

## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КЕЧИШИДА ИММУН ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИ ҲАМДА ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ АҲАМИЯТИ

Гадаев А.Г., Эрнazarов М.М., Курбонов А.К., Турақулов Р.И.

## ИММУННЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВАЖНОСТЬ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

Гадаев А.Г., Эрнazarов М.М., Курбонов А.К.

## IMMUNE INFLAMMATORY PROCESS DURING CHRONIC HEART FAILURE AND THE IMPORTANCE OF INTESTINAL MICROBIOSIS

Gadaev A.G., Ernazarov M.M., Kurbonov A.K.

Тошкент тиббиёт академияси

*Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) обладают целым рядом негативных эффектов, участвуют в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, влияют на течение, тяжесть клинических проявлений и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью. В статье проанализированы данные литературы, отражающие роль активации системы цитокинов в иммуновоспалительной концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α.

*Pro-inflammatory cytokines (interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-α) have a number of negative effects, participate in the development and progression of cardiovascular diseases, affect the course, severity of clinical manifestations and prognosis of patients with chronic heart failure. The article analyzes the literature data reflecting the role of cytokine system activation in the immune-inflammatory concept of the pathogenesis of chronic heart failure.*

**Key words:** chronic heart failure, inflammatory cytokines, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-α.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) мураккаб клиник синдром бўлиб, у барча юрак қон-томир касалликлари оқибатида организмда нейрогуморал тизимнинг (НГТ) сурункали фаоллашиши оқибатида юзага келади [1].

Расмий эпидемиологик маълумотларга кўра, иқтисодий ривожланган мамлакатларда СЮЕга чалинган беморлар умумий аҳолининг 1-2% ни ташкил этади. Бу кўрсаткичлар ёш ўзгаришига қараб кўпайиб, популяциядаги 70 ёшдан юқоридагиларда 20% гача етиб боради. Унинг сўнгги йилларда кўп учрашига сабаб, биринчидан аҳолининг ўртача умр кўришини узайиши ва кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошиши бўлса, иккинчидан каморбид ҳолатларни даволашда эришилаётган ютуқлар деб ҳисобланмоқда [27]. СЮЕ ривожланган ва ривожланиб келаётган Ўзбекистонда ҳам энг кўп тарқалган касалликлардан бири бўлиб қолмоқда.

Маълумки, НГТ фаоллашиши жараёнида миокарднинг шикастланиши ҳисобига чап қоринча систолик ва диастолик дисфункцияси юзага келиб, организмнинг гемодинамик эҳтиёжи ва юракнинг имкониятлари ўртасидаги мувозанат бузилади. Бироқ, сўнгги йилларда СЮЕ юзага келиши ва ривожланиб бориш механизмида муҳим деб тан олинган НГТ назарияси касаллик патогенези асосида ётувчи юрак қон-томир тизимининг ремоделланишини молекуляр – генетик тамойилларини тўлиқ тушунтириб бера олмаяпти [10,12].

Сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда этиологиясидан қатъий назар юзага келган СЮЕнинг

юқори функционал синфларида (ФС) симпатoadrenal, ренин – ангиотензин – альдостерон тизими (РААТ) билан бир қаторда қон зардобдаги яллиғланиш олди цитокинлари – интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 ва альфа - ўсма некроз омили (α-ЎНО), интерферон-γ (гамма), ядро транскрипцион омили ва бошқа кўплаб яллиғланиш омиллари миқдори юқори бўлиши исботланган [6,25]. Бироқ, СЮЕда яллиғланиш олди цитокинларининг гемодинамик ҳамда клиник таъсир механизми охиригача ўрганилмаган бўлиб, уларни таъсири қуйидагича деб фараз қилинади: манфий инотроп таъсир, юрак ремоделланиши, кардиомиоцитлар ва периферик мушаклардаги апоптоз жараёни ва артерияларни эндотелийга боғлиқ дилатациясининг бузилишига таъсири [4,8].

