2. Борzych, А. Н. Динамика плацентарно-плодовых связей в третьем триместре беременности и в родах у женщин-киргизок, проживающих в высокогорье [Текст] / А. Н. Борzych, А. П. Милованов, Л. Д. Рыбалкина // Морфо-функциональное состояние системы мать-плацента-плод-новорожденный в экстремальных условиях : тез.доклад. – Фрунзе, 1987. – С. 20-23.
3. Брусиловский, А. И. Гистогенетические основы морфофункциональной вариабельности плаценты человека и её адаптивное значение в системе «мать-плод» [Текст] / А. И. Брусиловский // Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод-новорожденный в экстремальных условиях : тез.докл. – Фрунзе, 1987. – С. 7-11.
4. Данияров, С. Б. Адаптивные перестройки системы кровообращения в условиях высокогорья [Текст] / С. Б. Данияров // Физиология висцеральных систем. – 1992. – Т. 3. – С. 5-9.
5. Димитров, Д. Я. Анемии беременных (гемогестозы) [Текст] : пер. с болг. / Д. Я. Димитров. – 2-е изд., перераб. и доп. – София : Медицина и физкультура, 1980. – 198 с.
6. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности [Текст] / В. И. Краснополянский, Л. С. Логутова, В. А. Туманова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 13-16.
7. Возможности прогнозирования осложнений беременности при доплерометрии в I триместре беременности [Текст] / В. И. Краснополянский, Л. И. Титченко, М. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 36-39.
8. Лебедева, И. М. Нарушения взаимoadaptации матери и плода и возможности её коррекции после воздействия высотной гипоксии [Текст] / И. М. Лебедева, Б. А. Рыскулова, К. К. Калашникова // Морфо-функциональное состояние системы мать-плацента-плод-новорожденный в экстремальных условиях : тез.докл. конф., Фрунзе, 1987. – С. 23-27.
9. Медербекова, Шарбубу Течение беременности и родов и сократительная деятельность матки у многоорожающих юга и высокогорья Киргизии [Текст] : автореф. дисс. ... канд. мед.наук / Шарбубу Медербекова. – Фрунзе, 1990. – 24 с.

Чаулин А.М.

Значение толл-подобных рецепторов при атеросклерозе

*Самарский государственный медицинский университет
(Россия, Самара)*

doi: 10.18411/lj-09-2020-20

idsp: ljjournal-09-2020-20

Аннотация

В статье рассматривается роль толл-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваниях. Обсуждаются сложные патофизиологические взаимодействия между TLR и воспалением, и иммунным ответом при атеросклерозе.

Ключевые слова. Толл-подобные рецепторы, врожденный иммунитет, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract

The article discusses the role of toll-like receptors (TLR) in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Complex pathophysiological interactions between TLR and inflammation and the immune response in atherosclerosis are discussed.

Keywords: Toll-like receptors, innate immunity, atherosclerosis, cardiovascular disease.

Введение

Атеросклероз вызывает сердечно-сосудистые заболевания, ведущую причину смерти во всем мире [1, 2, 3]. Поэтому изучение патофизиологии атеросклероза является важнейшим исследовательским направлением современного здравоохранения [1, 2]. Поиск новых биомаркеров необходим для совершенствования диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3, 4].

Атеросклеротический процесс, также описываемый как «уплотнение (затверждение) артерий», вызывается множеством местных и системных факторов риска и часто проявляется наряду с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями,

такими как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, дислипидемия и гипертония [5, 6]. Появляется все больше доказательств того, что механизмы врожденного иммунитета могут инициировать и ускорять атеросклероз [7]. Недавние данные связывают врожденную чувствительность с нижележащими молекулярными сигнальными каскадами при атеросклерозе [8, 9]. В этом обзоре мы рассмотрим биологическое значение толл-подобных рецепторов (TLR) как важнейших преобразователей сигналов, которые регулируют иммунные ответы во время атеросклероза.

