

О.В. Синяченко¹
 А.В. Бреславец²
 Е.Д. Егудина³
 И.Ю. Головач²
 М.В. Ермолаева¹

¹Донецкий национальный
 медицинский университет,
 Лиман

²Научно-практический
 центр профилактической
 и клинической медицины
 ГУД, Киев

³Днепропетровская
 государственная
 медицинская академия,
 Днепр

Ключевые слова: системная
 красная волчанка, модель,
 крысы, кардиопатия, маркеры,
 патогенез.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КАРДИОПАТИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Актуальность. Патология сердца при системной красной волчанке (СКВ) относится к наиболее частым проявлениям заболевания и во многом определяет его прогноз, а патогенетические построения поражений миокарда, эндокарда и коронарных сосудов остаются недостаточно изученными. Оценка отдельных аспектов патогенеза волчаночной кардиопатии проводится на естественных моделях у некоторых линейных мышей. **Цель работы:** изучить в крови экспериментальных животных (крыс) с моделью СКВ маркеры кардиопатии и оценить их патогенетическую значимость в поражении кардиомиоцитов, миокарда, эндокарда, клапанов и сосудов сердца. **Материал и методы.** Моделирование СКВ выполнено у 53 белых беспородных крыс (34 самки и 19 самцов) с использованием введений полного адьюванта Фрейнда, селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислоты крупного рогатого скота, циклофосамида, азида и дезоксирибонуклеината натрия, вскармливанием животных с добавлением в пищу сульфата кадмия, оксибутирата лития и молибдата аммония. Иммуноферментным методом в крови интактных (контроль) и экспериментальных крыс исследовали уровни эндотелина-1, тромбксана А₂, простаглицлина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, гомоцистеина, апелина, предсердного и мозгового натрийуретического пептида (BNP), терминального предшественника последнего (NT-BNP). **Результаты.** У животных с моделью СКВ наблюдаются изменения в крови маркеров экспериментальной волчаночной кардиопатии, отражающие состояние эндотелиальной функции сосудов, провоспалительной цитокиновой сети и натрийуретических пептидов, которые проявляются достоверным повышением на 10% концентрации эндотелина-1, соответственно на 54% содержания интерлейкина-6 и соотношения этого цитокина с фактором некроза опухоли-альфа, на 73% уровня BNP, что установлено у 36; 66; 62 и 13% обследованных крыс. **Выводы.** Изученные маркеры кардиопатии определяют поражение коронарных сосудов, а показатели адипоцитокина апелина и натрийуретических гормонов типа А и В участвуют в развитии изменений кардиомиоцитов (гипертрофия, дистрофия, некроз) и стромы миокарда (отек, клеточная инфльтрация, склероз), причем тяжесть повреждения структур сердца зависит от значений BNP и NT-BNP.

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердца при системной красной волчанке (СКВ) относится к наиболее частым проявлениям заболевания и во многом определяет его прогноз (Falasinnu T. et al., 2017; Hasham M.G. et al., 2017; Jafri K. et al., 2017). В большинстве случаев СКВ выявляют изменения систоло-диастолической функции левого желудочка (Wisłowska M. et al., 2009; Lee S.W. et al., 2012), а у некоторых пациентов также дисфункцию правого желудочка и предсердия

(Ge X.Y. et al., 2016; Goswami R.P. et al., 2017). Хорошо известны наблюдения внезапной смерти больных СКВ вследствие острой сердечной недостаточности (Yiu K.H., Tse H.F., 2017). Отметим, что СКВ относится к факторам риска раннего развития коморбидного коронарокардиосклероза (Dhakal B.P. et al., 2017; Watad A. et al., 2017a; b).

По данным электрокардиографии, электрофизиологического исследования, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии при-

знаки поражения сердца при СКВ в виде миокардита, коронарита, инфаркта миокарда, нарушений кардиального ритма (процессов возбудимости и электрической проводимости) весьма неспецифичны, зачастую труднодиагностируемые, а различные звенья их патогенеза требуют уточнения (Mavrogeni S. et al., 2017; Myung G. et al., 2017; Thomas G. et al., 2017). Особую значимость приобретает волчаночный эндокардит Либмана — Сакса (чаще на фоне антифосфолипидного синдрома) (Samura T. et al., 2017; Unic D. et al., 2017) с формированием клапанных пороков сердца (Watad A. et al., 2017a; b).

