідно на 44-57 % і в 2 рази порівняно з контролем. Продукція ІЛ-6 була дещо вищою у пацієнтів з ФК III+ФК IV порівняно із пацієнтами з ФК II: спонтанна продукція ІЛ-6 зростала в 2,2 і 3,6 разів, а індукована – в 2,1 і 3,3 рази відповідно у пацієнтів з ФК II і ФК III+ФК IV порівняно з контролем. Спонтанна та індукована продукція ФНП- α є більшою у пацієнтів із ФВ $\leq 25\%$ (на 49 % та в 2,1 рази, відповідно), 26-35% (на 54 % та в 1,9 рази, відповідно) порівняно із контролем. При цьому спонтанна та індукована продукція ФНП- α у пацієнтів із ФВ $\geq 36\%$ була на 13 % і на 28 % більшою порівняно із контролем. Спонтанна та індукована продукція ІЛ-6 зростала у пацієнтів із ФВ $\leq 25\%$ (в 2,8 і 3,3 рази, відповідно), 26-35% (в 3,9 і 3 рази, відповідно), $\geq 36\%$ (в 3 і 2,5 рази, відповідно) порівняно із контролем. Спонтанна та індукована продукція ФНП- α збільшується залежно від давності захворювання порівняно із контрольною групою відповідно на 16 % і 11 % (< 12 міс.), на 65 % і 68 % (12-24 міс.), на 76 % і в 2,2 рази (24-48 міс.), на 85 % і 78 % (48-120 міс.). Спонтанна та індукована

продукція ІЛ-6 також збільшується залежно від давності захворювання порівняно із контрольною групою відповідно в 1,7 рази (індукована продукція на рівні контролю) (< 12 міс.), в 3,7 і 3,4 рази (12-24 міс.), в 3,8 і 3,4 рази (24-48 міс.), в 3,1 і 2,7 рази (48-120 міс.). У пацієнтів із ДКМП спонтанна та індукована продукція цитокінів зростає: ФНП- α відповідно на 80 % і 95 %, а ІЛ-6 відповідно в 3,3 і 3,1 рази порівняно з контролем. У пацієнтів із ІХС з ГХ спонтанна та індукована продукція цитокінів зростає: ФНП- α відповідно на 70 % і 94 %, а ІЛ-6 відповідно в 3,6 і 2,7 рази порівняно з контролем. У пацієнтів із ІХС без ГХ спонтанна та індукована продукція цитокінів також зростає, але в меншій мірі: ФНП- α відповідно на 33 % і 35 %, а ІЛ-6 відповідно в 2,6 і 2,1 рази порівняно з контролем.

ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до імунної теорії патогенезу серцевої недостатності саме неспецифічна активація моноцитів та макрофагів в крові та міжклеточній рідині є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, які є ключовими факторами, що індукують запальну

реакцію та гострофазову відповідь організму. До групи цитокінів відносять інтерлейкіни, інтерферони, хемокіни, ФНП та ін. Вони регулюють взаємозв'язок між імунною, ендокринною, нервовою системами і здатні впливати на реактогенні властивості клітин як позитивного, так і негативного характеру. Гіперпродукція цитокінів веде до розвитку системного запалення і може бути причиною розвитку патологічних станів [4].

В результаті проведених досліджень було продемонстровано зростання ($p \leq 0,05$) рівнів ФНП- α і ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів із ХСН, що узгоджується із даними літератури [6, 7]. При цьому більший рівень цитокінів, що вивчаються, спостерігався у пацієнтів за наявності ФП порівняно із пацієнтами із синусовим ритмом. Рівні ФНП- α і ІЛ-6 зростали із зростанням ФК. Найбільші рівні спостерігалися у пацієнтів із ФВ лівого шлуночка $\leq 25\%$ і $26-35\%$ порівняно із групою пацієнтів із ФВ лівого шлуночка $\geq 36\%$. Також рівень даних прозапальних цитокінів зростав із зростанням давності захворювання. Залежно від діагнозу найбільший рівень ФНП- α спостерігався у пацієнтів з ДКМП, а найнижчий (на рівні контролю) – у пацієнтів з ІХС без ГХ. При цьому рівні ІЛ-6 в крові у цих пацієнтів протилежні – найменший рівень спостерігається у пацієнтів з ДКМП, а найбільший – у пацієнтів з ІХС без ГХ. Зростання рівня ФНП- α асоціюється із зростанням ФК та може супроводжуватися зниженням скоротливої здатності міокарда, тим самим зменшуючи серцевий викид. В наших дослідженнях саме було продемонстровано найбільше зростання рівня ФНП- α у пацієнтів з найменшими показниками ФВ лівого шлуночка. Це може призводити до розвитку синдрому кардіальної кахексії [8]. ФНП- α може брати участь у розвитку та прогресуванні запалення, мікросудинній гіперкоагуляції, дисфункції ендотелію, ремоделюванні серця, гемодинамічних порушень та метаболічного виснаження при різних захворюваннях людини як інфекційного, так і неінфекційного походження. ФНП- α і ІЛ-6 здатні стимулювати продукцію С-реактивного протеїну [8-10]. Зростання вмісту ФНП- α в сироватці крові пацієнтів із ХСН може бути зумовлене посиленням експресії цього цитокіну міокардом внаслідок його гемодинамічного перенапруження. Багато факторів є індукторами секреції цитокінів – зокрема, аутоімунні процеси, інфекційні агенти, бактеріальні ендотоксини, механічне перевантаження міокарда, окислювальний стрес, гіпоксія та ішемія міокарда, окисленні ліпопротеїни низької густини. В наших попередніх дослідженнях було продемонстровано активацію прооксидантних систем та пригнічення активності антиоксидантних систем, що може свідчити про розвиток окислювального стресу та окисну модифікацію макромолекул, зокрема ліпопротеїнових часток [11].

