



Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности

Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, А.З. Рахимов, Л.С. Шахназарян, Ф.Р. Акилджонов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной госпитальной летальности и приводят к большой инвалидности трудоспособного населения. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что воспаление является основным фактором, вызывающим рост и прогрессирование атеросклероза. Несмотря на значительный прогресс в базисной терапии, направленной как на профилактику развития сердечной недостаточности (СН), так и на лечение, прогноз у пациентов после их первой госпитализации остается крайне неблагоприятным. СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Различные стимулы на разных стадиях патофизиологии СН запускают каскад провоспалительных реакций с высвобождением интерлейкинов, образование активных форм кислорода, повреждение митохондриальной ДНК и индукцию аутофагии. Основываясь на представленных результатах экспериментальных и клинических исследований, можно ожидать, что лучшее понимание молекулярных аспектов в патофизиологии СН откроет возможности для разработки новых терапевтических моноклональных антител.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, интерлейкины

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Рахимов А.З., Шахназарян Л.С., Акилджонов Ф.Р. Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):679–684. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202433 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Molecular mechanisms of inflammation in the development of heart failure: A review

Yuri I. Buziashvili, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Akmal Z. Rakhimov, Lusine S. Shahnazaryan, Firdavsdzhon R. Akildzhonov✉

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases continue to be the main cause of hospital mortality and lead to great disability of the working population. Numerous clinical and experimental studies have shown that inflammation is the main factor causing the growth and progression of atherosclerosis. Despite significant progress in basic therapy aimed at both preventing the development of heart failure (HF) and treating it, the prognosis in patients after their first hospitalization remains extremely unfavorable. HF is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Various stimuli at different stages of HF pathophysiology trigger a cascade of proinflammatory reactions with the release of interleukins, the formation of reactive oxygen species, mitochondrial DNA damage and the induction of autophagy. Based on the presented results from experimental and clinical studies, it can be expected that a better understanding of the molecular aspects in the pathophysiology of HF will open opportunities for the development of new therapeutic monoclonal antibodies.

Keywords: heart failure, inflammation, interleukins

For citation: Buziashvili Yul, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Rakhimov AZ, Shahnazaryan LS, Akildzhonov FR. Molecular mechanisms of inflammation in the development of heart failure: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):679–684. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202433

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович** – аспирант клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: firdavs96_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

Бузиашвили Юрий Иосифович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. клинко-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5422-2069

Тугеева Эльвина Фаатовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-1751-4924

Рахимов Акмал Закрияевич – канд. мед. наук, науч. сотр. клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-9370-9419

Шахназарян Лусине Самвеловна – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7900-6728

✉ **Firdavsdzhon R. Akildzhonov** – Graduate Student, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

Yuri I. Buziashvili – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7016-7541

Elmira U. Asymbekova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Elvina F. Tugeeva – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Akmal Z. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9370-9419

Lusine S. Shahnazaryan – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7900-6728

Сердечная недостаточность: эпидемиология, классификация и патогенетические аспекты

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной госпитальной летальности и приводят к большому числу инвалидностей трудоспособного населения. В настоящее время на их долю ежегодно приходится более 17,6 млн смертей. Согласно прогнозам, к 2030 г. число пациентов с ССЗ превысит 23,6 млн [1]. Одним из триумфов профилактической медицины стало выявление и последующий контроль факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертонии и сахарного диабета. В результате профилактического подхода во многих западных странах наблюдается значительное снижение ССЗ, до 40% [2]. Тем не менее, несмотря на все возможные варианты контроля фактора риска и модификации образа жизни, госпитальная летальность остается крайне высокой: 10–12% через 1 год и 18–20% через 3 года после сердечно-сосудистого осложнения.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что воспаление является основным фактором, вызывающим рост и прогрессирование атеросклероза. Несмотря на значительный прогресс в базисной терапии, направленной как на профилактику развития сердечной недостаточности (СН), так и на лечение, прогноз у пациентов после их первой госпитализации остается крайне неблагоприятным. Во всем мире от 2 до 17% пациентов умирают при первой госпитализации. При этом смертность составляет от 17 до 45% в течение 1 года после поступления и более 50% в течение 5 лет [3]. СН оказывает колоссальную нагрузку на здравоохранение из-за высокой заболеваемости и госпитальной летальности, поэтому приоритетным направлением научных исследований являются патогенетические механизмы болезни.