В настоящее время поражение сердца при СКВ изучают на мышах линий NZM (NZB/W, NZB/BXSB), JunB-Дер, MRL (MRL/lpr, MRL/MpJ), BALB/c, C3H/HeJ и других, которые являются естественными моделями заболевания. Цель данной работы — изучение в крови экспериментальных животных (крыс) с разработанной нами моделью СКВ маркеров кардиопатии и оценка их патогенетической значимости в поражении кардиомиоцитов, миокарда, эндокарда, клапанов и сосудов сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование СКВ выполнено на 60 белых беспородных крысах со средней массой 220 г. К окончанию эксперимента остались живыми 53 особи (34 самки и 19 самцов), которые и вошли в объект исследования. 20 интактных крыс (12 самок и 8 самцов) составили контрольную группу. Методика создания модели СКВ состояла в следующем. Под эфирным ингаляционным наркозом в корень хвоста вводили полный адьювант Фрейнда (ПАФ) и раствор селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) крупного рогатого скота (по 5 мг/кг массы животного) а также в течение 3 дней внутривентриально вводили азид натрия (по 2 мг/кг). Через 2 нед от начала эксперимента внутримышечно дополнительно вводили циклофосфамид (100 мг/кг), а в корень хвоста — ПАФ и ДНК (по 2,5 мг/кг). Со следующих суток на протяжении 1 нед животные ежедневно получали внутримышечные введения дезоксирибонуклеината натрия (20 мг/кг), после чего им повторяли введение циклофосфамида (100 мг/кг), ПАФ (1,5 мг/кг) и ДНК (1,5 мг/кг). Потом еще в течение 7 дней ежедневно вводили дезоксирибонуклеинат натрия (20 мг/кг). Через 2 мес от начала исследования на фоне внутривентриального нембуталового наркоза (50 мг/кг) животных выводили из эксперимента. Исследование одобрено комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета в соответствии с решением I Национального комитета по биоэтике (Киев, 2000) и с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных при их использовании для экспериментальных биомедицинских научных целей.

Гистологические препараты тканей сердца окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, ализциановым синим (рН 2,6) и ставилась PAS-реакция. Иммуноферментным анализом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с ис-

пользованием наборов «Biomedica-Diagnostics» (Канада), «R&D-Systems» (США) и «Roche-Diagnostics» (Швейцария) определяли в сыворотке крови показатели эндотелина (ЕТ)-1, тромбоксана А₂ (ТхА₂), простаглицина (Pgl₂), соотношения ТхА₂/Pgl₂, интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)-альфа, соотношения IL-6/TNF-альфа, гомоцистеина (HCys), апелина (Ap), предсердного и мозгового натрийуретического гормонов (соответственно ANP и BNP), предшественника (N-terminal fragment) BNP (NT-BNP).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного непараметрического корреляционного одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-StatSoft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона и непараметрической Кендалла, критерии дисперсии Брауна — Форсайта и Уилкоксона — Рао (WR), Стьюдента и достоверность статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 92,5% животных с моделью СКВ выявлен периваскулярный склероз, у 86,8% — склероз стромы миокарда, у 79,3% — некроз кардиомиоцитов, у 75,5% — отек стромы, у 69,8% — ее лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, у 67,9% — спазм коронарных сосудов, у 62,3% — склероз клапанов, у 58,5% — пролиферация сосудистого эндотелия, по 54,7% — соответственно гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, соответственно у 43,4% — склероз/гиалиноз сосудов и склероз эндокарда, у 39,6% — венозное полнокровие, у 35,9% — соответственно периваскулярная инфильтрация и клеточная инфильтрация клапанов, у 32,1% — инфильтрация стромы тучными клетками, у 26,4% — коллагенолиз клапанов, у 18,9% — клеточная инфильтрация эндокарда, у 13,2% — пролиферация эндотелия клапанов, у 9,4% — некроз эндокарда. Примеры вариантов морфологических изменений отдельных структур сердца при волчаночной экспериментальной кардиопатии по данным гистологических препаратов представлены на рис. 1–4.

Показатели маркеров кардиопатии в сыворотке крови крыс с моделью СКВ были следующими (M±SD±SE): ЕТ-1 — 6,9±0,93±0,13 пг/мл, ТхА₂ — 20,9±6,74±0,93 нг/мл, Pgl₂ — 36,4±7,62±1,05 нг/мл, ТхА₂/Pgl₂ — 60,7±23,91±3,28%, IL-6 — 2,0±0,69±0,10 пг/мл, TNF-альфа — 5,6±1,04±0,14 пг/мл, IL-6/TNF-альфа — 38,1±13,93±1,91%, HCys — 15,5±3,75±0,52 мкмоль/л, Ap — 225,5±26,63±3,66 пг/мл, ANP — 6,1±1,99±0,27 пг/мл, BNP — 13,7±11,87±1,63 пг/мл, NT-BNP — 4,6±2,83±0,39 пмоль/л. По сравнению с интактными животными контрольной группы при экспериментальной СКВ констатировано достоверное повышение на 10% уровня ЕТ-1, соответственно на 54% — IL-6 и IL-6/TNF-альфа, на 73% — BNP (рис. 5). Изменения этих показателей (>M+SD

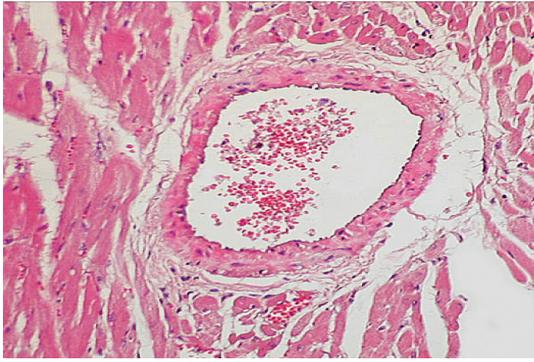


Рис. 1. Миокард крысы с моделью СКВ. В стенке сосудов и периваскулярно PAS-положительная реакция, очаги склероза в сосочковой мышце и между кардиомиоцитами на фоне их вакуольной дистрофии. PAS-реакция, ув. 200

