

РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Барбараш О.Л.

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

ВВЕДЕНИЕ

Данные о роли воспаления в прогрессировании и манифестации мультифокального атеросклероза (МФА) противоречивы. Системный процесс множественного поражения разных сосудистых бассейнов у пациентов с установленным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) обусловлен несколькими параллельными патологическими механизмами. В целом в патогенезе как коронарного атеросклероза, так и атеросклероза периферических артерий одним из факторов является изменчивость генов иммунного ответа и цитокинов, регуляторов воспалительного ответа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение роли изменчивости генов цитокинов и рецепторов врождённого иммунного ответа в структуре механизмов, связанных с развитием мультифокального атеросклероза у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 260 пациентов с ИБС (средний возраст – 58 лет). Из всех включённых в исследование, на момент обследования МФА обнаружен у 180 (69,23 %) человек, при этом частота заболеваемости МФА у мужчин и женщин сопоставима (70,33 против 64,71 % соответственно). Также статистически не значимо отличие и в частоте встречаемости МФА в двух возрастных группах (до 60 лет 45 % имеют поражения двух и более сосудистых бассейнов, а у лиц старше 60 лет МФА обнаружено в 55 % случаев). Все пациенты ознакомлены с ходом исследования и добровольно подписали информированное согласие. Кровь собирали из кубитальной вены в пробирки «Вакутейнер» с КЗЭДТА. Выделение ДНК проводили с использованием метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование 47 полиморфных сайтов с заменой одного нуклеотида (SNV) 19 ге-

нов, доказано ассоциированных с регуляцией системного воспалительного ответа (цитокины, рецепторы врождённого иммунитета), проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) с детекцией результата в режиме реального времени с использованием системы для полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями. Для анализа ассоциаций использовали Snpstats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлена одна ассоциация, демонстрирующая негативное влияние и увеличивающая риск развития МФА в молодом и среднем возрасте. Носительство аллеля G rs11685424 *IL1RL1* увеличивает риски более раннего развития поражения периферических артерий в 2 раза (ОШ = 2,11 (95% ДИ: 1,09–4,06); $p = 0,024$) по рецессивной модели наследования. В то же время вариабельность в трёх сайтах (rs1974675; rs6758936; rs3755276) гена рецептора ИЛ18 (*IL18RI*) снижает риск обнаружения МФА в три раза ($p = 0,12$, $p = 0,034$ и $p = 0,026$ соответственно), и эта закономерность прослеживается и у пациентов старшей возрастной группы. У носителей генотипов А/А rs1974675, Т/Т rs3755276 и А/А rs6758936 старше 60 лет МФА диагностируется реже ($p = 0,024$, $p = 0,037$ и $p = 0,011$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом прогрессирование атеросклероза периферических сосудов в большей мере связано с изменчивостью генов, ответственных за регуляцию системного воспалительного ответа, а не генов и их вариантов, определяющих выраженность и силу иммунного ответа.

REGULATION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

Ponassenko A.V., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

BACKGROUND

Data on the role of inflammation in the progression and manifestation of multifocal atherosclerosis (MFA) are contradictory. The systemic process of multiple lesions of different vascular beds in patients with an established diagnosis of coronary heart disease (CHD) is due to several parallel pathological mechanisms. In general, in the pathogenesis of both coronary atherosclerosis and atherosclerosis of peripheral arteries, one of the factors is the variability of immune response genes and cytokines, regulators of the inflammatory response.

THE AIM

To determine the role of variability in the genes of cytokines and innate immune response receptors in the structure of mechanisms associated with the development of MFA in patients with coronary artery atherosclerosis.

MATERIALS AND METHODS

260 patients with CHD (mean age – 58 years) were examined. Of all those included in the study, at the time of the survey, MFA was found in 180 (69.23 %) people, while the incidence of MFA in men and women is comparable (70.33 vs. 64.71 %, respectively). There is also no significant difference in the incidence of MFA in the two age groups (up to 60 years, 45 % have lesions of two or more vascular beds, and in people older than 60 years, MFA was found in 55 % of cases). All patients were informed about the course of the study and voluntarily signed an informed consent. Blood was collected from the cubital vein into Vacutainer tubes with K3EDTA. DNA isolation was carried out using the phenol-chloroform extraction method. Genotyping of 47 polymorphic sites with a single nucleotide variation (SNV) of 19 genes

proven to be associated with the regulation of the systemic inflammatory response (cytokines, innate immunity receptors) was performed in a 96-well format using TaqMan technology (LifeTechnologies, USA) and real-time result detection with using the ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, USA) for polymerase chain reaction in accordance with the instructions. Associations were analyzed using Snpstats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Odds ratio (OR) and 95% CI for OR were calculated for risk assessment.

RESULTS

One association has been established that demonstrates a negative impact and increases the risk of developing MFA in young and middle age. Carriage of the G allele of rs11685424 *IL1RL1* increases the risks of earlier development of peripheral arterial lesions by 2 times (OR = 2.11; 95% CI: 1.09–4.06; $p = 0.024$) according to the recessive inheritance model. At the same time, variability in three sites (rs1974675, rs6758936, rs3755276) of the *IL18* receptor gene (*IL18RI*) reduces the risk of MFA detection by three times ($p = 0.12$, $p = 0.034$ and $p = 0.026$, respectively) and this pattern is also observed in patients older age group. In the carriers of the A/A rs1974675, T/T rs3755276 and A/A rs6758936 genotypes over 60 years of age, MFA was diagnosed less frequently ($p = 0.024$, $p = 0.037$ and $p = 0.011$, respectively).

CONCLUSION

It has been shown that in patients with significant coronary atherosclerosis, the progression of peripheral vascular atherosclerosis is more associated with the variability of the genes responsible for the regulation of the systemic inflammatory response, rather than genes and their variants that determine the severity and strength of the immune response.

Для цитирования: Понасенко А.В., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Барбараш О.Л. Регуляция системного воспалительного ответа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(3): 80-81. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-80-81

For citation: Ponassenko A.V., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Barbarash O.L. Regulation of the systemic inflammatory response in patients with multifocal atherosclerosis. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(3): 80-81. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-80-81