Мировые эпидемиологические данные показывают самые высокие темпы роста распространенности СН в Китае и Индии [4]. Учитывая численность населения этих стран, будущее глобальное бремя СН становится очевидным. В 2020 г. Американское общество специалистов по СН, Ассоциация СН Европейского общества кардиологов, Японское общество специалистов по СН одобрили универсальное определение и классификацию СН. Согласно принятому документу, СН – это клинический синдром, включающий в себя симптомы и признаки, вызванные структурной и/или функциональной аномалией сердца, подтвержденный повышенным уровнем натрийуретического пептида и/или объективным свидетельством застоя по малому или большому кругу кровообращения [5].

Уровень фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обычно определяет фенотип СН. По уточненной классификации выделили три фенотипа:

- СН со сниженной ФВ (СНнФВ), ФВ составляет менее 40%;
- СН с умеренно сниженной ФВ, ФВ составляет от 41 до 49%;
- СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), ФВ превышает 50%.

В большинстве случаев считается, что пациенты с СНнФВ имеют худший прогноз, но не во всех исследованиях подтверждается данная гипотеза [6]. Воспаление играет роль в патогенезе и прогрессировании СН по всему спектру ее фенотипов, но в контексте СНсФВ может существовать более сильная корреляция между уровнями провоспалительных цитокинов. Это продемонстрировано в двух рандомизированных исследованиях COACH и BIOSTAT-CHF, которые обнаружили большую взаимосвязь между биомаркерами воспаления и СНсФВ. Это, по-видимому, частично объяснено большим бременем сопутствующих заболеваний у пациентов с СНсФВ, таких как сахарный диабет, артериальная гипертония, хроническая obstructивная болезнь легких, ожирение и хроническая болезнь почек. Таким образом, текущий консенсус заключается в том, что воспаление по-раз-

ному проявляет себя в фенотипах СН [7, 8]. Точная диагностика фенотипа СН важна для выбора тактики терапии. Фармакологическое лечение пациентов с СНнФВ более эффективно, чем у пациентов с СНсФВ, где убедительных доказательств снижения смертности и заболеваемости нет [9].

Основная этиология СН различается в зависимости от фенотипа, но у пациентов наблюдаются некоторые общие патогенетические аспекты. К ним относятся повышенная активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и воспалительных процессов. Активация РААС играет чрезвычайно важную роль в ремоделировании сердца и нарушении водно-электролитного баланса. Патогенезология этого явления тщательно исследована, однако многие вопросы остаются не до конца изученными [10]. В дополнение к активации симпатической нервной системы и РААС, которые считаются краеугольными камнями в патогенезе, а также терапевтической мишенью при лечении СН, роль воспаления широко обсуждается в последние годы. Кроме того, существует взаимосвязь между нейрогормональной активацией, с одной стороны, и воспалением и образованием свободных радикалов, с другой. Собственно, многие научные исследования предполагают реципрокную связь СН и воспаления [11]. Это подтверждается наличием в крови высоких концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их кросс-корреляцией с плохим отдаленным прогнозом.

Высокая распространенность воспаления при СН показательна: у 57% пациентов, включенных в исследование RELAX, был повышен С-реактивный белок (СРБ) [12]. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ в исследовании TIME-CHF медиана СРБ составила 6,6 и 8,5 мг/л соответственно [13]. Активация системного воспаления еще более очевидна при острой СН, при которой в исследовании ASCEND-HF наблюдались повышенные медианные концентрации СРБ – 12,6 мг/л, что ассоциировано с плохим отдаленным прогнозом у пациентов [14]. Таким образом, очевидна ключевая роль воспаления в развитии и прогрессировании СН. Однако противовоспалительные терапевтические подходы еще не показали существенную эффективность, поскольку результаты клинических исследований были неоднозначными.