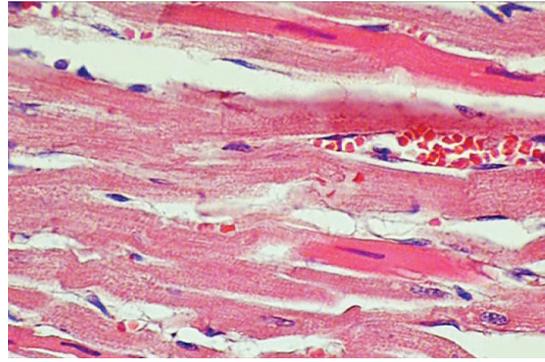


Рис. 2. Миокард крысы с моделью СКВ. Венозное полнокровие, зернистая и вакуольная дистрофия кардиомиоцитов, периваскулярный склероз, лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация эндотелия мелких сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

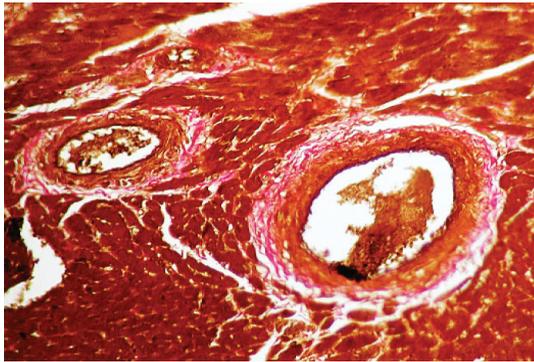


Рис. 3. Миокард крысы с моделью СКВ. Периваскулярный и субэндокардиальный очаговый склероз у основания клапана. Окраска по ван Гизону, ув. 200

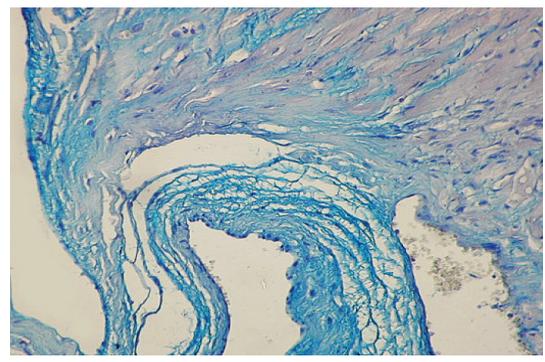


Рис. 4. Сердце крысы с моделью СКВ. Альцианофилия клапана, пристеночного эндокарда и периваскулярная. Окраска альциановым синим (рН 2,6), ув. 200

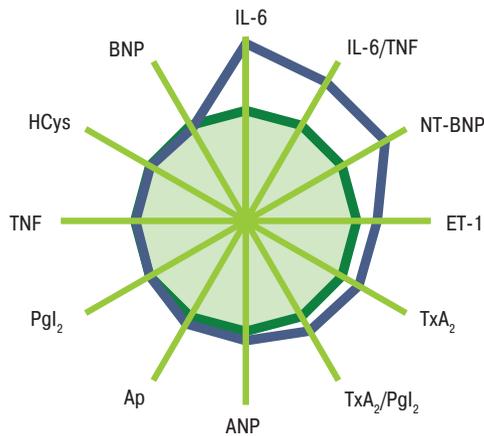


Рис. 5. Различия показателей у экспериментальных и интактных животных, которые приняты за 100%

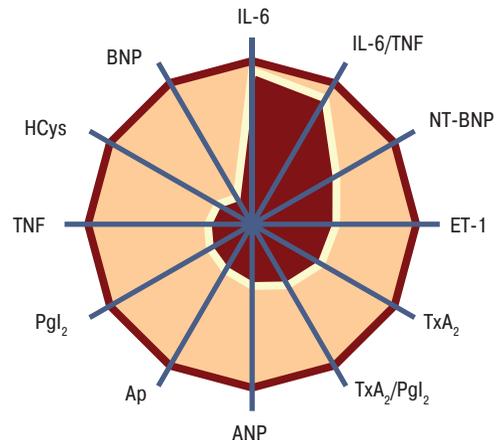


Рис. 6. Частота отклонений показателей у экспериментальных животных по сравнению с интактными (<M±SD>)

интактных крыс) соответственно выявлены у 35,9; 66,0; 62,3 и 13,2% обследованных животных с моделью заболевания (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существуют обратные корреляционные связи Пирсона показателя ET-1 с Pgl₂, а NT-BNP — с Ap, тогда как прямые достоверные соотношения имеют значения TxA₂ с IL-6/TNF-альфа, а NT-BNP — с ANP и IL-6. При этом именно IL-6 характеризуется наибольшими отклонениями от нормы среди всех изу-