Ҳозирги кунда яллиғланиш жараёнлари бўлмаган ҳолларда СЮЕда иммун тизимининг фаоллашиши ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ортиши сабаби ноаниқлигича қолмоқда. Ушбу ҳолатда цитокинларнинг миқдори ортиши сабабини изоҳловчи бир неча тахминлар мавжуд [11].

Кўпчилик тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, миокард шикастланиши ва чап қоринчанин қон отиш фракциясини пасайиши ҳисобига юзага келган тўқима гипоксияси ва қондаги эркин радикаллар миқдорини ошиши цитокинлар ишлаб чиқарилишини кўпайишига олиб келади. Бу эса периферик қон томирларнинг эндотелийга боғлиқ релаксацияси механизларини бузилишига ва тўқималар гипоксиясини янада кучайишига сабаб бўлади [28,30,37].

Ушбу жараёнлар ўз навбатида қон зардоби ва тўқималараро суюқликдаги макрофаглар ҳамда моноцитларни носпецифик фаоллашувига туртки бўлиб, яллиғланиш олди цитокинлари ажралиб чиқишини янада кўпайтиради [21].

Бошқа бир гуруҳ тадқиқотчилар фикрига кўра, СЮЕда иммун тизимининг фаоллашишига кардиомиоцитларнинг ўзидан яллиғланиш олди цитокинлари ажралиб чиқиши сабаб бўлади. Шу билан бир қаторда улар СЮЕ да кардиомиоцитлар α-ЎНО ажратиб чиқаришини унинг миқдори миокард деворининг зўриқиши даражаси билан ўзвий боғлиқлигини аниқлашган [19].

Маълумки, ҳозирги кунда цитокинларнинг кўп сонли вакиллари тадқиқотларда ўрганилган бўлиб, улардан α-ЎНО, ИЛ-1, ИЛ-6 кабилари СЮЕнинг кучайиб боришида алоҳида аҳамият касб этиши тасдиқланган [6,25].

α-ЎНО- СЮЕ ривожланишида муҳим ўрин тутувчи цитокинлардан бири бўлиб, у илк бор 1975 йил Carswell ва ҳаммуаллифлар томонидан хавфли ўсмаси бор беморларда уни парчаловчи кичик молекуляр оқсил сифатида аниқланган. Физиологик ҳолатларда α-ЎНО иммун тизими бошқарувида муҳим ўрин туттади. Лекин айрим юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларда яллиғланиш жараёни кучайиши, микроциркулятор тизимда гиперкоагуляция, гемодинамик бузилишлар ва метаболик кахексияга сабаб бўлади. Ушбу цитокин кашф қилинганидан сўнг ўн йиллар ўтиб, уни юрак ва бошқа аъзолар касалликларида кахексия ривожланиш механизмида иштирок этиши аниқланган [3]. Экспериментал тадқиқотларда α-ЎНО ни кардиодепрессив таъсири лаборатор шароитда *in vivo* ва изоляцияланган юрак моделлари, папиляр мушаклар ва кардиомиоцитлар культурасида *in vitro* усулида юборилиб, кардиомиоцитлар қисқарувчанлигини пасайтириши аниқланган [11].

Levine ва ҳаммуаллифлари 1990 йилда СЮЕ мавжуд беморларда α-ЎНО ни касалликни оғирлик босқичларига боғлиқ равишда қон зардобиди соғлом одамларникига нисбатан бир неча баробар юқорилигини топган. Бошқа бир тадқиқотда СЮЕ мавжуд беморларда кахексия ҳолати РААТ фаоллиги ва α-ЎНО миқдорий кўрсаткичи юқорилиги билан хомаҳанглигини асослаб беришган. СЮЕда α-ЎНО кардиомиоцитлардаги махсус рецепторлар билан боғланиб, уларда апоптоз ҳолатини тезлаштириб, оксидланиш - стресс жараёни фаоллаштириди ва касалликни авж олиб боришига сабаб бўлади [3].

