УДК: 616-002:612. 017.1-053.31-08

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ S-T СЕГМЕНТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Наврузова Шакар Истамовна - д.м.н., профессор
Жураев Шерали Халимович - самостоятельный соискатель
Султонова Нигора Аъзамовна - к.м.н., доцент
Зарипова Дилноза Яшиновна - к.м.н., доцент
Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *На сегодняшний день известно, что инфаркт миокарда сопряжен рядом иимунологических изменений которые выявлятся на разных этапах развития данной патологии. В данной статье мы решили проанализировать основные бомаркеры которые важны для прогнозирования инфаркта миокарда.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца (ИБС), иммунологические маркеры, интерлейкины.*

МИОКАРД ИНФАРКТИДА S-T СЕГМЕНТ ЭЛЕКТР БЕҚАРОРЛИГИНИ ЭРТА ТАШҲИСЛАШДА ИММУНОЛОГИК МАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ

Наврўзова Шакар Истамовна - т.ф.д., профессор
Жўраев Шерали Халимович – мустақил изланувчи
Султанова Нигора Аъзамовна – т.ф.н., доцент
Зарипова Дилноза Яшиновна – т.ф.н., доцент
Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Бугунги кунда маълумки, миокард инфаркти ушбу патология ривожланишининг турли босқичларида аниқланадиган бир қатор иммунологик ўзгаришлар билан боғлиқ. Ушбу мақолада биз миокард инфарктини башорат қилишда муҳим бўлган асосий бомаркерларни таҳлил қилишга қарор қилдик.*

Калит сўзлар: *юрак ишемик касалликлари (ЮИК), иммунологик маркерлар, интерлейкинлар.*

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF S-T SEGMENT ELECTRIC INSTABILITY IN MYOCARDIAL INFARCTION

Navruzova Shakar Istamovna - D.M.Sc., professor
Zhuraev Sherali Khalimovich - independent researcher
Sultanova Nigora Azamovna - C.M.Sc., associate professor
Zaripova Dilnoza Yashinovna - C.M.Sc., associate professor
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *To date, it is known that myocardial infarction is associated with a number of immunological changes, which are detected at different stages of this pathology. In this article, we decided to analyze the main bomarkers that are important for predicting myocardial infarction.*

Keywords: *coronary heart disease, immunological markers, interleukins.*

Лабораторные биомаркеры с интересом рассматриваются как инструменты прогностической стратификации. За последние годы в этом отношении было оценено более 100 новых биомаркеров, опубликовано более 4000 клинических исследований. Оценка прогностической точности нового сердечно-сосудистого биомаркера очень сложна. Согласно принципам доказательной лабораторной медицины, биомаркер должен не только быть независимым предиктором результата в моделях множественной регрессии, но и влиять на ведение пациента, что является предпосылкой экономической эффективности. В результате очень немногие новые лабораторные биомаркеры рекомендуются для прогнозирования риска. Несколько исследований продемонстрировали, что сердечно-сосудистый риск прогрессивно увеличивается в общей популяции для значений cTn значительно выше 99-го перцентиля, признанного порогового значения для выявления повреждения миокарда и / или диагностики инфаркта миокарда. Высокочув-

ствительные методы cTn позволяют быстро выявлять пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности, что может привести к ранней диагностике и улучшению прогноза данных пациентов [6,8].

Однако также замечено, что степень повышения артериального давления (АД) и длительность существования АГ не коррелируют с выраженностью процессов ремоделирования. Установлено, что развитие разных типов ремоделирования связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с влиянием на сердце многочисленных нейрогуморальных факторов, степень активности которых может быть генетически детерминирована. В связи с этим активно ведутся поиски генов-кандидатов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, и изучение связи этих генов с конкретным типом ремоделирования. Наибольшее внимание привлекают гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, а также гены, дефекты которых могут приводить к дисфункции эндотелия. Эти гены так или иначе связаны с нагрузкой на сердце, включая АД, сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений и другие параметры [1,3,14].

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биомаркеров, способных помогать ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), служить инструментом оценки эффективности терапии, являться прогностическим маркером возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска [4,5].

Одним из перспективных и широко изучаемых показателей является галектин-3. Галектины – группа лектиновых белков, связывающих β-галактозиды через домен, узнающий углеводы. Галектины могут быть локализованы как внутриклеточно (в цитоплазме и в ядре клетки), так и внеклеточно [2,11].