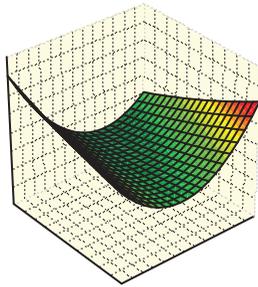
ченных показателей и наибольшей частотой таких изменений по сравнению с интактными крысами. IL-6, обладающий и провоспалительными, и иммунорегуляторными свойствами, имеет особую значимость в патогенезе люпус-эндомиокардита (Birner P. et al., 2016). К семейству IL-6 принадлежит кардиотрофный фактор роста кардиотрофин (СТ)-1 с ярко выраженными промитотическим и пролиферативными качествами, способный индуцировать гипертрофию кардиомиоцитов. В этой связи IL-6 через СТ-1 становится маркером риска возникновения и выражен-

$$321,1602-94,9714 \cdot x+2,8845 \cdot y+7,9142 \cdot x^2-x-0,5147 \cdot x \cdot y+0,0083 \cdot y^2$$

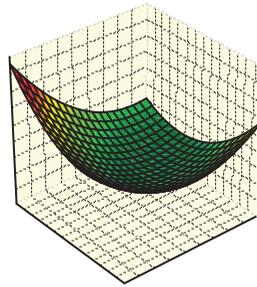
$$135,3192-22,8359 \cdot x-0,8923 \cdot y+1,721 \cdot x^2-x-0,217 \cdot x \cdot y+0,0512 \cdot y^2$$

$$-8,6843+2,9722 \cdot x+0,6338 \cdot y-0,1911 \cdot x^2-x-0,0553 \cdot x \cdot y-0,0022 \cdot y^2$$

$$-3,9147+2,0005 \cdot x-0,023 \cdot y-0,1044 \cdot x^2+x+0,0071 \cdot x \cdot y+0,0008 \cdot y^2$$

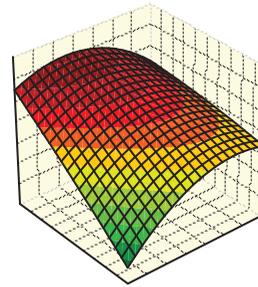


Інтактні

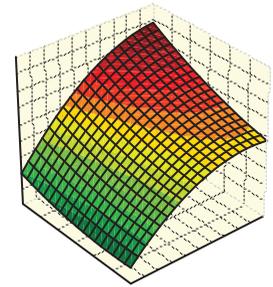


Експериментальні

Рис. 7. Гістограми інтегральних показателів ЕФС (ET-1 + TxA₂ + Pgl₂) у живих тварин



Інтактні



Експериментальні

Рис. 8. Гістограми інтегральних показателів пептидів (ANP + BNP + NT + BNP) в крові живих тварин

ности повышенного кардиоваскулярного ремоделювання. IL-6 опосередується сигнальною системою, характер експресії котрої визначає напрямлення «переключення» метаболічних процесів, що при експериментальній волчаночній кардіопатії може призводити до того, що одні і ті жє внемклеточні стимули в різних умовах сприяють реалізації потенціально різнонаправлених біологічних ефектів в тканинах серця (кардіотоксичних і кардіопротекторних).

Гістограми інтегральних показателів ендотеліальної функції судів (ЕФС) і рівня пептидів в крові (соответственно ET-1 + TxA₂ + Pgl₂ і ANP + BNP + NT + BNP) знашли своє відображення на рис. 7 і 8. Як свідчить багатофакторний аналіз Уїллоксона — Рао (рис. 9), на інтегральні лабораторні показателі маркерів кардіопатії впливають ступінь змін кардіомиоцитів (гіпертрофія, дистрофія, некроз), пошкодження стромы міокарда (отек, лімфомакрофагальна інфільтрація, інфільтрація тучними клітками, склероз), судів (проліферація

ендотелія, периваскулярна інфільтрація, склероз/гіаліноз), пошкодження ендокарда (некроз, склероз, клітковна інфільтрація).

Одночасне стан ЕФС і склад натрій-уретических пептидів в крові експериментальних крив зависать від вираженості гіпертрофії і некроза кардіомиоцитів, отека стромы міокарда, її лімфомакрофагальної інфільтрації, периваскулярної інфільтрації, склероза ендокарда. В цій звязі необхідно представити деякі коментарі. ЕФС відноситься до найбільш важливих факторів в розвитку волчаночної кардіопатії (Thacker S.G. et al., 2012; Mak A. et al., 2017), що в першу чергу стосується гіперпродукції ET-1 (Guo L. et al., 2015). ANP синтезується в формі прогормона кардіомиоцитів передсердь (частково і шлуночків), секретується в відповідь на їх розтягнення, є маркером ранньої дисфункції лівого шлуночка. Біологічно активний BNP синтезується в кардіомиоцитах і фібробластах серця як прогормон і відокремлений від предшественника BNP, неактивного N-термінального участка пептида (NT-BNP),