Бир қатор адабиётларда α-ЎНОни ўзоқ таъсир қилувчи самараси сифатида миокардда кардиомиоцитлар гипертрофияси, экстрацеллюляр матрикс коллагенларини парчалаши оқибатида қоринчалар дилатацияси ва бир қатор қайтмас ўзгаришларга олиб келиши қайд этилган [11,14].

ИЛ-1 СЮЕда миокард фибрози ривожланишида муҳим ўрин туттади [35]. Миокард инфарктдан сўнг ИЛ-1 яллиғланиш жараёни бошқариб, матрикс металлопротеиназа секрециясини ошириши ҳисобига юракни ремоделланиш жараёни тезлаштириди ва инфарктдан кейинги юрак етишмовчилигини юзага келтиради [18].

Ўтказилган бошқа тадқиқотларда ИЛ-1 миокардда кардиомиоцитларнинг тез ривожланувчи гипертрофияси ва апоптозини чақириш йўли билан миокард қисқарувчанлигини пасайтириши аниқланган [20].

СЮЕ кечишида ИЛ-6 муҳим ўрин тутиб, макрофаг, моноцит, Т - ва В – лимфоцитлар ҳамда бир қанча бошқа хужайраларда ишлаб чиқарилади. У жигарда ўткир фазали оқсиллар, ИЛ-1 ва α-ЎНО ажралишини рағбатлантиради. Қон зардобидидаги ИЛ-6 миқдори α-ЎНО каби СЮЕ босқичларига мос равишда ортиб бориб, касалликнинг нохуш оқибатларидан дарак беради [16,38]. У миокардга манфий инотроп таъсир қилади. Ўтказилган экспериментал тажрибаларда унинг кўп миқдорда ажралиши сичқонларда кардиомиоцитлар гипертрофияси ва апоптозини кучайтириши ҳисобига систолик юрак етишмовчилигини чақириши исботланган [26].

Маълумки, цитокинлар СЮЕнинг кечишига бошқа нейрогуморал омиллар билан бевосита боғлиқ ҳолда таъсир кўрсатади. Цитокинларнинг коллаген алмашинуви маркерлари билан биргаликда таъсири оқибатида СЮЕда чап қоринча гипертрофияси, юрак ремоделланиши, миоцитлар апоптози ва қоринчалар систолик ва диастолик дисфункцияси ривожланиб, касалликни авж олиб бориши ва нохуш оқибатлари юзага келишида муҳим аҳамият касб этади [13,15,36].

Ю.Н.Беленков ва ҳаммуаллифлар (2006) фикрича, СЮЕ синдромининг шаклланишида миокард экстрацеллюляр коллаген матриксининг парчаланиши, кардиомиоцитлар гипертрофияси ва қоринчалар дилатациясини юзага келишида цитокинлар муҳим ўрин туттади. Лекин миокарднинг цитокинларга боғлиқ равишда ремоделланиши ва юрак қисқариш фаолияти пасайишининг молекуляр механизмлари тўлиқ ўрганилмаган.

Экспертларнинг тахмин қилишича, СЮЕнинг ривожланиб боришида цитокинлар кардиомиоцитлар апоптозини бошқариш орқали миокард ва қон томирларда ремоделланиш жараёни кучайишини тезлаштиради. Бу эса миокард қисқариши ва унинг диастолик фаолиятини бузилишига сабаб бўлади [2,13,24]. Шу ўринда СЮЕ патогенезининг цитокинлар билан боғлиқ бўлган модели мавжуд НГТ назариясига қарама - қарши бўлмай, аксинча жараёни ривожланиш механизмини ўрганишни тўлдиради. Аммо уларнинг ўзаро таъсир механизми тўғрисидаги изланишлар СЮЕнинг чап қоринча қон отиш фракцияси паст фенотипида етарли даражада мавжуд бўлса ҳам, унинг оралиқ ва сақланган фенотипларида чуқур ўрганилмаган. Бу жараёнларни ўрганиш СЮЕнинг дифференциал даволаш самарадорлигини оширишда янги истиқболлар очади [33,34].

Сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда таъкидланишича, СЮЕда ичакдаги грам - манфий бактерияларнинг хужайра мембранасини таркибий қисми бўлган липополисахаридларни (эндотоксин) шишган ичак мембранасидан сўрилишини ортиши яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини ошириб, иммун тизимини фаоллаштиради [3].

S.D.Anker ва ҳаммуаллифлар томонидан СЮЕ билан хасталанган беморларда қондаги моноцитлар эндотоксинга нисбатан юқори сезувчанликка эга эканлигини аниқлаган. Бундан ташқари қон зардобидидаги эндотоксин миқдори қанча юқори бўлса, СЮЕнинг ФС ва ичаклардаги шиш ҳолати шунча

юқори бўлиши аниқланган. Сўнги йилларда ўтказилган экспериментал ва клиник тадқиқотларда келтирилишича, СЮЕда юзага келган гемодинамик бузилишлар ичакларда димланиш ва гипоперфузия, ингичка ҳамда йўғон ичакнинг фаолияти, морфологияси, девори ўтказувчанлиги ва ичак микробиоти ўзгаришига олиб келиши қайд этилган [22]. Айрим муаллифлар ўз илмий ишларида СЮЕ натижасида ичак микрофлораси ўзгариб, грам - манфий бактерияларнинг кўпайиши ҳисобига қон зардобиди эндотоксинлар миқдори ортишини эътироф этишган. Е.Н.Егорова ва ҳаммуаллифлар (2012) ўтказган тадқиқотда СЮЕда ичак микрофлораси сезиларли ўзгармасдан ичакларда димланиш ва гипоперфузия ҳисобига шиш кўпайиши оқибатида эндотоксинни қонга сўрилишини кучайиши асослаб берилган [6].

А.Sandek ва ҳаммуаллифлар (2014) фикрига кўра, СЮЕда ички аъзоларда, шу жумладан, ичакларда юзага келувчи димланиш натижасида перфузиянинг бузилиши микроциркулятор тизимдаги структур - функционал ўзгаришлар (веноз димланиш ортиши, артериолалар спазми), артериолалар ва венулалар ўртасида кислород алмашинуви ўзгариши, ичак сўрғичлари асоси ва чўққисидаги градиент ортиши, эпителиал дисфункция ва ишемиянинг кучайиши ичакнинг тўсиқ фаолиятини бузилишига олиб келади. Натижада, улардаги грам - манфий бактериялар томонидан ажратиладиган эндотоксинлар қон оқимига осонлик билан ўтиши юз беради [32].

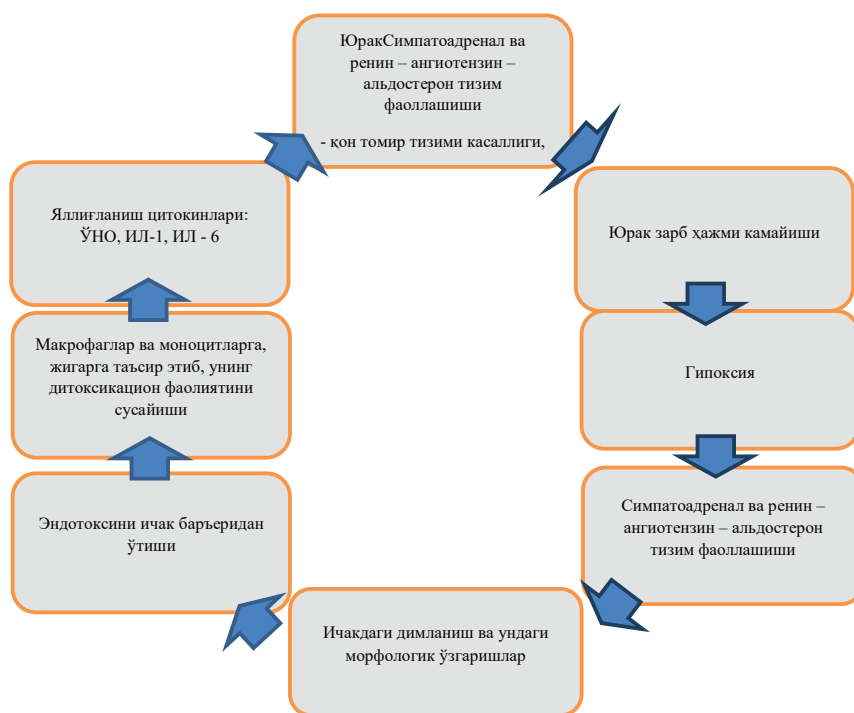
G.Rogler ва ҳаммуаллифлар (2014) фикрига кўра, аввалига фақат ичак шиллик қаватида маҳаллий яллиғланиш чақирувчи грам - манфий ичак бактерияларининг ҳаёт фаолияти маҳсули бўлган эндотоксинлар кейинчалик қонга сўрилиб, СЮЕда яллиғланиш олди цитокинларини ортишига сабаб бўлади. Ичак деворида макрофаглар ва ретикулоэндотелиал тизим ҳужайралари томонидан грам - манфий бактериялар ва уларнинг ҳаёт фаолияти маҳсули бўлган - эндотоксинлар фагацитоз қилинади. Фаоллашган