TLR являются наиболее хорошо охарактеризованными PRR, из которых 11 были идентифицированы у людей и 13 у мышей [9, 10, 11]. TLR экспрессируются рядом иммунных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и неиммунные клетки, такие как эпителиальные клетки [12, 13]. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR11 экспрессируются во внеклеточном пространстве и обнаруживают липопептиды [14, 15]. Бактериальные и вирусные нуклеиновые кислоты распознаются TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 и мышинным TLR13. Все они находятся в эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах и лизосомах [16].

Функциональное разнообразие внеклеточных TLR при атеросклерозе

И мышинные, и человеческие атеросклеротические поражения демонстрируют повышенную экспрессию TLR. Исследования Dunzendorfer *et al.* описали влияние нарушенного кровотока на эндотелий сосудов и продемонстрировали, что эндотелиальные клетки, находящиеся в условиях ламинарного кровотока *in vitro*, менее чувствительны к лигандам TLR2 [17, 18]. Напротив, нарушенный поток, по-видимому, вызывает ту же экспрессию и реакцию, что и статический поток, подтверждая, что ламинарный поток снижает развитие чувствительности TLR2 - в соответствии с участками развития поражения [18, 19]. В другом исследовании TLR2 снижение атерогенеза наблюдалось, когда полное истощение было получено у мышей-кроссбредов *TLR2^{-/-}LDLR^{-/-}* по сравнению с *LDLR^{-/-}* мышами после 10 и 14 недель на диете с высоким содержанием жиров [20], но не в исследованиях химер костного мозга, это открытие наводит на мысль, что избирательная экспрессия клеточного типа TLR2 вносит различный вклад в развитие поражения. Mullick *et al.* выявили, что экспрессия TLR2 повышена на поверхности эндотелиальных клеток в сайтах, предрасположенных к развитию атеросклероза, таких как внутренняя кривизна дуги аорты у мышей *LDLR^{-/-}* [19, 20, 21].

В другом исследовании Choi *et al.* Было обнаружено, что TLR4 обнаруживает минимально окисленный липопротеин низкой плотности (mmLDL); действовать как медиатор макропиноцитоза и, в конечном итоге, играть роль в образовании патогномоничных «пенистых клеток» [21]. Интересно, что было обнаружено, что TLR4 вносит вклад в формирование атеросклеротической бляшки в большей степени, чем TLR2 [22]. Стюарт *и др.* продемонстрировали, что комплекс, распознающий oxLDL, состоит из TLR4, TLR6 и акцепторного рецептора CD36, представляющего собой гетеродимер, способствующий стерильному воспалению [23]. В отличие от предыдущих исследований TLR2, когда *ApoE^{-/-}* мыши с дефицитом TLR4 были инфицированы *P. gingivalis* они были парадоксальным образом более восприимчивы к развитию атеросклероза, проявляясь повышенным уровнем воспалительных клеток Th17 [24].

Эндосомные рецепторы TLR7 и TLR8 обнаруживают вирусную оцПНК и собственную ПНК, высвобождаемую из некротических клеток. Некоторые исследования показали, что TLR8 лишен сигнальной функции у мышей, тогда как TLR7 был определен как функциональный [25]. У человека как TLR7, так и TLR8 передают сигнал и активируют транскрипцию генов [26]. В своем исследовании TLR7 при атеросклерозе Salagianni *et al.* обнаружили, что TLR7 может играть защитную роль, ограничивая провоспалительную активность моноцитов/макрофагов [27].

Также предполагается, что TLR играют роль в патогенезе факторов риска. Первым звеном в этом направлении был метаболический синдром. В исследовании, проведенном Vijay-Kumar M., авторы продемонстрировали, что трансплантация кишечной микробиоты от *TLR5*^{-/-} мышей WT без микробов вызвала прибавку в весе у реципиентов, включая изменения метаболического синдрома [28], что указывает на нарушение работы TLR и врожденная иммунная система может вызывать инсулинорезистентность.

Заключение. TLR являются ключевыми организаторами механизмов ранней врожденной иммунной защиты, активируя канонические и неканонические пути воспаления. Во время атеросклероза эти механизмы могут быть вредными, что видно по активации TLR2 и TLR4. В целом, есть широкие возможности для дальнейшего анализа потребности в TLR при различных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях. Дальнейшие исследования потребуют механистического понимания сложного баланса, прямого и опосредованного факторами риска эффектов TLR при ССЗ.

1. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59(11):66–75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020; 11(1): 112-121. doi: 10.17816/clinpract21218
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R., Ahn S.Y., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128.
5. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
6. Robbins J.M., Webb D.A., Sciamanna C.N. Cardiovascular comorbidities among public health clinic patients with diabetes: The Urban. Diabetics Study. *BMC Public Health*. 2005;5:15.
7. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ. J*. 2010;74:213–220.
8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 5. С. 105-112. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13>
9. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
10. Laberge M.A., Moore K.J., Freeman M.W. Atherosclerosis and innate immune signaling. *Ann. Med*. 2005;37:130–140.
11. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783–801.
12. Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Чаулин А.М., Александрова О.С. Сердечные тропонины: биохимические и клинические особенности // Дневник науки. 2019. № 8 (32). С 8. eLIBRARY ID: 39422909.
13. Чаулин А.М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020; 1(53):111-128. DOI: 10.21685/2072-3032-2020-1-13
14. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 26-31. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-26-31
15. Cole J.E., Mitra A.T., Monaco C. Treating atherosclerosis: The potential of Toll-like receptors as therapeutic targets. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010;8:1619–1635.
16. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // International Journal of Biomedicine. 2020;10(3). [http://dx.doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RAX](http://dx.doi.org/10.21103/Article10(3)_RAX)

17. Dunzendorfer S., Lee H.K., Tobias P.S. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity. *Circ. Res.* 2004;95:684–691.
18. Mullick A.E., Tobias P.S., Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3149–3156.
19. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., Bell T.A., 3rd, Tobias P.S., Curtiss L.K. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J. Exp. Med.* 2008;205:373–383.
20. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
21. Choi S.H., Harkewicz R., Lee J.H., Boullier A., Almazan F., Li A.C., Witztum J.L., Bae Y.S., Miller Y.I. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake. *Circ. Res.* 2009;104:1355–1363.
22. Higashimori M., Tatro J.B., Moore K.J., Mendelsohn M.E., Galper J.B., Beasley D. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:50–57.
23. Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Deng J., Halle A., Rayner K.J., Boyer L., Zhong R., Frazier W.A., et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.* 2010;11:155–161
24. Hayashi C., Papadopoulos G., Gudino C.V., Weinberg E.O., Barth K.R., Madrigal A.G., Chen Y., Ning H., LaValley M., Gibson F.C., 3rd, et al. Protective role for TLR4 signaling in atherosclerosis progression as revealed by infection with a common oral pathogen. *J. Immunol.* 2012;189:3681–3688.
25. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O., Sato S., Sanjo H., Hoshino K., Horiuchi T., Tomizawa H., Takeda K., Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2002;3:196–200.
26. Jurk M., Heil F., Vollmer J., Schetter C., Krieg A.M., Wagner H., Lipford G., Bauer S. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol.* 2002;3:499.
27. Salagianni M., Galani I.E., Lundberg A.M., Davos C.H., Varela A., Gavril A., Lyytikäinen L.P., Lehtimäki T., Sigala F., Folkersen L., et al. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining “inflammatory” macrophage activation. *Circulation.* 2012;126:952–962.
28. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S., Sitaraman S.V., Knight R., Ley R.E., Gewirtz A.T. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328:228–231.

Чаулин А.М.

Некоторые современные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний

*Самарский государственный медицинский университет
(Россия, Самара)*

doi: 10.18411/lj-09-2020-21

idsp: ljjournal-09-2020-21

Аннотация

Поиск новых биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний является важной задачей современных исследований. В данной статье рассмотрены перспективные биомаркеры для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины и пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Ключевые слова: Лабораторная диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины, пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9, PCSK-9.

Abstract

The search for new biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases is an important task of modern research. This article discusses promising biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases: catestatin, highly sensitive cardiac troponins and proprotein-convertase subtilisin/Kexin type 9.

Keywords: Laboratory diagnostics, cardiovascular diseases, catestatin, highly sensitive cardiac troponins, proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK-9.