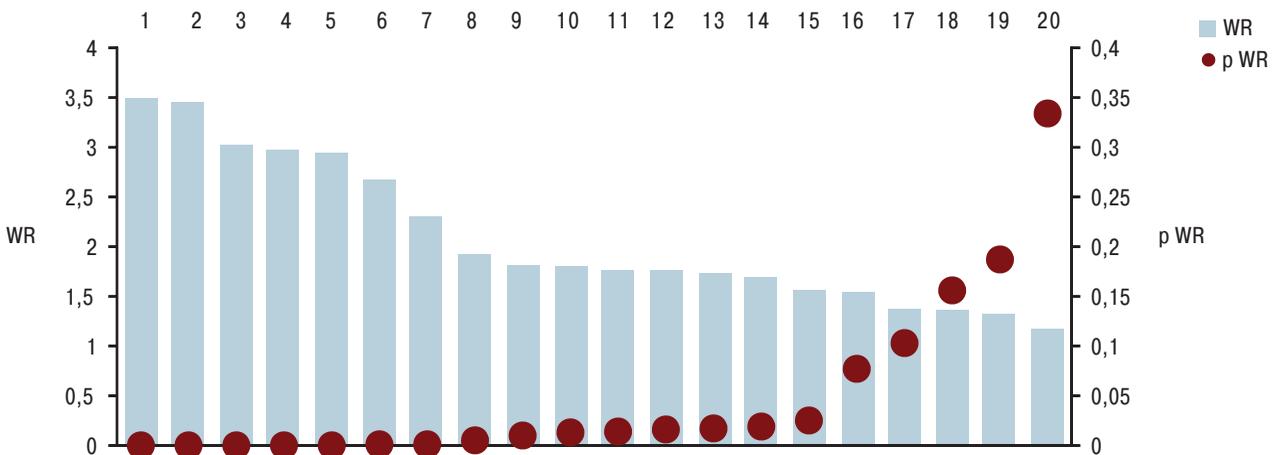


Рис. 9. Ступінь впливу окремих морфологічних ознак ураження серця при експериментальній СКВ на інтегральні лабораторні показателі маркерів кардіопатії. 1 – периваскулярна інфільтрація; 2 – некроз кардіомиоцитів; 3 – некроз ендокарда; 4 – гіпертрофія кардіомиоцитів; 5 – дистрофія кардіомиоцитів; 6 – проліферація клапанного ендотелія; 7 – склероз ендокарда; 8 – інфільтрація стромы тучними клітками; 9 – склероз/гіаліноз судів; 10 – склероз стромы міокарда; 11 – клітковна інфільтрація ендокарда; 12 – склероз клапанів серця; 13 – лімфомакрофагальна інфільтрація стромы; 14 – отек стромы міокарда; 15 – проліферація судинистого ендотелія; 16 – спазм судів серця; 17 – венозне повнокров'є; 18 – колагеноліз клапанів; 19 – периваскулярний склероз; 20 – клітковна інфільтрація клапанів

ведущим стимулом синтеза которого желудочками является повышение растяжимости миокарда и давления в камерах сердца, а кумулятивный уровень NT-BNP в крови прямо коррелирует со степенью сердечной недостаточности. Неблагоприятное действие натрийуретических пептидов А- и В-типа (предсердного и мозгового) продемонстрировано на линейных мышцах NZB/W, являющихся естественной моделью СКВ (Tzang B.S. et al., 2011).

По данным дисперсионного анализа Брауна — Форсайта, на уровни простаглицлинемии, соотношений TxA_2/Pgl_2 и IL-6/TNF-альфа, концентраций ANP, BNP и NT-BNP оказывает влияние степень тяжести поражения сосудов сердца. Кроме того, показатели натрийуретических гормонов связаны с выраженностью морфологических изменений кардиомиоцитов и стромы. Патогенетические построения волчаночной кардиопатии тесно связаны с показателями ET-1, HСys и BNP. При этом установлено влияние NT-BNP на уровень повреждений стромы и сосудов, а HСys — только на сосудистую патологию.

Выраженные изменения сосудов сердца (средний показатель повреждений более 2 у.е.) по сравнению с остальными животными сопровождаются достоверным повышением ET-1 на 14%, ANP — на 43%, NT-BNP — на 68% при снижении Pgl_2 на 14% и Ар — на 11%. Как видно из рис. 10, 11, выраженность повреждений кардиомиоцитов, стромы и сосудов имеет обратные корреляционные связи Пирсона с уровнем в крови Ар, а прямые соотношения — с параметрами ANP и NT-BNP. Кроме того, тяжесть интегральных изменений структур сердца позитивно коррелирует с содержанием тромбоксанемии и сывороточного натрийуретического гормона типа В, кардиомиоцитов — с показателями ET-1, TxA_2 и BNP, стромы — со значениями простаглицлинемии, а сосудов — с концентрацией ET-1.

С учетом параллельно выполненного дисперсионного и корреляционного анализа можно говорить о наиболее важной роли NT-BNP в патогенезе повреждений стромы миокарда и сосудов сердца

при экспериментальной волчаночной кардиопатии. Следует подчеркнуть, что высокое содержание в крови больных СКВ NT-BNP является предиктором легочной гипертензии вследствие поражения правых отделов сердца (Pérez-Peñate G.M. et al., 2016; Ghofraniha L. et al., 2017), а также диастолической дисфункции левого желудочка (Sugiura A. et al., 2016). У больных СКВ с поражением сердца существуют прямые корреляционные связи показателя NT-BNP с концентрацией С-реактивного протеина, активацией кардиотоксичных матриксных металлопротеиназ и профибринолизина (Saxena A. et al., 2015).