Галектин-3 воздействует на иммунную систему, потенцируя воспалительные процессы и процессы фиброза, является маркером и медиатором процессов роста и пролиферации клеток. Весьма важным является то, что данный белок стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора β. Данные процессы играют существенную роль в патогенезе недостаточности кровообращения, так как приводят к развитию ремоделирования камер сердца и прогрессированию нарушений функции левого желудочка (ЛЖ) [8].

В настоящее время одно из ведущих мест в гипертензиологии занимает изучение сердечного и сосудистого ремоделирования. Ремоделирование сосудистой стенки является сложным многофакторным процессом, который определяется не только уровнем гемодинамической нагрузки, сопряженностью с ремоделированием сердца, но и существенно зависит от активации целого ряда нейрогуморальных систем, а также имеет генетическую предрасположенность. При этом до сих пор нет единого мнения о сравнительном вкладе указанных характеристик в формирование ремоделирования миокарда и сосудов [7,13].

Использование ЭхоКГ в топической диагностике ишемических изменений миокарда обосновывается в первую очередь возможностью визуализации нарушения локальной сократимости сердечной мышцы, обусловленной развитием так называемого ишемического каскада (локальная гипоперфузия → ишемия → дисфункция миокарда → гибель клетки → развитие фиброза) и проявляющейся изменениями систолического утолщения и кинетики сердечной стенки [9].

Гипертрофия миокарда является наиболее распространенным вариантом ремоделирования сердца, так как кардиомиоциты увеличиваются в размерах компенсаторно для поддержания сердечного выброса. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) включает в себя прогрессирующее увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), увеличение объема полостей сердца, а также изменение его геометрических характеристик. Существуют две причины ремоделирования сердца при ожирении – гемодинамическая и метаболическая [10].

Метаболическая предрасположенность заключается в воздействии регулирующих метаболитов, в отложении адипоцитов между волокнами миокарда с возможным прямым токсическим влиянием. Избыточное накопление жировой ткани происходит за счет увеличения размеров, что с учетом экспрессированности инсулиновых рецепторов на адипоцитах ведет к снижению плотности этих рецепторов и формированию инсулинрезистентности (ИР), которая в свою очередь вызывает компенсаторный гиперинсулинизм, снижает уровень поступающего в клетку инсулина с последующими энергодефицитом в инсулинзависимых тканях и компенсаторной стимуляцией симпатоадреналовой системы с активацией ренин–ангиотензин–альдостероновой системы с последующим повышением артериального давления (АД) и формированием компенсаторной гипертрофии из-за увеличения нагрузки на миокард. Установлено, что ремоделирование ЛЖ, особенно его концентрический тип, увеличивает вероятность развития аритмии, в частности желудочковой экстрасистолии высоких градаций. Концентрическая гипертрофия ЛЖ ассоциируется с тяжестью нару-

шения ритма сердца (НРС). Эксцентрическое ремоделирование в свою очередь способствует развитию относительной коронарной недостаточности [8,11].

Лимфоциты играют ключевую роль в развитии воспалительных реакций при сердечно-сосудистых заболеваниях. При изучении содержания и фенотипа лимфоцитов в периферической крови, подкожной жировой клетчатке и эпикардиальной жировой клетчатке у пациентов с ИБС и без ИБС, перенесших плановую операцию на сердце, выяснилось, что эпикардиальная жировая ткань у пациентов с ИБС характеризуется повышенным количеством Т- и В-лимфоцитов, более высоким общим количеством лимфоцитов и сниженным количеством NK-клеток по сравнению с пациентами без ИБС [9,12].

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) — цитокин, белковый фактор роста, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и регенерации различных тканей. В сердце TGF-β1 индуцируется при ИМ, перегрузке давлением, при введении ангиотензина II, норадреналина и ингибируется оксидом азота. В миокарде TGF-β1 синтезируется фибробластами и кардиомиоцитами и играет ключевую роль в развитии фиброза тканей. Таким образом, наряду со ставшим уже «золотым стандартом» биомаркером сердечной недостаточности pro-BNP, в настоящее время интенсивно изучаются новые биомаркеры, такие как маркеры апоптоза, ремоделирования соединительнотканного внеклеточного матрикса и воспаления, которые позволяют не только точнее устанавливать диагноз, но и определять риск развития или прогрессирования сердечной недостаточности и смерти.

