

Таблица 2

Характеристика показателей липидного обмена у обследованных к концу третьей недели заболевания ($M \pm S$; $M_{\min} - M_{\max}$; p – критерий достоверности)

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
ОХ, ммоль/л	$5,4 \pm 1,3$ 3,20–8,20	$5,8 \pm 1,4$ 2,79–10,0	0,2
ТГ, ммоль/л	$2,4 \pm 1,6$ 0,80–5,51	$2,4 \pm 1,7$ 0,79–8,40	0,9
ЛПНП, ммоль/л	$5,2 \pm 3,8$ 1,49–11,30	$6,6 \pm 3,7$ 1,10–13,40	0,2
ЛПОНП, ммоль/л	$2,7 \pm 1,0$ 0,95–4,0	$2,9 \pm 1,3$ 0,95–5,42	0,8
ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,3$ 0,52–1,90	$0,9 \pm 0,2$ 0,50–1,83	0,1
КА	$4,6 \pm 2,1$ 2,06–11,31	$5,8 \pm 2,3$ 1,18–12,40	0,01
ОХ/ЛПВП	$5,6 \pm 2,1$ 3,06–12,31	$6,8 \pm 2,3$ 2,18–13,40	0,01
ЛПНП/ЛПВП	$5,5 \pm 4,0$ 1,53–13,50	$8,0 \pm 5,7$ 0,84–22,8	0,1

индексу ОХ/ЛПВП. Как видно из табл. 2, в исследуемой группе значения данных показателей оказались ниже, чем у пациентов контрольной группы. Также отмечено, что в контрольной группе значения ОХ, ЛПНП и ЛПОНП несколько выше, чем в группе пациентов с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ.

Полученные результаты не полностью соответствуют известным литературным данным, что обусловлено различиями в дизайнах исследований. Следует учесть, что низкий уровень атерогенных фракций ОХ у пациентов с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ, может служить маркером неблагоприятного прогноза.

Заключение. В ходе исследования установлено, что мужчины молодого и среднего возраста с ЛГ, развившейся на фоне ИМ, характеризуются более низкими уровнями КА и индекса ОХ/ЛПВП, определяемых в конце третьей недели заболевания, чем пациенты с нормальным уровнем СДЛА в обе точки измерения или нормализацией этого параметра в подостром периоде ИМ. Полученные данные необходимо использовать для разработки прогностической модели развития ЛГ в подостром периоде ИМ.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-76-78

РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Е.М. Стахнева, Е.В. Садовский, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания считаются основными причинами заболеваемости и смертности во всем мире. Повышенная жесткость и снижение эластичности сосудистой стенки из-за патологической кальцификации сосудов влияют на сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания с высоким уровнем смертности, приводит к ишемии миокарда, гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, вызывая тромбоз и разрыв бляшки. Начальные этапы кальцификации отчасти связаны с деградацией эластина с образованием минеральных отложений. Важную роль в этом процессе играют металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы. Дисбаланс ММП и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) способствует атерогенезу, агрегации тромбоцитов и дестабилизации бляшек.

Цель. Изучить уровни ММП и ТИМП в стабильных и нестабильных бляшках коронар-

ных артерий и оценить их влияние на кальцификацию и развитие нестабильности атеросклеротического очага.

Материал и методы. В исследование включено 78 мужчин с коронарным атеросклерозом, поступивших на операцию коронарного шунтирования. В ходе операции получен материал, содержащий атеросклеротические бляшки разных типов, который был разделен на фрагменты для гистологических и биохимических исследований. Концентрации ингибиторов тканевых металлопротеиназ ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 в гомогенатах образцов анализировали методом мультиплексного анализа с использованием панели human panel PMM (MILLIPLEX card) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX. Уровень остеопротегерина, остеоопонтина, остеокальцина, остеоонектина, ММП-9, ММП-3, ММП-7 и ММП-1 определяли иммуноферментным методом. Концентрацию изуча-

емых показателей рассчитывали относительно белка. Статистическую обработку проводили в программе SPSS for Windows. Критерий статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты. В нестабильных бляшках были выше уровни остеокальцина в 1,86 раза, кальцитонина в 1,4 и кальция в 1,7 раза. Концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 также были выше по сравнению со стабильными (табл. 1). Уровни ТИМП-3 и ТИМП-4 в стабильных и нестабильных бляшках не различались.

Содержание ММП-1, ММП-7 и ММП-9 было почти в 2 раза выше в нестабильных бляш-

ках, в то время как уровень ММП-3 был в 1,6 раза ниже, чем в стабильных (табл. 2).

В кальцинированных бляшках уровень ТИМП-1 и ТИМП-2 был ниже по сравнению с некальцинированными бляшками, содержание ТИМП-3 и ТИМП-4 не отличалось (табл. 3). Исследование ТИМП в атеросклеротических бляшках с различными размерами кальцификатов показало снижение уровня ТИМП-1 и ТИМП-2 с увеличением размера кальцификатов.

При изучении ММП-9 в образцах атеросклеротических бляшек мы выявили, что относительный риск формирования кальцификатов

Таблица 1

Уровень ТИМП в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках

Показатель	Стабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)	Нестабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)
ТИМП-1, пг/мг белка	1068,3 (143,8; 4528,3)	520,8* (61,3; 6340,0)
ТИМП-2, пг/мг белка	927,1 (335,7; 1566,1)	622,4* (223,1; 2162,3)
ТИМП-3, пг/мг белка	1424,8 (778,4; 2014,3)	1270,5 (976,6; 1988,3)
ТИМП-4, пг/мг белка	209,7 (107,9; 286,2)	198,9 (151,0; 305,1)

* $p < 0,05$ по сравнению со стабильными бляшками.