Нами отобраны те показатели, с которыми морфологические признаки экспериментальной волчаночной кардиопатии имели одновременно связи Брауна — Форсайта и Кендалла. Оказалось, что степень гипертрофии кардиомиоцитов прямо зависит от концентраций в сыворотке крови ET-1 и ANP, дистрофии кардиомиоцитов и периваскулярной инфильтрации — от содержания BNP, периваскулярного склероза — от уровней HСys и Ар, склероза/гиалиноза сосудов — от NT-BNP.

Необходимо отметить, что нами выявлены обратные корреляционные связи тяжести поражения структур сердца с уровнем в крови адипоцитокина Ар. По данным литературы, в зависимости от характера клинического течения СКВ может разнонаправленно изменяться содержание Ар в сыворотке крови (Scotece M. et al., 2011). Жировая ткань является своеобразным эндокринным органом, синтезирующим в кровотоке биологически активные соединения пептидной природы, а система адипоцитокінов рассматривается как инициальный механизм, вносящий основной вклад в манифестацию кардиальных событий. Эндогенный лиганд Ар секретируется адипоцитами, свойства которого подобны рецептору ангиотензина. В экспериментальных условиях на крысах продемонстрирован позитивный инотропный и вазодилатирующий эффекты Ар, который реализуется через зависимые от оксида азота механизмы (Tatemoto K. et al., 2011; Berry M.F. et al., 2014). Адипоцитарная дисфункция считается

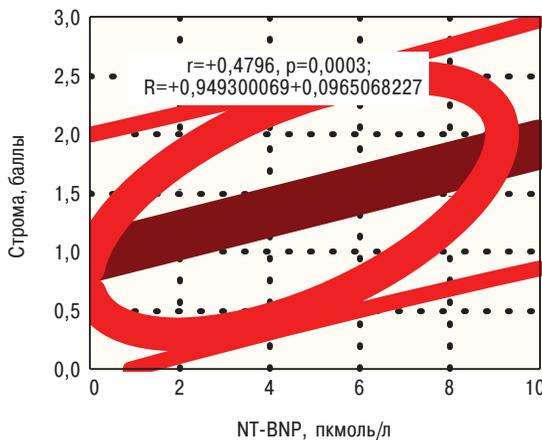


Рис. 10. Корреляционно-регрессионные связи тяжести поражения стромы миокарда с уровнем в крови NT-BNP у животных с экспериментальной СКВ

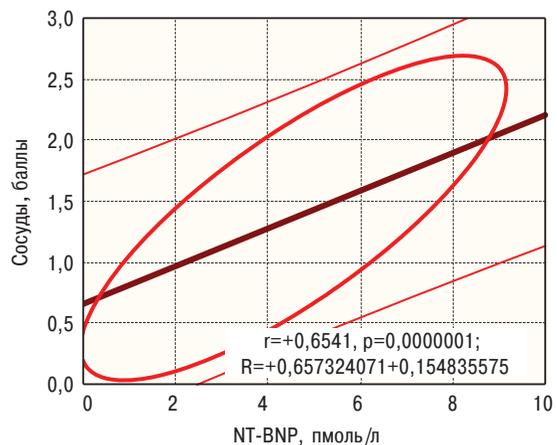


Рис. 11. Корреляционно-регрессионные связи тяжести поражения сосудов сердца с уровнем в крови NT-BNP у животных с экспериментальной СКВ

при волчаночній кардіопатії компонентом порушений ЕФС (Thacker S.G. et al., 2012).

Изученные маркеры кардиопатии по-разному связаны с процессами склерозирования структур сердца. Так, Ар, ANP и NT-BNP объединяет общность корреляционных связей Кендалла со степенью склероза сосудов и эндокарда, а Pgl₂ — сосудов и стромы миокарда. При этом особенностью IL-6 и BNP являются обратные корреляции с выраженностью интерстициальных изменений миокарда, TNF-альфа, Hcy и NT-BNP — прямые с васкуло-склерозом, а ET-1 и TxA₂ — с выраженностью вальвуло-склероза.

ВИВОДИ

Експериментальна СКВ супроводжується розвитком кардіопатії у всіх тварин з гіпертрофією, дистрофією і некрозом кардіомиоцитів, морфологічними ознаками склероза коронарних судів, стромы миокарда, ендокарда і клапанов серця, проліферацією судинистого ендотелія, котра має дисперсійні і прямі кореляційні зв'язки зі ступенем лімфомакрофагальної інфільтрації інтерстиція, периваскулярної і клапанної гістіоцитарної клітинної інфільтрації. У крыс з моделлю СКВ відзначають змінення в крові маркерів волчаночної кардіопатії, що відображають стан ЕФС, провоспалительної цитокінової мережі і натрійуретических пептидів, котрі проявляються достовірним підвищенням на 10% концентрації ET-1, відповідно на 54% вмісту IL-6 і співвідношення цього цитокіну з TNF-альфа, на 73% рівня BNP, що встановлено у 36; 66; 62 і 13% досліджуваних крыс, визначає ураження коронарних судів, а показники адіпоцитокіну апеліна і натрійуретических гормонів типу А і В беруть участь у розвитку пошкоджень кардіомиоцитів (гіпертрофія, дистрофія, некроз) і стромы миокарда, причому тяжкість ураження структур серця залежить від значень BNP і NT-BNP. Представлена модель може бути корисною для розробки нових підходів до патогенетическої терапії волчаночної кардіопатії і СКВ в цілому.