Существуют две причины ремоделирования сердца при ожирении – гемодинамическая и метаболическая. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

В последнее время в литературе стали активно обсуждаться иммунологические аспекты патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС). Рядом авторов обнаружена аутосенсибилизация в отношении собственных атерогенных липопротеинов с выявлением в крови иммунных комплексов, а также признаков аутоиммунного воспаления интимы в зонах атеросклеротического повреждения. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления, что подтверждается определением в периферической крови таких маркеров воспаления как цитокины, молекулы клеточной адгезии, белки острой фазы [7].

Многочисленные работы по изучению признаков гипоксического повреждения миокарда при ОКС свидетельствуют о том, что наиболее результативной является стратегия «point of care» (POC-стратегия, или мультимаркёрное тестирование при ОКС), подразумевающая одновременный анализ различных по своему функциональному предназначению параметров, в том числе и иммуномаркёров. Показано, что одновременное серийное определение тропонина Т, миоглобина и фракции МВ креатинфосфокиназы при поступлении пациента в стационар, а также через 1–3 ч после поступления, существенно повышало чувствительность диагностики и прогноза острого инфаркта миокарда [9].

Из показателей ЭД прогностически значимыми при ОКС являются продукция оксида азота (NO), эндотелинов, в том числе и Big-эндотелина, ангиотензина II, простациклина, тромбомодулина (CD141), фактора Виллебранда, гипергомоцистеинемии, активности группы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Уровень антимиокардиальных антител определяется у 25% пациентов с дилатационной кардиомиопатией, а антитела к кардиолипину (АКА) – у 70% пациентов с коронарной недостаточностью [8].

Большое внимание уделяется значениям неоптерина (НП) в сыворотке крови, являющимся маркёром активации клеточного иммунитета. Показано, в частности, что уровень неоптерина (более 10 нг/мл) коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и с другими маркёрами воспаления. Показано, что при ОКС с повышением сегмента S-T прогностически значимым в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений через 1 год оказался уровень ИЛ-12 > 108,7 пг/мл, при оценке по шкале TIMI > 3 балла при поступлении больного в стационар (чувствительность – 76%; специфичность – 89%). Практически аналогичными характеристиками в отношении неблагоприятного прогноза ОКС с повышением сегмента S-T обладал уровень неоптерина (>10,45 нмоль/л) [4].

При ИБС с хронической сердечной недостаточностью I–IV функциональных классов (классификация NYHA) определена достоверная корреляция между уровнями СРБ и провоспалительного цитокина – ИЛ-8 как показателей системного воспаления, а также уровня NT-proBNP как показателя декомпенсации кровообращения. Высокие сывороточные уровни указанных факторов рассматриваются авторами как неблагоприятные предикторы смерти [8].

Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии. Нормотензивное потомство родителей с АГ часто имеет нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, что подразумевает генетическую составляющую в развитии эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция в условиях хронической АГ связана с сочетанием прямого повреждения, вызванного давлением, и повышенного окислительного стресса. Несколько ферментных систем, включая НАДФН-оксидазу, ксантиноксидазу и циклооксигеназу, а также сниженная активность супероксиддисмутазы генерируют активные формы кислорода (АФК). Избыток супероксидных анионов связывается с оксидом азота (NO), снижая биодоступность NO и генерируя провоспалительный окислитель-пероксинитрит. Снижение биодоступности NO является центральным фактором, связывающим окислительный стресс с эндотелиальной дисфункцией и гипертонией. Люди, чувствительные к соли, могут быть очень чувствительны к гемодинамическому стрессу, вызванному увеличением объема крови, что приводит к перепроизводству TGF-бета, окислительному стрессу и ограничению биодоступности NO.

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о роли иммунной системы в регуляции АД и сердечно-сосудистого риска, связанного с гипертонией. Первая линия обороны иммунитета включает в себя врожденную реакцию и происходит очень быстро. Вторая линия защиты, а именно адаптивный иммунитет, характеризуется запоздалой, но очень целенаправленной реакцией. С точки зрения развития АГ взаимодействие между этими двумя компонентами иммунной системы представляется существенным.