Також у результаті проведених досліджень було показано зростання ($p \leq 0,05$) цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН, як спонтанної, так і індукованої. При цьому зміни величин цих

показників в різних підгрупах були подібними до змін вмісту цитокінів в крові пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що продукція ІЛ-6 була більшою порівняно із продукцією ФНП- α , що можна пояснити функціональною особливістю ІЛ-6 – здатністю пригнічувати синтез ФНП- α [8]. Крім того, різниця між величинами показників спонтанної та індукованої продукції ІЛ-6 значно менша практично у всіх підгрупах порівняно із ФНП- α . Це може свідчити про значну активацію продукції ІЛ-6 МНПК у пацієнтів з ХСН. ІЛ-6 відіграє важливу роль в системному запаленні як основний медіатор гострої фази. За допомогою ІЛ-6 відбувається активація клітин ендотелію, моноцитів, та протікають прокоагуляційні реакції. Крім того, він бере участь в імунорегуляції, впливаючи на процеси проліферації та диференціювання В-лімфоцитів [12]. При впливі на клітини різних факторів синтез ІЛ-6 починається миттєво, що має значення у швидкому формуванні відповіді організму на чужерідні агенти. Також гіперекспресія ІЛ-6 може відбуватися на фоні гіпоксичного стресу [13].

ВИСНОВКИ

В результаті проведених досліджень було встановлено підсилення імунозапальної активації імунокomпетентних клітин. Підвищення рівня прозапальних цитокінів - ФНП- α і ІЛ-6, яке мало місце у всіх пацієнтів з ХСН, може призводити до таких ефектів, як зниження скоротливої здатності міокарда, ремоделювання і кардіофіброзу, апоптозу кардіоміоцитів, дисфункції ендотелію, міопатії скелетних м'язів. Крім того, зростання рівня ФНП- α може призводити до індукції стану інсулінорезистентності. Концентрація цитокінів, зокрема ФНП- α і ІЛ-6 в крові може бути предиктором виживання пацієнтів з ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

- De Angelis, E.; Pecoraro, M.; Rusciano, M. R.; Ciccarelli, M.; Popolo, A. Cross-Talk between Neurohormonal Pathways and the Immune System in Heart Failure: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019, 20 (7), p 1698.
- Halade, G. V.; Lee, D. H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine.* 2022, 79, p 103992.
- Dutka, M.; Bobiński, R.; Ulman-Włodarz, I.; Hajduga, M.; Bujok, J.; Pająk, C.; Cwiertnia, M. Various aspects of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020, 25 (3), pp 537–548.
- Zhang, Y.; Bauersachs, J.; Langer, H. F. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017, 19 (11), pp 1379–1389.
- Hanna, A.; Frangogiannis, N. G. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020, 34 (6), pp 849–863.
- Chirinos, J.A.; Orlenko, A.; Zhao, L.; Basso, M. D.; Cvijic, M. E.; Li, Z.; Spires, T. E.; Yarde, M.; Wang, Z.; Seiffert, D. A.; Prenner, S.; Zamani, P.; Bhattacharya, P.; Kumar, A.; Margulies, K. B.; Car, B. D.; Gordon, D. A.; Moore, J. H.; Cappola, T. P. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020, 75 (11), pp 1281–1295.
- Cupido, A. J.; Asselbergs, F. W.; Natarajan, P.; CHARGE Inflammation Working Group; Ridker, P. M.; Hovingh, G. K.;

- Schmidt, A. F. Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br J Clin Pharmacol.* 2022, 88 (6), pp 2875–2884.
8. Schumacher, S. M.; Naga Prasad, S. V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: an Updated Review. *Curr Cardiol Rep.* 2018, 20 (11), p 117.
 9. Rolski, F.; Blyszczuk, P. Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020, 9 (10), p 3267.
 10. Dittrich, G. M.; Heineke, J. TNF- α signaling: TACE inhibition to put out the burning heart. *PLoS Biol.* 2020, 18 (12), p e3001037.
 11. Ліпкан, Н. Г.; Кучменко, О. Б.; Мхітарян, Л. С. Активність індукційної NO-синтази та вміст цитруліну в сироватці крові як маркери імунізапальної активації та оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021, 4 (10), с 46–52.
 12. Markousis-Mavrogenis, G.; Tromp, J.; Ouwerkerk, W.; Devalaraja, M.; Anker, S. D.; Cleland, J. G.; Dickstein, K.; Filippatos, G. S.; van der Harst, P.; Lang, C. C.; Metra, M.; Ng, L. L.; Ponikowski, P.; Samani, N. J.; Zannad, F.; Zwinderman, A. H.; Hillege, H. L.; van Veldhuisen, D. J.; Kakkor, R.; Voors, A. A.; van der Meer, P. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019, 21 (8), pp 965–973.
 13. Perez, A. L.; Grodin, J. L.; Chaikijurajai, T.; Wu, Y.; Hernandez, A. F.; Butler, J.; Metra, M.; Felker, G. M.; Voors, A. A.; McMurray, J. J.; Armstrong, P. W.; O'Connor, C.; Starling, R. C.; Tang, W. H. W. Interleukin-6 and Outcomes in Acute Heart Failure: An ASCEND-HF Substudy. *J Card Fail.* 2021, 27 (6), pp 670–676.