СПИСОК ІСПОЛЬЗОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Berry M.F., Pirolli T.J., Jayasankar V.** (2014) Apelin has *in vivo* inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation*, 110: 187–193.
- Birner P., Heider S., Petzelbauer P. et al.** (2016) Interleukin-6 receptor alpha blockade improves skin lesions in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Exp. Dermatol.*, 25(4): 305–310.
- Dhakal B.P., Kim C.H., Al-Kindi S.G., Oliveira G.H.** (2017) Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc. Med.*, 6(9): 1050.
- Falasinu T., Chaichian Y., Simard J.F.** (2017) Impact of sex on systemic lupus erythematosus-related causes of premature mortality in the United States. *J. Womens Health*, 26(11): 1214–1221.
- Ge X.Y., Shao L., Zheng Z.L.** (2016) Assessment right atrial function in patients with systemic lupus erythematosus by speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 96(47): 3815–3818.
- Ghofraniha L., Mirfeizi Z., Khabbaz F.S. et al.** (2017) Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma pro b-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. *Electron Physician.*, 9(8): 5122–5128.
- Goswami R.P., Sircar G., Ghosh A., Ghosh P.** (2017) Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. *QJM*, 17(10): 172–178.
- Guo L., Li M., Chen Y. et al.** (2015) Anti-endothelin receptor type a autoantibodies in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol.*, 67(9): 2394–2402.
- Hasham M.G., Baxan N., Stuckey D.J. et al.** (2017) Systemic autoimmunity induced by the TLR7/8 agonist Resiquimod causes myocarditis and dilated cardiomyopathy in a new mouse model of autoimmune heart disease. *Dis. Model Mech.*, 10(3): 259–270.
- Jafri K., Ogdie A., Qasim A. et al.** (2017) Discordance of the Framingham cardiovascular risk score and the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk score in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 9(10): 203–209.
- Lee S.W., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K.** (2012) E/E ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(3): 195–201.
- Mak A., Kow N.Y., Schwarz H. et al.** (2017) Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus – a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci. Rep.*, 7(1): 7320.
- Mavrogeni S., Koutsogeorgopoulou L., Markousis-Mavrogenis G. et al.** (2017) Cardiovascular magnetic resonance detects silent heart disease missed by echocardiography in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1(1): 961203317731533.
- Myung G., Forbess L.J., Ishimori M.L. et al.** (2017) Prevalence of resting-ECG abnormalities in systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Clin. Rheumatol.*, 36(6): 1311–1316.
- Pérez-Peñate G.M., Rúa-Figueroa I., Juliá-Serdá G. et al.** (2016) Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence and predictors. *J. Rheumatol.*, 43 (2): 323–9.
- Samura T., Toda K., Yoshioka D. et al.** (2017) Libman-Sacks endocarditis due to systemic lupus erythematosus activation after mitral valve plasty. *Ann. Thorac. Surg.*, 104(2): 109–111.
- Saxena A., Izmirly P.M., Han S.W. et al.** (2015) Serum biomarkers of inflammation, fibrosis, and cardiac function in facilitating diagnosis, prognosis, and treatment of anti-ssa/ro-associated cardiac neonatal lupus. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66(8): 930–939.
- Scotece M., Conde J., Gómez R. et al.** (2011) Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Sci. World J.*, 11: 1932–1947.
- Sugiura A., Funabashi N., Ozawa K., Kobayashi Y.** (2016) Left ventricular diastolic dysfunction and increased left ventricular mass index related to pulmonary hypertension in patients with systemic autoimmune disease without pericardial effusion. *Int. J. Cardiol.*, 220(1): 268–272.
- Tatemoto K., Takayama K., Zou M.X.** (2011) The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul. Pept.*, 99(2–3): 87–92.
- Thacker S.G., Zhao W., Smith C.K. et al.** (2012) Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.*, 64(9): 2975–2985.
- Thomas G., Cohen Aubart F., Chiche L. et al.** (2017) Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J. Rheumatol.*, 44(1): 24–32.
- Tzang B.S., Lin T.M., Tsai C.C. et al.** (2011) Increased cardiac injury in NZB/W F1 mice received antibody against human parvovirus B19 VP1 unique region protein. *Mol. Immunol.*, 48(12–13): 1518–1524.
- Unic D., Planinc M., Baric D. et al.** (2017) Isolated tricuspid valve Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Tex. Heart Inst. J.*, 44(2): 147–149.
- Watad A., Abu Much A., Bracco D. et al.** (2017a) Association between ischemic heart disease and systemic lupus erythematosus—a large case-control study. *Immunol. Res.*, 65(2): 459–463.
- Watad A., Tiosano S., Grysmann N. et al.** (2017b) The association between systemic lupus erythematosus and valvular heart disease: an extensive data analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 47(5): 366–371.

Wisłowska M., Derez D., Kochmazski M., Sypuza S. (2009) Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol. Int.*, 29(12): 1469–1476.