макрофаглар ва бактериялар эндотоксини маҳаллий лимфа тугунларига, сўнгра қон оқимига тушиб, иммун тизимини фаоллаштиради. Юрак етишмовчилиги ФС ортиб бориши билан ҳамоҳанг равишда димланиш жараёни кўпайиб боради ва бу ичак девори морфологик ўзгаришларини янада чуқурлаштиради. Юқорида қайд этилган жараёнлар ичакларнинг ҳимоя (барьер) ва мотор - эвакуатор фаолиятини бузилишига олиб келади [31]. Бунда бактериал эндотоксин ичак қон томирларидан портал вена орқали жигарга ўтиб, ундаги макрофагларни фаоллаштиради ва маҳаллий яллиғланиш ва цитокинемияга олиб келади, - деган тахминлар мавжуд бўлиб, келажакда бу жараён патогенетик механизмларини тўлақонли ўрганиш СЮЕда иммун тизими фаоллашишини чуқурроқ тушиниш имкониятини яратади [9].

Эндотоксин қон оқимига тушгач, макрофаглар ва моноцитлар юзасидаги CD 14 - рецепторлари билан боғланади ва α-ЎНО, ИЛ-1, ИЛ-6 ва бошқа яллиғланиш цитокинлари синтезини фаоллаштиради. Бундан ташқари СЮЕда эндотоксинлар кардиомиоцитларда жойлашган Toll симон рецепторлар билан боғланиб, уларнинг қисқарувчанлигини пасайтириб тизимли яллиғланиш жараёнини фаоллаштиради, пировард натижада организмдаги турли хил тўқималарни зарарлайди [31].

Юқоридагиларни ҳисобга олиб, СЮЕ патогенезини ичак микробиоти ва иммун тизими фаоллашишини чизма тарзда куйидагича тасаввур қилиш мумкин (1-чизма): юрак қон - томир тизими касаллиги юрак зарб ҳажми камайиши гипоксия симпатoadренал тизим фаоллашиши ичак деворидаги веноз димланиш ва бошқа морфологик ўзгаришлар грам - манфий бактерия эндотоксинини ичак тўсиғидан ўтиши эндотоксинни жигар ва тўқималараро суюқликдаги мактофаглар ва моноцитларга таъсир қилиб яллиғланиш олди цитокинлари синтезини кучайтириши жигар дитоксикацион фаолиятини сусайиши ҳамда СЮЕ кечиши оғирлашиши.

1 - чизма.