За последние 50 лет появилось несколько моделей, объясняющих патогенетические аспекты СН. Еще 20–25 лет назад господствовали «кардиоренальная» и «кардициркуляторная» патогенетические теории, и основой терапии являлись диуретики, вазодилататоры и инотропные препараты для нивелирования отека и восстановления сократительной способности миокарда ЛЖ [15]. В 1980-х годах была введена «нейрогуморальная» модель СН, что привело к ключевым изменениям в фармакологическом подходе. Следовательно, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона в настоящее время являются базисной терапией для пациентов с СН. Однако, несмотря на современные терапевтические подходы, заболеваемость и смертность от СН по-прежнему остаются высокими, что указывает на важные молекулярные механизмы, которые не охвачены патогенетическими моделями и остаются неизменными в современных стратегиях лечения.

В 1990 г. В. Levin и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СН повышены уровни циркулирующего воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), что впоследствии привело к внедрению воспалительной модели патогенеза [16]. Это послужило основанием для проведения двух многоцентровых клинических исследований, в которых применялись препараты анти-ФНО-α у пациентов с СН. К сожалению, результаты исследований были неубедительными. Однако это не означает собой конец воспалительной модели СН, а скорее подчер-

кивает трудности в модуляции хрупкого цитокинового баланса. За первоначальными наблюдениями последовали многочисленные клинические исследования, демонстрирующие, что у пациентов с СН повышен уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин (ИЛ)- 1β , 6 и 18, а также хемокинов (например, моноцитарный хемоаттрактантный хемокин и макрофагальный воспалительный белок) [17]. Уровень данных цитокинов повышается в зависимости от клинической и гемодинамической тяжести заболевания и является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов. Важно отметить, что повышение медиаторов воспаления не сопровождается соответствующим увеличением противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, что может привести к общему воспалительному эффекту.

Экспрессия воспалительных цитокинов и хемокинов у пациентов с СН также продемонстрирована в циркулирующих лимфоцитах и моноцитах как на уровне белка, так и на уровне митохондриальной РНК. Примечательно, что высокая концентрация медиаторов воспаления наблюдается и в поврежденном миокарде. Таким образом, СН имеет фенотип, характеризующийся иммунной активацией и персистирующим воспалением. Однако причины, а также последствия этого фенотипа до конца не изучены.

Активация иммунной системы (как врожденной, так и адаптивной) изучалась при СН [18]. Врожденная иммунная система представляет собой первую линию защиты от патогенов, она состоит из различных клеточных компонентов, таких как гранулоциты, тучные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры. Эти клетки реагируют на внешние раздражители, инфекции и повреждения тканей, вызывая массивную воспалительную реакцию.

Адаптивная иммунная система включает Т- и В-клетки. Показано, что эти клетки усиливают экспрессию генов, кодирующих различные цитокины, которые непосредственно способствуют развитию и прогрессированию СН. Активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета продемонстрирована у пациентов с СН [19]. С ней тесно связан воспалительный ответ при СН, при котором повышается уровень таких циркулирующих воспалительных цитокинов, как ИЛ. Они высвобождаются из кардиомиоцитов, альвеол, гепатоцитов, циркулирующих лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Важно отметить, что кардиомиоциты сами по себе являются важным источником провоспалительных медиаторов, способствующих прогрессированию СН.

Как описано выше, многочисленные исследования показали, что СН характеризуется локальным и генерализованным хроническим воспалением [20]. В дальнейшем важным шагом в понимании роли воспаления при СН станет выявление причин, по которым у пациентов активируется иммунная система и нарушается цитокиновый баланс. В настоящее время это до конца не изучено, но предложено несколько механизмов, не исключая взаимозависимость друг друга.

Нейрогормональная активация

В недавних исследованиях показано, что активация нейрогормональных систем, таких как адренергическая и РААС, может способствовать развитию стойкого воспаления при СН [21]. В нескольких экспериментальных работах установили, что ангиотензин II активирует циркулирующие лейкоциты и участвует в их адгезии к активированному эндотелию посредством синтеза молекул адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов. Среди внутриклеточных сигналов, участвующих в воспалении, вызванном ангиотензином II, наиболее известны продукция активных форм кислорода (АФК) и активация транскрипционного ядерного фактора. Кроме того, лимфоциты и моноциты экспресси-

руют β -адренорецепторы, которые модулируют выработку цитокинов в этих клетках, вторично по отношению к повышенным внутриклеточным уровням циклического аденозинмонофосфата, связывая избыточную концентрацию катехоламинов с иммунной активацией [22]. Стало очевидным, что холинергическая передача сигналов также может оказывать противовоспалительное действие, и, что важно, при СН характерна сниженная парасимпатическая активность. Таким образом, снижение холинергической передачи сигналов может представлять собой еще один механизм иммунной активации и воспаления при СН [23].