Т-клеточные цитокины играют центральную роль в патофизиологии ССЗ и гипертонии и способствуют повреждению конечных органов. Одним из первых идентифицированных и наиболее хорошо охарактеризованных цитокинов в отношении АГ является IL-17. Т-хелперные клетки 17 (Th17) и их провоспалительный цитокин IL-17 играют существенную роль при гипертонических аутоиммунных заболеваниях и эндотелиальной дисфункции. В частности, CD4+ Т-клетки людей с артериальной гипертензией продуцировали более высокое количество IL-17A, чем нормотензивный контроль CD8+ Т-клетки продуцировали более высокое количество IFN-γ у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивным контролем.

Наивная CD4+ Т-клетка, в зависимости от цитокиновой среды, поляризуется на фенотипы Th1, Th2, Th17 или Treg. Фенотип Th1 генерируется в среде IL-12 и интерферона (IFN)-γ и преимущественно секретирует IL-2, TNF-α и IFN-γ. Фенотип Th2 генерируется в среде IL-4 и преимущественно секретирует IL-4 и IL-10. Фенотип Th17 требует IL-6, IL-21, IL-23, трансформирующего фактора роста (TGF)-β и IL-1β; активируется альдостероном и секретирует IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Фенотип Treg генерируется в среде TGF-β1 с низкой концентрацией IL-6, а его противовоспалительная активность проявляется секрецией иммуносупрессивных иммунных факторов, таких как IL-9, IL-10, TGF-β и цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и прямым межклеточным контактом. Наконец, цитокины часто имеют перекрывающиеся функции, что представляет собой проблему в исследованиях, нацеленных на отдельные цитокины, чтобы оценить их роль в гипертонии и повреждении тканей. Все эти обстоятельства ответственны за вариабельность в улучшении АГ, обусловленную подавлением специфических цитокинов.

В то время как провоспалительные цитокины, такие как IL-17, IFN-γ и TNF-α, оказывают пагубное влияние в патогенезе АГ, роль противовоспалительного IL-10 является защитной. Адаптивные иммунные реакции, опосредованные как Т-клетками, так и В-клетками, играют ключевую роль в развитии гипертонии и опосредовании повреждения органов-мишеней. Активация адаптивного иммунитета как Т-клеток, так и в-клеток инициируется на ранних стадиях заболевания и вносит значительный вклад в важные патогенетические изменения за счет высвобождения провоспалительных цитокинов и антител. Это приводит к изменению экспрессии почечного транспортера натрия и сосудистого эндотелия, а также сердечного, почечного и периваскулярного фиброза. В то время как эти механизмы были хорошо определены в моделях животных, у людей имеется меньше доказательств. Бесспорно, такое большое количество доказательств оправдывает разработку новых антигипертензивных стратегий, нацеленных на адаптивный иммунитет гипертензивных механизмов.

Наиболее интригующим новшеством в мозаике механизмов, возникших в последнее десятилетие и способствующих развитию ГБ, стало открытие того, что компоненты врожденного и адаптивного иммунитета также участвуют в развитии ГБ. Хотя в прошлом ангиотензин II, один из основных факторов, влияющих на уровень артериального давления, уже был описан как ос-

новной триггер воспаления в сосудах сопротивления и почках, только 10 лет назад стало ясно, что активация иммунитета с помощью ангиотензин II является патогенетическим механизмом, участвующим в возникновении гипертонии, а не просто случайным эффектом поражения органов-мишеней. Нервная система и иммунная система имеют общую способность выполнять роль привратника на стыках между внутренней и внешней средой.

Ранние свидетельства общности этих двух систем задним числом привели к выявлению некоторых их ключевых компонентов, как основных игроков нервной системы и иммунитета. На самом деле различные стимулы могут активировать обе системы, которые, в свою очередь, распознают и интегрируют соответствующие реакции, направленные на поддержание гомеостаза. Хорошо известно, что иммунные органы непосредственно иннервируются вегетативной нервной системой. Обильные вегетативные волокна, главным образом симпатические норадренергические волокна, могут быть четко распознаны как в первичных (костный мозг и тимус), так и во вторичных (селезенка и лимфатические узлы) лимфоидных органах. Имеющиеся данные подтверждают представление о том, что симпатическая