Аммо, мавжуд далилларга қарамасдан СЮЕда грам - манфий бактерияларни ичакларда ортиши ва эндотоксинни қон оқимига ўтиш механизми охиригача ўрганлмаган. Бундан ташқари СЮЕнинг бошланғич босқичларида, ҳали ичакларда веноз димланиш бўлмаган пайтда ҳам қонда яллиғланиш олди цитокинларини юқори бўлиши, касалликда иммун тизимини фаоллигини ошишини эндотоксин назарияси тўлақонли изоҳлаб бера олмайди. Шу сабабли ҳозирги кунда СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида иммун тизими фаоллашининг патогенетик механизмларини чуқурроқ ўрганиш, касалликни кечишида муҳим ўрин тутган яллиғланиш олди цитокинлари фаоллашиши, ичаклардаги микроб - тўқима мажмуасини бузилишига муқобил таъсир этиш, ушбу жараёнларни юрак ремоделланиши кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ва монанд даво усулларини тўғри танлаш бўйича илмий изланишларни давом эттирилиши долзарб ҳисобланади.

Замонавий тавсияларга кўра, СЮЕни даволашда қўлланилиши кўрсатиб ўтилган дори воситаларининг самараси кўплаб ўтказилган клиник тадқиқотларда ўрганилган бўлиб, ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФи) вакили бўлган эналаприлни юқори дозаларда буюрилганда РААТ таркибий қисмлари билан бир қаторда интерлейкин - 6 нинг биологик фаоллигини сезиларли даражада сусайишига олиб келганлиги ва бу чап қоринча девори қалинлигини камайиши билан боғлиқ, - деб эътироф этилган. Бироқ, ушбу дори воситаси бошқа иммун омилларга деярли таъсир кўрсатмаганлиги қайд этилган [23].

Илмий кузатувларда аниқланишича,  $\beta$ -адренергик рецепторларни рағбатлантирилиши цитокинларнинг ишлаб чиқарилишини кучайтириши,  $\beta$ -адреноблокаторлар, жумладан, метапролол таъсирида эса қондаги  $\alpha$ -ЎНО ва интерлейкин - 6 миқдорини камайиши кузатилган [29]. СЮЕнинг даволашда ангиотензин рецепторлари антогонистларини (АРА) қўлланилиши ва унинг самараси CHARM, Val-HeFT, SOLVD, ELITE II, HEAAL, VALIANT, ONTARGET каби қатор йирик клиник тадқиқотларда кўрсатилган. Бунда ушбу гуруҳдаги дори воситаларини ААФига алтернатив эмас, балки тенг самарали эканлиги аниқланган [17].

Tsutamoto ва ҳаммуаллифлар (2000) ўтказган тадқиқотда СЮЕ мавжуд беморларни даволашда АРА вакили бўлган кандесартанни қўлланилиши қон зардобдаги  $\alpha$ -ЎНО ва ИЛ-6 миқдорини аҳамиятли даражада пасайтирганлиги аниқланган. Кандесартаннинг бундай фармакологик таъсири нафақат ангиотензин (АТ)1 - рецепторларини қамал қилиши билан, балки кардиомиоцитлардаги цитокинлар экспрессиясига маъсул бўлган АТ 2 - рецепторларни рағбатлантириши ҳисобига юзага келган бўлиши мумкин. Шунингдек, АРАлар билан бир қаторда минералокортикоид рецепторлари антогонистини (МКРА) биргалиқда қўлланилиши нейрогуморал омиллар, жумладан, цитокинлар фаоллигини самарали пасайтиришда ижобий таъсир қилиши, гемодинамик кўрсаткичларни яхшиланиши ва чап қоринча қон отиш фракциясини ошиши аниқланган [5,7].