Взаимодействие между нейрогормональной системой и воспалением может иметь несколько патогенетических аспектов, включая воспалительные и иммуноопосредованные механизмы. Таким образом, модели патогенеза «нейрогормонов» и «воспалительных цитокинов» могут действовать совместно в прогрессировании СН.

Гемодинамические изменения и окислительный стресс

Увеличенная преднагрузка на сердце способна вызывать экспрессию цитокинов как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках. Обнаружено, что гипоксия и ишемия являются мощными индукторами воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , моноцитарный хемоаттрактантный хемокин и ИЛ-8 [24]. Эти цитокины продуцируются в эндотелии, субпопуляциях лейкоцитов и кардиомиоцитах ишемизированного и реперфузированного миокарда за счет усиленной продукции АФК.

На протяжении десятилетий активация нейрогормональной и симпатической систем доминировала в патогенетической теории СН. Блокада этих путей продемонстрировала значительные положительные результаты в различных популяциях пациентов, в частности, у пациентов с СНнФВ [25]. Однако приблизительно 50% всех госпитализаций по поводу СН приходится на СНсФВ, и блокада нейрогормональной системы не влияет на отдаленный прогноз у пациентов. Важно отметить, что общим для СНнФВ и СНсФВ является корреляция между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и развитием неблагоприятных клинических исходов. Концентрация цитокинов при СН значительно меньше, чем при аутоиммунных заболеваниях или острых респираторных вирусных инфекциях. Это позволяет предположить, что слабо выраженное хроническое воспаление может быть важным фактором поддержания или клинического ухудшения состояния пациентов с установленной СН. На данном этапе наше понимание современной теории патогенеза и молекулярных аспектов не дает полного представления о реализации сложных взаимодействий в процессе воспаления.

Возможности противовоспалительной терапии при СН

Независимо от того, является ли воспаление причиной или следствием СН, оно остается важным прогрессирующим фактором и потенциальной терапевтической мишенью. Хотя проведены рандомизированные клинические исследования (ATTACH и RENEWAL) применения антицитокиновой терапии у пациентов с СН, результаты анализа до сих пор остаются довольно спорными [26]. Исследование SANTOS показало, что после ингибирования ИЛ- 1β (канакинумабом) следует тенденция дозозависимого снижения частоты комбинированной конечной точки – госпитализации по поводу СН. Однако в результате других исследований выявили, что после ингибирования ИЛ- 1β (канакинумабом) сохраняется значительный остаточный воспалительный риск, ассоциированный как с ИЛ-18, так и с ИЛ-6 [27]. Эти данные подтверждают необходимость лучшего понимания молекулярных аспектов воспалительной модели патогенеза СН.

Ранее изучалось несколько стратегий, направленных на снижение воспаления при СН. Основываясь на центральной роли ФНО- α в патогенезе СН, большое внимание уделяется терапевтической модуляции, направленной на этот цитокин. В результатах предварительного анализа предполагалось, что ингибирование ФНО- α с помощью рекомбинантного химерного растворимого рецептора ФНО типа 2 (этанерцепт) может оказывать благотворное влияние на работу сердца у пациентов с СН [26]. Исследования RENEWAL преждевременно прекращены из-за отсутствия влияния этанерцепта на заболеваемость и смертность при СН [28]. Также плацебо-контролируемое исследование АТТАСН с применением инфликсимаба остановлено досрочно из-за более высоких показателей госпитальной летальности при инициации антицитокиновой терапии [29].

Существуют разные позиции относительно результатов данных исследований. Повышенные уровни воспалительных цитокинов являются деструктивными для кардиомиоцитов. Однако значительное снижение противовоспалительных медиаторов также может оказывать неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, отражая участие этих цитокинов в адаптивных реакциях. Кроме того, побочные эффекты, наблюдаемые в этих исследованиях, могут быть связаны с высокими дозами противовоспалительной терапии. В частности, инфликсимаб приводил к повышению уровня ФНО- α и связыванию комплемента, тем самым увеличивая апоптоз кардиомиоцитов, что способствовало прогрессированию СН.

