

Сравнительный анализ содержания медиаторов воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза

Группа с ЧСС более 80 уд/мин ($n = 12$)				
Показатель (содержание)	Исход	После курса стимуляции	Через 3 месяца	Уровень достоверности p
Группа с ЧСС более 80 уд/мин ($n = 12$)				
олПНП, Е/л	993,60 ± 23,86	982,43 ± 22,719	992,10 ± 28,11	$p > 0,05$
Антитела к олПНП, мЕ/мл	261,25 ± 24,96*	278,92 ± 29,77*	230,77 ± 22,79*	$p < 0,05$
NT-proBNP, пг/мл	1493,72 ± 169,23*.*	1054,28 ± 111,71	871,49 ± 132,72**	$p < 0,001$
hsCRP, мг/л	10,82 ± 1,27*	8,97 ± 1,34	11,78 ± 1,40*	$p < 0,001$
Группа с ЧСС менее 80 уд/мин ($n = 38$)				
олПНП, Е/л	1028,72 ± 19,43	980,20 ± 15,14	938,91 ± 17,61	$p > 0,05$
Антитела к олПНП, мЕ/мл	402,84 ± 62,95*	423,41 ± 62,62*	437,08 ± 65,33*	$p < 0,05$
NT-proBNP, пг/мл	799,61 ± 176,43*	790,21 ± 176,04	771,98 ± 152,91	$p < 0,001$
hsCRP, мг/л	4,25 ± 0,54*	6,70 ± 0,75	5,60 ± 0,68*	$p < 0,001$

Примечание. данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. * — статически значимая разница между группой с ЧСС более 80 уд/мин и группой с ЧСС менее 80 уд/мин; ** — статически значимая разница внутри группы между исходным содержанием и после АЭВС.

тел против олПНП можно рассматривать как защитный механизм, направленный на быстрое удаление из кровотока модифицированных липопротеинов. Мы полагаем, что урежение ЧСС после АЭВС может быть отражением установления нового баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией, которое должно способствовать улучшению функционального состояния сердечной мышцы, что нашло отражение в снижении уровня NT-proBNP к 3 месяцам после стимуляции.

Литература

- Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А., Гусакова А.М. Влияние аурiculoартериальной электрической вагусной стимуляции на содержание цитокинов у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. *Рос. иммунол. журн.*, 2016; 10 (2-1 (19)): 292–294.
- Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Суслова Т.Е. Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертензивной кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2021; 36 (2): 70–75. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75
- Павлюкова Е.Н., Суслова Т.Е., Кузьмичкина М.А., Огуркова О.Н., Карпов Р.С. Глобальная деформация левого желудочка и провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности. *Фундамент. исследования*, 2013; 5-2: 368–372. УДК: 616.12-008.46-02:616.127-005.8-07
- Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К. и др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюл. сиб. медицины*, 2018; 17 (3): 140–150. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-140-150>

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-305-307

Изучение полиморфизма гена *APOA1 -75G/A* у больных с атеросклерозом

О.А. Перевезенцев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение. Атеросклероз — сложное хроническое прогрессирующее заболевание, поражающее крупные и средние артерии. Центральное место в патогенезе атеросклероза занимает отложение холестерина в стенке артерии и внутри активированных макрофагов (пенистых клеток).

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) участвуют в переносе холестерина от стенок артерий к печени, процессе, называемом обратным переносом холестерина. [1]. Атеросклеротическим поражениям способствуют липопротеины низкой плотности, которые образуются в

результате накопления липидов, холестерина, продуктов жизнедеятельности клеток, кальция и фибрина во внутренней оболочке артериальной стенки. Выделяют наследственную и приобретенную дислипидемию. Нарушения липидного обмена приводят к развитию атеросклеротического поражения сосудов [2]. Выявлена взаимосвязь выраженности нарушений липидного обмена, факторов воспаления и распространенности атеросклероза коронарных артерий. Большое количество доказательств свидетельствует о том, что окисление липидов в липопротеинах, захваченных стенкой сосуда, приводит к образованию провоспалительных частиц, что приводит к рекрутированию лейкоцитов и воспалению. Рассматривается генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько патологических факторов связаны с развитием атеросклероза, включая его относительно недавно обнаруженную ассоциацию с мутациями митохондриальной ДНК и митохондриальной дисфункцией [3]. Выявлены особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с различными вариантами генов, кодирующих липидный обмен. Мутации в гене *APOA1* вызывают семейный дефицит ЛПВП, наследственное состояние, характеризующееся низким уровнем ЛПВП в крови и повышенным риском раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, которое часто возникает в возрасте до 50 лет. Эти мутации приводят к изменению белка апо А1. Полиморфизм *APOA1* -75G/A был изучен в различных этнических группах с предположением, что аллель А может определять уровень ЛПВП у человека и склонность к развитию ишемической болезни сердца. Носительство аллеля *APOA1* -75G/A влияет на метаболизм холестерина, может привести к более высокому риску гиперлипидемии у детей с ожирением [4].

Цель: изучить роль полиморфизмов гена *APOA1* -75G/A у больных ишемической болезнью сердца в развитии атеросклероза.