Yiu K.H., Tse H.F. (2017) Editorial commentary for Dhakal: Heart failure in systemic lupus erythematosus: A problem to address. *Trends. Cardiovasc. Med.*, 8(11): 30165.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ КАРДІОПАТІЇ ПРИ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

О.В. Синяченко, А.В. Бреславець,
Є.Д. Єгудіна, І.Ю. Головач, М.В. Єрмолаєва

Резюме. *Актуальність.* Патологія серця при системному червоному вовчаку (СЧВ) належить до найчастіших проявів захворювання і багато в чому визначає його прогноз, а патогенетична будова уражень міокарда, ендокарда й коронарних судин залишається недостатньо вивченою. Оцінка окремих аспектів патогенезу вовчакової кардіопатії проводиться на природних моделях у деяких лінійних мишей. *Мета роботи:* вивчити у крові експериментальних тварин (щурів) з моделлю СЧВ маркери кардіопатії та оцінити їх патогенетичну значущість в ураженні кардіоміоцитів, міокарда, ендокарда, клапанів та судин серця. *Матеріал і методи.* Моделювання СЧВ виконано у 53 білих безпородних щурів (34 самки і 19 самців) з використанням уведень повного ад'юванта Фрейнда, селезінкової дезоксирибонуклеїнової кислоти великої рогатої худоби, циклофосфаміду, азиду й дезоксирибонуклеїнату натрію, вигодовуванням тварин із додаванням в їжу сульфату кадмію, оксибутирату літію та молібдату амонію. Імуноферментним методом у крові інтактних (контроль) і експериментальних щурів досліджували рівні ендотеліну-1, тромбоксану_{A₂}, простагліцину, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини-альфа, гомоцистеїну, апеліну, передсердного й мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), термінального попередника останнього (NT-BNP). *Результати.* У тварин з моделлю СЧВ спостерігаються зміни у крові маркерів експериментальної вовчакової кардіопатії, що відображають стан ендотеліальної функції судин, прозапальної цитокинової мережі та натрійуретичних пептидів, які проявляються достовірним підвищенням на 10% концентрації ендотеліну-1, відповідно на 54% вмісту інтерлейкіну-6 і співвідношення цього цитокіну з фактором некрозу пухлини-альфа, на 73% рівня BNP, що встановлено у 36; 66; 62 і 13% обстежених щурів. *Висновки.* Вивчені маркери кардіопатії визначають ураження коронарних судин, а показники адипоцитокіну апеліну та натрійуретичних гормонів типу А і В беруть участь у розвитку змін кардіоміоцитів (гіпертрофія, дистрофія, некроз) і строми міокарда (набряк, клітинна інфільтрація, склероз), причому тяжкість ураження структур серця залежить від значень BNP і NT-BNP.

Ключові слова: системний червоний вовчак, модель, щурі, кардіопатія, маркери, патогенез.

PATHOGENETIC VALUE OF CARDIOPATHY MARKERS IN HEART LESION OF ANIMALS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS EXPERIMENTAL MODEL

O.V. Syniachenko, A.V. Breslavets,
Ye.D. Yehudina, I.Yu. Golovach,
M.V. Yermolaeva

Summary. *Background.* Heart pathology in systemic lupus erythematosus (SLE) refers to the most common manifestations of the disease and largely determines its prognosis. The pathogenetic constructions of myocardium, endocardium and coronary vessel lesions remain insufficiently studied. The evaluation of lupus cardiopathy separate pathogenetic aspects is carried out on native models in some linear mice. *The aim of the research:* to study the blood cardiopathy markers in experimental animals (rats) with SLE model and to evaluate their pathogenetic significance in cardiomyocytes, myocardium, endocardium, valves and cardiac vessels damage. *Material and methods.* The SLE modelling was performed in 53 white non-breeding rats (34 females and 19 males) using full Freund's adjuvant, splenic deoxyribonucleic acid of cattle, cyclophosphamide, azid and sodium deoxyribonucleate. Cadmium sulfate, lithium oxybutyrate and ammonium molybdate were added for feeding animals. The levels of endothelin-1, thromboxane A₂, prostacyclin, interleukin-6, tumor necrotic factor α, homocysteine, apelin, atrial and brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal prohormone of the latter (NT-BNP). *Results.* In the animals with SLE model, there are changes in blood markers of experimental lupus cardiopathy, reflecting the state of the vessel endothelial function, the pro-inflammatory cytokine chain and natriuretic peptides, which are manifested by significant increase by 10% of endothelin-1 concentration, respectively, by 54% of interleukin-6 content and the ratio of this cytokine with tumor necrosis factor-α, by 73% of BNP level, which was found in 36; 66; 62 and 13% of the examined rats number. *Conclusions.* The studied cardiopathic markers determine the coronary vessel damage, while the indices of apelin adipocytokine and natriuretic hormones of type A and B are involved in the development of cardiomyocyte (hypertrophy, dystrophy, necrosis) and myocardial stroma changes (edema, cellular infiltration, sclerosis), and the heart structure lesion severity depends on the values of BNP and NT-BNP.

Key words: systemic lupus erythematosus, model, rats, cardiopathy, markers, pathogenesis.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
Украина, 84404, Донецкая обл., Лиман,
ул. Привокзальная, 27
Донецкий национальный
медицинский университет
E-mail: synyachenko@ukr.net