Повышение в кровотоке воспалительных биомаркеров, таких как ФНО- α , ИЛ-6, галектин-3 и пентраксин-3, является характерным признаком СН. Измерения биомаркеров у пациентов с СН убедительно продемонстрировали повышение уровня воспалительных цитокинов во время прогрессирования СН, что подтверждает «гипотезу цитокинов». В семействе цитокинов необходимо выделить роль нескольких белков. Белки семейства ИЛ-1 воздействуют практически на все клетки врожденной иммунной системы, включая макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки, и являются ключевыми компонентами поляризации и функции Т-клеток. Таргетное воздействие на белки ИЛ-1 снижает активацию лейкоцитов, способствует разрешению воспалительного ответа и улучшает отдаленный прогноз у пациентов с СН [30].

Таким образом, существует несколько исследований, в которых документально подтверждена потенциальная польза от анти-ИЛ-1 терапии в условиях доклинических и клинических пилотных исследований. Более того, галектин-3, высвобождаемый поврежденными клетками или макрофагами в ответ на повреждение ткани, принадлежит к семейству лектинов и участвует в процессе активации фибробластов, опосредуя формирование тканевого фиброза. В отличие от других цитокинов ИЛ-10 служит основным противовоспалительным цитокином, снижая накопление макрофагов и экспрессию воспалительных цитокинов, тем самым ослабляя негативное ремоделирование ЛЖ. В частности, циркулирующие уровни ИЛ-6 и ФНО- α коррелируют с более низкими показателями выживаемости [31]. Повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов коррелируют не только с тяжестью заболевания, но и предсказывают госпитальную летальность у пациентов СН.

Молекулярные механизмы развития СН

На ранней стадии воспалительной модели СН происходит поэтапный процесс активации клеток костного мозга и селезенки, а также циркулирующих клеток крови (лейкоцитов, тучных клеток, дендритных клеток и др.). В то же время Т-лимфоциты призваны продуцировать как провоспалительные цитокины (ИЛ-6, 18, 1 β), так и противовоспалительные ИЛ-10 [32]. Целью первой фазы является

ограничение некротической ткани путем активации механизмов аутофагии, митофагии, деградации, фрагментации, направленных на структурное ремоделирование. Наряду со структурным восстановлением происходит нейрогормональная активация, которая участвует в поддержании сердечного выброса, тканевой перфузии и оксигенации, следовательно, и в поддержании основных метаболических процессов. Завершение этой фазы сигнализирует о начале промежуточной и последующей фазы восстановления, последняя из которых идентифицируется предстоящим взаимодействием между экспрессией матричного белка и активацией специализированных белков межклеточного пространства (фибронектин, остеокальцин и протеогликаны), что приводит к ремоделированию ЛЖ.

Независимо от этиологического фактора воспаления происходит повреждение тканей и, как следствие, высвобождение внутриклеточных (ядерных и цитозольных белков) и внеклеточных медиаторов (гиалуроновой кислоты и фибронектина). Неспособность начальной реакции восстановить целостность ткани активирует промежуточный этап воспаления, в котором участвуют толл- и нуклеотид-связывающие подобные рецепторы (НПР) с дальнейшим накоплением и активацией провоспалительных медиаторов. На этой критической фазе очень важно поддерживать равновесие между деградацией (цистеин-протеазная система, аутофагия и др.) и синтезом белка. При нарушении равновесия апоптогенные медиаторы и поврежденные митохондрии приводят к развитию хронического воспаления.

Соединенные комплексами активности каспазы НПР образуют инфламмасому, дополнительно стимулируя выработку ИЛ-1 β и 18, которые влияют на систолическую функцию ЛЖ, изменяя функцию митохондрий и снижая симпатическую активность. Роль инфламмасы НПР3 (семейство НПР, пириновый домен 3) при СН хорошо изучена. Инфламмазома НПР3 запускает созревание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и 18) для инициации воспалительной реакции и играет ключевую роль в модуляции хронического воспаления, изменяя физиологическую адаптацию кардиомиоцитов и приводя к прогрессированию СН [33, 34]. Инфламмасы могут способствовать хроническому воспалению при СН, а также быть терапевтической мишенью.