Материал и методы. В исследование включены 40 мужчин с ишемической болезнью сердца и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Возраст пациентов составил $52,5 \pm 8,5$ года в основной группе и $42,5 \pm 7,5$ года в контрольной группе. Исключение составили пациенты с сахарным диабетом, перенесенным инсультом, острым инфарктом миокарда в анамнезе. Биохимический анализ включал определение липидного спектра: содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, триглицеридов. Определение полиморфных фрагментов ДНК исследуемых генов проводили с помощью электрофоретического мето-

да. Для варианта *APOA1* -75G/A использовался ПДРФ-анализ с последующим электрофорезом на полиакриламидном геле. Отношение шансов (OR) определяли по четырехпольной таблице. Перед включением в исследование пациентами было подписано добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты. У 27 % пациентов ишемической болезнью сердца выявлены нарушения липидного обмена. Изучение варианта генотипа *APOA1* -75G/A у больных ишемической болезнью сердца в сравнении с контрольной группой выявило более высокий показатель OR для *APOA1* (A/A), равный 4,1, OR для *APOA1* (G/A) составило 1,1, а для *APOA1* (G/G) – 0,39.

Заключение. Белок апо А1 является активатором лецитин-холестеролацилтрансферазы *in vivo*, ответственной за этерификацию холестерина. Ген *APOA1* присутствует наряду с *APOC3* и *APOA4* на хромосоме 11 (11q23.3-qter). Вариации в этих генах, по литературным данным, связаны с дислипидемией и заболеванием коронарных артерий. Полученные нами данные свидетельствуют, что носительство генотипа *APOA1* (A/A) повышает вероятность липидных нарушений и развития ишемической болезни сердца. Результаты могут быть использованы в персонализированных профилактических мероприятиях. Рутинная оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний включает анализ возраста, курения, повышенного артериального давления, повышенного уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови, низкого уровня холестерина ЛПВП и наличия сахарного диабета. Подход к терапии основывается на том принципе, что интенсивность управления факторами риска должна корректироваться в зависимости от тяжести риска. Пациентам из группы низкого риска рекомендуют придерживаться здорового образа жизни. Больным с высоким риском рекомендуется сразу начинать режим агрессивного снижения риска путем сочетания немедикаментозных и медикаментозных схем. Пациенты с промежуточным риском становятся кандидатами на дальнейшую стратификацию риска посредством измерения содержания маркера воспаления высокочувствительного С-реактивного белка или неинвазивных процедур, которые проверяют наличие ишемии миокарда или коронарной атеросклеротической нагрузки, или обоих методов. Хотя некоторые из традиционных причинных факторов риска, используемых в глобальной оценке риска, явно имеют генетическую основу, специальное генетическое тестирование не рекомендуется для рутинной клинической практики. Поскольку на обычные факторы риска

приходится лишь ≈ 50 % вариабельности риска, идентификация генетических различий, влияющих на пути измеримых факторов риска атеросклероза или новых путей, может позволить определить риск, который дополняет измерение обычных факторов риска.

Литература

1. Солошенкова О.О. и др. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. *Лечебное дело*, 2009; 3: 12–17.
2. Сторожаков Г.И. и др. Поликлиническая терапия: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 701 с.
3. Орлова Н.В. и др. Изучение взаимосвязи уровней острофазных белков и нарушений липидного обмена у больных ИБС с поражением коронарных артерий. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2008; 6 (S1): 271.
4. Орлова Н.В. Генетическая обусловленность воспаления при атеросклеротическом поражении сосудов сердца. *Журн. сердечная недостаточность*, 2008; 4: 180–183.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-307-308

Роль интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α в дестабилизации атеросклеротической бляшки

П.В. Пигаревский, В.А. Снегова, С.В. Мальцева, Н.Г. Давыдова, О.Г. Яковлева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Введение. Исследование роли различных интерлейкинов при атеросклерозе показало, что провоспалительные цитокины способствуют прогрессированию заболевания и дестабилизации атеросклеротических бляшек. В настоящее время известно, что среди провоспалительных цитокинов INF- γ и TNF- α играют важную роль в формировании атеросклеротических поражений. Так, INF- γ обладает способностью ингибировать синтез коллагена и эластина в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и тем самым препятствовать формированию прочной фиброзной покрышки бляшки, что в итоге может приводить к дестабилизации атеросклеротического поражения. А биологическую роль TNF- α оценивают как ведущую к прогрессии осложнений при развитии атеросклероза, нестабильной стенокардии и коронарных рестенозов. Известно, что TNF- α продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками. Согласно другим данным, этот цитокин секретируется Th-1 клетками, после чего он активирует макрофаги и индуцирует воспаление. Однако роль INF- γ и TNF- α в формировании нестабильных атеросклеротических поражений остается пока мало изученной. Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование содержания INF- γ и TNF- α в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 12 аутопсий, полученных от

мужчин 61 ± 7 лет, умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности атеросклеротической этиологии. Обязательным условием для отбора материала являлось отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, способных оказывать воздействие на иммунологическую реактивность. Исследовали сегменты аорты (из района дуги, грудного и брюшного отделов) – всего 50 образцов ткани. Иссеченные кусочки фиксировали в 4 % забуференном параформальдегиде. Иммуноморфологическое и микроскопическое исследование проводили на парафиновых и криостатных срезах толщиной 4–6 мкм. Для верификации типов атеросклеротических поражений, с целью отбора нестабильных, обладающих признаками прогрессирующего роста бляшек, проводили окрашивание препаратов на выявление липидов красителем Oil Red O («Dako»). Одновременно выявляли степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина.

Для определения содержания INF- γ и TNF- α в клеточных и внеклеточных структурах нестабильных и стабильных атеросклеротических поражений было осуществлено иммуногистохимическое исследование высокочувствительным двухступенчатым стрептавидин-биотиновым методом. С этой целью использовали моноклональные антитела к INF- γ в концентрации 500 мкг/мл (Sigma-Aldrich) и TNF- α в концентрации 50 мкг/мл (клон 28401, Sigma-Aldrich). Продукт реакции выявляли с помощью готового набора реагентов «R&D Systems» (Cell & Tissue