нервная система регулирует иммунные и воспалительные реакции, причем некоторые сообщения описывают активирующие роли и другие предлагают смягчающие действия. Крупный прорыв в этой области исследований произошел на этапе, когда была открыта нейрофизиологическая основа воспалительного рефлекса. Кроме того, было также доказано, что активация адренергических нейронов селезенки, опосредованная блуждающим нервом, связана с праймингом специфического подмножества Т-клеток в белой пульпе селезенки, которая продуцирует ацетилхолин. В свою очередь, ацетилхолин-продуцирующие Т-клетки сигнализируют макрофагам красной пульпы и маргинальной зоны через Альфа-7-никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (a7nAChR), для того чтобы в конечном счете ингибировать продукцию TNF и других цитокинов в селезенке. В целом, вышеприведенные соображения поддерживали в течение многих лет идею о том, что это может стать новым способом регуляции иммунных и воспалительных реакций путем тонкой настройки симпатической иннервации, направленной на иммунные органы.

Заключение. Таким образом, ремоделирование сердца при АГ, по сути, является компенсаторной реакцией, которая дает возможность сердцу работать в условиях повышенного АД. Стратификация риска для пациента является важной целью, поскольку она определяет стратегии лечения и последующего наблюдения, конечной целью которых является влияние на естественное течение болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляви А.Л., Кенжаев С.Р., Алимов Д.А., Кенжаев М.Л., Рахимова Р.А., Койиров А.К., Мирмаксудов М. СТАТИНЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(1):54-64.

2. Галиханова Л.И., Сагадеева Э.Г., & Муталова Э.Г. (2019). Ремоделирование сердца у молодых женщин с ожирением. Медицинский вестник Башкортостана, 14 (3 (81)), 9-15.

3. Зыков М.В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2015.3:68-78.

4. Михин В.П., and Тюриков, П.Ю.. "Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС Со стабильной стенокардией" Медицинский совет, no. 13, 2016, pp. 56-60.

5. Tilloeva, S. S. (2020). Study of psychoemotional status and life quality of patients with bronchial asthma in combination of arterial hypertension, effects of complex therapy. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7(3), 3786-3790. Retrieved from www.scopus.com

6. Yuldashova, R., Tilloeva, S., Djuraeva, N., Adizova, D., Sultanova, N., & Asrorov, A. (2024). Efficiency of ferrotherapy when using different groups of iron drugs in patients with Helicobacter pylori. In BIO Web of Conferences (Vol. 121, p. 03004). EDP Sciences.

7. Yuldashova, R.U. (2022) Ways To Increase The Efficiency Of Ferrotherapy In Iron Deficiency Anemia Taking Into Account The Presence Of Helicobacteriosis. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 13, DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S09.576.

8. Zaripova D.Ya., Abdullaeva M.A., Sultonova N.A., Ahmedov F.K., Nasirova Z.S., Umurov E.U., Shukrullaeva G.Zh. Optimizaciya mer diagnostiki rannej menopauzy i prezhdevremennoj menopauzy. Zhuranl Reproduktivnoe zdorov'e vo stochnaya Evropa. 2024;14 (5). S.617-628.

9. Zaripova D.Ya. Diagnosticheskie kriterii vyyavleniya osteoporoza v perimenopauzal'nom

periode. Reproduktivnoe zdorov'e vo stochnaya Evropa. 2024;14 (5). S.590-598.

10. Jarylkasinova, G. J., Mavlyanov, I. R., & Yuldashova, R. U. (2020). Pharmacoeconomic efficacy of ferrous and ferriciron supplements in the territory of the republic of Uzbekistan. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7(8), 1310-1315. Retrieved from www.scopus.com

11. Negmatullaeva M.N., Tuksanova D.I., Zaripova D.Ya. Structural-optical properties of blood serum and their role in predicting the development of osteoporosis in perimenopause. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2024;24(3):71-76. (In Russ.)

12. Rakhmonkulova Nargiza & Nematilllaeva, Mastura & Tuksanova, Dilbar & Kholova, Nodira & Solieva, Nozima. (2024). Comparative characterization of liver morphometric parameters during pregnancy in experimental chronic renal failure. BIO Web of Conferences. 121. 04004.

13. Akhmedov F.K., Negmatullaeva, M.N., Tuksanova, D.I. Features of renal function in women with complicated preeclampsia. International Journal of Current Research and Review, 2021, 13(1), P.70–74

14. Ashurova N.G., Bobokulova S.B. Prediction of menstrual-ovarian cycle disorders in adolescent girls based on the study of genetic markers. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2024; 24(5): 12-18. (In Russ.)