Инфламмазома определяет взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом, прокладывая путь к развитию СН. Кроме того, участие иммунного процесса (влияние Т- и В-клеток) способствует хронизации продукции аутоантител и фиброзу тканей, что предполагает роль аутоиммунных механизмов. Этот процесс элиминации объединяет эндогенные индукторы, полученные из клеток, тканей, плазмы и внеклеточного матрикса, и может протекать неконтролируемым образом. Дальнейший переход гомеостатического процесса к заключительной фазе проводится с целью восстановления сократительной способности миокарда ЛЖ и поддержки тканевой и органной перфузии. В случае нарушения гомеостатического процесса возникает СН. В заключительной фазе могут наблюдаться снижение активности липидных медиаторов (липоксинов, резолвинов и протектинов) и чрезмерная активация толл-подобных рецепторов, что приводит к новому гомеостатическому статусу, сигнализирующему о хроническом характере дисбаланса, таким образом усиливая неблагоприятное ремоделирование сердца.

В нескольких исследованиях предполагалось, что переход от острой фазы к хронической является ключевым этапом, после которого проявляется СН [35]. В связи с этим при резком нарушении гомеостаза воспалительный процесс активируется в виде острой промежуточно-восстановительной фазы, а при нарушении вышеописанной последовательности переходит в хроническую фазу. Необходимо

дальнейшее изучение этих потенциальных путей воспаления и гомеостаза, связанных с СН. Успешное восстановление гомеостаза профилирует развитие хронического воспаления. Для достижения гомеостаза необходима сбалансированная активность между синтезом деградацией белка и способностью органелл устранять апоптогенные белки и поврежденные митохондрии. Гибель кардиомиоцитов, наряду с нарушением регуляции внеклеточного сердечного матрикса, приводит к миокардиальной клеточной дисфункции и в конечном итоге к СН.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) высвобождается в цитозоль и активирует митохондриально-ассоциированные мембраны эндоплазматического ретикулаума (ЭР), способствуя усилению аутофагии. При этом независимо от исходного триггерного события (перегрузка давлением, перегрузка объемом, инфаркт миокарда и др.) происходит активация воспалительного процесса, ассоциированная с освобождением клеточных белков, наряду с активацией вышеупомянутых механизмов самоэлиминации. Таким образом, при дисбалансе этого процесса включается хроническое воспаление, а при неуправляемом процессе развивается СН [36, 37]. Поврежденные митохондрии являются источником АФК и, наряду с высвобождением мтДНК, генерируют провоспалительные цитокины и активируют инфламмосомы, способствуя хронизации воспаления. Это приводит к увеличению скорости и количества гибели кардиомиоцитов и, следовательно, к развитию СН.

Нормальная функция клетки зависит главным образом от структурно-функциональной целостности ее составляющих – органелл. ЭР представляет собой органеллу, которая регулирует синтез белка, транспортировку кальция и т.д., а в случае сердечно-сосудистого события подвергается стрессу и пытается поддерживать нормальное состояние посредством гомеостаза. Фактически ЭР-ассоциированная деградация, ретикулофагия, протеостаз и аутофагия активируются для поддержания гомеостаза. Исследования показали, что окислительный стресс и повреждение клетки приводят к прогрессированию ряда ССЗ, поскольку они участвуют в гомеостазе кальция, апоптозе, аутофагии, синтезе белка и воспалении [38]. В случае нарушения в процессах репарации начинается порочный круг, что способствует апоптозу. Однако активация ЭР способствует синтезу стероидов, окислительному стрессу, метаболизму фосфолипидов в митохондриях, аутофагии и апоптозу. При нарушении контакта между этими двумя органеллами может произойти прогрессирование СН. Фактически установлено, что неконтролируемый стресс ЭР вызывает изменение архитектоники миокарда и митохондриального метаболизма, что приводит к дефициту энергии наряду со снижением переноса кальция и, следовательно, нарушением сердечной сократительной способности и релаксации, что приводит к прогрессированию СН [39].