Таблица 2

Уровень ММП в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках

Показатель	Стабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)	Нестабильная бляшка Q2 (Q1; Q3)
ММП-9, нг/мг белка	3,2 (1,2; 5,4)	6,3* (2,9; 8,2)
ММП-3, нг/мг белка	3,8 (1,7; 6,2)	2,5* (0,96; 4,4)
ММП-7, нг/мг белка	1,7 (0,76; 2,4)	2,32* (1,25; 4,3)
ММП-1, нг/мг белка	107,6 (62,3; 175,4)	208,6* (83,2; 256,7)

* $p < 0,05$ по сравнению со стабильными бляшками.

Таблица 3

Уровень изучаемых маркеров в атеросклеротических бляшках с кальцинатами и без кальцинов

Показатель	Атеросклеротическая бляшка без кальцификатов Q2 (Q1; Q3)	Атеросклеротическая бляшка с кальцификатами Q2 (Q1; Q3)
ТИМП-1, пг/мг белка	1170,43 (98,2; 5465,7)	339,38 (43,66; 2485,75)*
ТИМП-2, пг/мг белка	855,89 (342,15; 2211,84)	536,72 (190,24; 1167,5)*
ТИМП-3, пг/мг белка	1218,42 (768,76; 1569,88)	1327,14 (842,54; 1902,36)
ТИМП-4, пг/мг белка	179,67 (110,91; 269,05)	211,33 (123,35; 325,44)
ММП-9, нг/мг белка	2,24 (1,22; 4,16)	3,61 (1,62; 5,08)*
ММП-3, нг/мг белка	2,00 (1,24; 4,38)	2,05 (1,52; 3,3)
ММП-7, нг/мг белка	0,62 (0,29; 1,56)	0,78 (0,27; 2,41)
ММП-1, нг/мг белка	49,21 (6,05; 299,3)	71,37 (21,09; 154,99)*

* $p < 0,05$ по сравнению с бляшками без кальцификатов.

Таблица 4

Корреляционные связи ТИМП с маркерами кальцификации (коэффициент Спирмена)

Показатель	ТИМП-1	ТИМП-2	ТИМП-3	ТИМП-4
Остеокальцин		-0,296**	0,284*	0,377**
Остеонектин			0,872**	0,892**
Остеопонтин	0,552**	0,684**	0,529**	0,388**
Остеопротегерин	0,688**	0,715**	0,381**	0,223*

в коронарной артерии был связан с ММП-9, уровень которого был выше в кальцинированных бляшках. Также в этих бляшках был выше уровень ММП-1, хотя проведенный далее логистический регрессионный анализ не показал влияния ММП-1 на формирование кальцинированных очагов. Так как большинство кальцинированных бляшек в нашем исследовании было нестабильным, это свидетельствует о том, что возможно ММП-1 играет роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Выявлена статистически значимая связь остеопротегерина и остеопонтина со всеми изучаемыми ТИМП (табл. 4), наиболее выраженная с ТИМП-1 и ТИМП-2. Для остеокальцина также выявлена связь со всеми ТИМП, но

менее сильная. Выявлена связь уровня остео-нектина с ТИМП-3 ($r = 0,872$; $p = 0,0001$) и ТИМП-4 ($r = 0,892$; $p = 0,0001$).

Закключение. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии изучаемых ТИМП и ММП на развитие атеросклероза и кальцификацию атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах, особенно ТИМП-1, ТИМП-2; ММП-1 и ММП-9, и требуют дополнительных исследований.

Исследование проводилось в рамках бюджетной темы государственного задания АААААА-А17-117112850280-2, бюджетная поддержка коллекций биоресурсов в рамках Государственного задания 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-015-00055.

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-78-79

РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*

М.Ю. Синицкий, А.В. Цепочкина, А.Г. Кутихин, Д.К. Шишкова, А.В. Понасенко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Введение. Атеросклероз — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, начальным звеном патогенеза которой является формирование эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с различными факторами риска, среди которых курение, диабет, гиперхолестеринемия, а также наследственная предрасположенность [1]. Существуют данные о том, что в основе эндотелиальной дисфункции помимо классических факторов риска также лежат генотоксический стресс и повреждение ДНК [2].

Понимание молекулярных механизмов формирования дисфункции эндотелиального моно-слоя в ответ на генотоксический стресс чрезвычайно важно, учитывая возрастающий уровень генотоксической нагрузки на человека, главным образом от антропогенных источников.

Цель исследования — оценка уровня экспрессии генов, задействованных в патогенезе

атеросклероза и являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции, а именно генов адгезии лейкоцитов (VCAM1, ICAM1, SELE, SELP), эндотелиальной механотрансдукции (KLF4), эндотелиальной дифференцировки (PECAM1, CDH5, CD34, NOS3), эндотелиально-мезенхимального перехода (SNAI1, SNAI2, TWIST1, GATA4, ZEB1, CDH2), скавенджер-рецепторов (LOX1, SCARF1, CD36, LDLR, VLDLR), антиоксидантной защиты (PXDN, CAT, SOD1) и транскрипционного фактора HEY2 в культурах первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной (HITAEC) артерий человека, экспонированных алкилирующим мутагеном митомицином C (MMC).

Материал и методы. Исследование выполнено на коммерческих культурах первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной (HITAEC) артерий человека, в течение 6 часов экспонированных мутаге-