Юқоридагилардан хулоса қилсак, СЮЕни авж олиб бориши ва нохуш оқибатлари юзага келишида нейрогуморал омиллар билан бир қаторда иммун тизими фаоллашиши муҳим ўрин тутди. Шу сабабли СЮЕни турли гемодинамик фенотипларида ичаклардаги микроб - тўқима мажмуасини бузилиши ва яллиғланиш олди цитокинларини иммун яллиғланиш тизимига таъсирини баҳолаш, уларни юрак ва жигар ремоделланиши кўрсаткичлари билан боғлиқлигини ўрганиш, касаллик кечишида нишон аъзоларидаги патологик жараёнларни эрта аниқланиши касалликни нохуш асоратлари ривожланишини профилактикасини таъминлаб, унинг турли гемодинамик фенотипларига муқобил даво муолажаларини буюрилишида алоҳида аҳамият касб этади.

#### Фойдаланилган адабиётлар.

1. Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. - 2010. - Том 9, №7. - С. 96-104.
2. Агеев Ф.Т.Хроническая сердечная недостаточность. - Москва, "ГЭОТАР - Медиа", - 2010. - С. 336.
3. Бельюк С.Н., Снежицкий В.А. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению. Журнал Гр. ГМУ. - 2010. - № 4. -С.32 - 35.
4. Березикова Е. Н., Пустоветова М. Г., Шилов С. Н., Ефремов А. В.,Сафронов И. Д., Самсонова Е. Н., Тепляков А. Т., Торим Ю. Ю.Цитокин -овый профиль при хронической сердечной недостаточности. Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2012. - №3. - С. 57 - 60.
5. Гиляревский, С.Р. Аффинность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента к тканевой ренин-ангиотензиновой системе при лечении больных ишемической болезнью сердца: схоластические споры или актуальная клиническая проблема? / С.Р. Гиляревский // Сердце. - 2010. - № 4. - С. 216-219.
6. Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н.,Мазур Е. С.Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. - 2012. -№3. - С.25 - 7.
7. Кузьмин О.Б. Клиническая эффективность ингибиторов ренин - ангиотензин -альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью с нарушенной функцией почек / О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, М.О. Пугаева // Журнал сердечная недостаточность. - 2013. - № 4. - Р. 228 - 233
8. Осипова О. А., Суязова С. Б., Власенко М. А., Годлевская О. М.Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности // Рос. мед. биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. - 2013. - №2. - С.130 - 135.
9. Саликова С. П., Власов А. А., Гриневиц В. Б. Иммунное воспаление при хронической сердечной недостаточности // Известия Российский военно - медицинский академии. -2016. - №3.- С.13 - 19.
10. Borlaug B. A., Paulus W. J.Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // Eur. Heart J. - 2011. - Vol.32. - №6. - P. 670 - 9.
11. Bozkurt B., Mann D. L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure // Heart Fail. Rev. -2010. -Vol.15. - P. 331- 41.
12. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture //Lancet. - 2015. - Vol.385. - № 9970. - P812 - 24.
13. Burkly L.C., Michaelson J.S., Zheng T.S. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses // Immunol. Rev. - 2011. - T. 244, - №1. - P. 99 - 114;
14. Deardorff R., Spinale F. G. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure //Biomark. Med. - 2009. - Vol.3, - №5. - P.513 - 23.

15. Del Ry S, Morales M.A., Scali M.C. et al. Effect of concomitant oral chronic dipyridamole therapy on inflammatory cytokines in heart failure patients // Clin Lab. – 2013. – Vol. 59 (7-8). – P. 843-849;
16. Demissei B. G., Valente M. A., Cleland J. G. et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, - №3. – P. 269 - 80.
17. Dominiak M. Commentary to the article: ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547-59 / M. Dominiak // Kardiolog. Pol. – 2008. -Vol. 66, №6. – P. 705 -706.
18. Fang L., Moore X. L., Dart A. M., Wang L. M. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction // J. Geriatr. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, - №3. – P. 305 -12.
19. Feng Y., Chen H., Cai J., Zou L., Yan D., Xu G., Li D., Chao W. Cardiac RNA induces inflammatory responses in cardiomyocytes and immune cells via Toll-like receptor 7 signaling // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290, - № 44. – P. 26688 - 98.
20. Frangiannis N.G. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts // Discoveries (Craiova). – 2015. - Vol.3, - №1. - e41.
21. Glezeva N., Gilmer J. F., Watson C. J., Ledwidge M. A. Central Role for Monocyte-Platelet Interactions in Heart Failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 21, - №3. – P. 245 - 61.
22. Grinevich V. B., Salikova S. P., Zatulivetrov A. S., Halyutin D. A. Microbial-tissue complex of the intestine and endotoxemia in experimental heart failure // In: Mater. Russian national Congress of cardiologists "Innovation and progress in cardiology". Kazan – 2014. - №1. – P. 146.
23. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. - 2009. - Vol. 34. - P. 2061-2067.
24. Hitora H., Chen J., Betz U. A. Loss of a gr 130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress // Cell. – 2009. – Vol. 97. – P. 189 – 198.
25. Kuznetsova T., Haddad F., Knez J., Rosenberg-Hasson Y., Sung J., Cauwenberghs N., Thijs L., Karakikes I., Maecker H., Mahaffey K. W., Wu J. C., Staessen J. A. Cytokines profile in hypertensive patients with left ventricular remodeling and dysfunction // J. Am. Soc. Hypertens. – 2015. – Vol. 9. - №12. – P. 975 - 84.
26. Lovett D. H., Mahimkar R., Raff ai R. L., Cape L., Zhu B. Q., Jin Z. Q., Baker A. J., Karliner J. S. N-terminal truncated intracellular matrix metalloproteinase-2 induces cardiomyocyte hypertrophy, inflammation and systolic heart failure // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, - №7. - e68154.
27. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur J Heart Fail. - 2012. - Vol. 14. №8. - P. 803 - 69.
28. Moro-García MA, Echeverría A, Galán-Artímez MC, Suárez-García FM, Solano-Jaurrieta JJ, Avanzas-Fernández P, Díaz-Molina B, Lambert JL, López-Larrea C, Morís de la Tassa C, Alonso - Arias R. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease // Int J Cardiol. – 2014. - Vol. 174. - №3. – P. 590 - 9.
29. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // Circulation. – 2010. – Vol. 101. – P. 2103-2109.
30. Rajendiran K. S. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure // Br J Biomed Sci. – 2014. – Vol. 71. - №1. – P. 29 - 32.
31. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (7). – P. 426 - 30.
32. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W. et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64 (11). – P. 1092 -102.
33. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J. et al. Targeting myocardial remodeling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. - 2014. – T. 16(5). – P. 494 - 508.
34. Toprak G., Yuksel H., Demirpence O. et al. Fibrosis in heart failure subtypes // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. -2013. – Vol. 17(17). – P. 2302 - 2309.
35. Van Tassel B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease // Curr. Heart. Fail. Rep. – 2015. – Vol. 12, - №1. – P. 33 - 41.
36. Wrigley B.J., Lip G.Y., Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13 (11). – P. 1161-1171.
37. Wu C. K. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase // Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 39, № 5. - P. 984-992.
38. Zhang L., Gan Z. K., Han L. N. et al. Protective effect of heme oxygenase-1 on Wistar rats with heart failure through the inhibition of inflammation and amelioration of intestinal microcirculation // J. Geriatr. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, - №4. – P. 353 - 65

### СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КЕЧИШИДА ИММУН ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИ ҲАМДА ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ АҲАМИЯТИ

Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Турақулов Р.И.

*Яллиғланиш олди цитокинлари (интерлейкин-1, интерлейкин-6, альфа ўсма некроз омил) юрак қон – томир тизими касалликларини ривожланишида ҳамда сурункали юрак этишмовчилигини клиник кечишида ва касалликнинг оқибатида салбий таъсир кўрсатади. Мақолада сурункали юрак этишмовчилигининг патогенезида цитокинларнинг фаоллашувининг ўрни тўғрисида маълумотлар келтирилган.*

**Калит сўзлар:** сурункали юрак этишмовчилиги, яллиғланиш олди цитокинлари, интерлейкин-1, интерлейкин-6, альфа - ўсма некроз омил.