Заключение

СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Различные стимулы на разных стадиях патофизиологии СН запускают воспаление, образование АФК, повреждение мтДНК и индукцию аутофагии. Основываясь на представленных результатах экспериментальных и клинических исследований, можно предположить, что лучшее понимание молекулярных аспектов в патофизиологии СН откроет возможности для разработки новых терапевтических моноклональных антител.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Ю.И. Бузиашвили – утверждение рукописи для публикации; Э.У. Асымбекова – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи; Э.Ф. Тугеева – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; А.З. Рахимов – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Л.С. Шахназарян – проверка критически важного содержания, разработка дизайна исследования; Ф.Р. Акилджонов – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Y.I. Buziashvili – approval of the final version; E.U. Aymbekova – supervision and validation, material collection and processing, writing – original draft; E.F. Tugeeva – supervision and validation, resources; A.Z. Rakhimov – supervision and validation, resources; L.S. Shahnazaryan – supervision and validation, approval of the manuscript for publication; F.R. Akildzhonov – review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Avagimyan A, Gvianishvili T, Gogjashvili L, et al. Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(3):101051. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2021.101051
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-84. DOI:10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Quinn KL, Stall NM, Yao Z, et al. The risk of death within 5 years of first hospital admission in older adults. *CMAJ.* 2019;191(50):E1369-77. DOI:10.1503/cmaj.190770
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
- Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1531-44. DOI:10.1002/ehf2.14255
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ehf2.813
- Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI:10.1161/JAHA.116.003989
- Tromp J, Westenbrink BD, Ouwkerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1081-90. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.050
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(3):537-48. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065
- Paraskevaïdis I, Farmakis D, Papingiotis G, Tsougos E. Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy- Reaching the Entelechy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(1):19. DOI:10.3390/jcdd10010019
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77. DOI:10.1001/jama.2013.2024

13. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92. DOI:10.1001/jama.2009.2
14. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. DOI:10.1056/NEJMoa1100171
15. NHFA CSANZ Heart Failure Guidelines Working Group; Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27(10):1123-208. DOI:10.1016/j.hlc.2018.06.1042
16. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41. DOI:10.1056/NEJM199007263230405
17. Li H, Chen C, Wang DW. Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021;12:695047. DOI:10.3389/fphys.2021.695047
18. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):117-29. DOI:10.1038/nri3800
19. Strasheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, et al. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *J Immunol Res*. 2019;2019:2164017. DOI:10.1155/2019/2164017
20. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22. DOI:10.1038/s41569-018-0064-2
21. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8. DOI:10.1038/nrcardio.2016.163
22. Pacini ESA, Satori NA, Jackson EK, Godinho RO. Extracellular cAMP-Adenosine Pathway Signaling: A Potential Therapeutic Target in Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:866097. DOI:10.3389/fimmu.2022.866097
23. Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;179:1-16. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.05.002
24. Mojsilovic-Petrovic J, Callaghan D, Cui H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is involved in the regulation of hypoxia-stimulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) and MCP-5 (Ccl12) in astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2007;4:12. DOI:10.1186/1742-2094-4-12
25. Greenberg B. Medical Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J*. 2022;52(3):173-97. DOI:10.4070/kcj.2021.0401
26. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. DOI:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2
27. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
28. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):123-30. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00470-9
29. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40. DOI:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
30. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199
31. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1679-85. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x
32. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. DOI:10.3390/ijms20236008
33. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-84. DOI:10.1038/ni.1863
34. Liu L, Wang Y, Cao ZY, et al. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015;19(12):2728-40. DOI:10.1111/jcmm.12659
35. Zhang Y, Huang Z, Li H. Insights into innate immune signalling in controlling cardiac remodelling. *Cardiovasc Res*. 2017;113(13):1538-50. DOI:10.1093/cvr/cvx130
36. Gao P, Yang W, Sun L. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes (MAMs) and Their Prospective Roles in Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3120539. DOI:10.1155/2020/3120539
37. Gelmetti V, De Rosa P, Torosantucci L, et al. PINK1 and BECN1 relocate at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation. *Autophagy*. 2017;13(4):654-69. DOI:10.1080/15548627.2016.1277309
38. Wang Y, Zhang X, Wen Y, et al. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contacts: A Potential Therapy Target for Cardiovascular Remodeling-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:774989. DOI:10.3389/fcell.2021.774989
39. Wang S, Binder P, Fang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1293-304. DOI:10.1111/bph.13888

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU