

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СКАВЕНДЖЕР-РЕЦЕПТОРОВ МОНОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ДАВЛЯТШИНА НУРФИЯ ЗУФАРОВНА, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-900-333-92-51, e-mail: nurfiya.20@mail.ru

МАЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru

МУХАМЕТГАЛИЕВА АЛИЯ РАФИКОВНА, студентка кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-960-087-09-14, e-mail: aliya_rafikovna@mail.ru

МАЙКОВА ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА, канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-917-917-28-63, e-mail: kazan.gen@gmail.com

КРАВЦОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-905-312-99-80, e-mail: okravz@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — оценка уровня экспрессии генов, относящихся к классу скавенджер-рецепторов, при разных клинических формах атеросклероза. **Материал и методы.** Анализ экспрессии генов скавенджер-рецепторов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 моноцитов и макрофагов проводили у 150 человек: 1-я группа — больные с мультифокальным атеросклерозом ($n=48$); 2-я группа — больные с ишемической болезнью сердца, осложненной острым коронарным синдромом ($n=46$); 3-ю группу составили пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения сосудов, но с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ($n=47$). Анализ экспрессии генов проводили в периферической крови, а у пациентов с мультифокальным атеросклерозом — дополнительно в атеросклеротических бляшках. Группа контроля была представлена популяционной выборкой из 9 человек без наследственной отягощенности, без факторов риска и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** В результате исследования выявлены различия экспрессии гена скавенджер-рецептора CD36 в периферической крови и атеросклеротических бляшках у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, экспрессия гена рецептора MSR1 была замечена только в атеросклеротических бляшках и отсутствовала в периферической крови у этих больных. Экспрессия гена скавенджер-рецептора CD68 была значительно выше в крови у пациентов с мультифокальным атеросклерозом независимо от степени выраженности атеросклеротического процесса. Наиболее высокие показатели SCARB2 наблюдались в группе с мультифокальным атеросклерозом, а наименее выраженные показатели — в группе с острым коронарным синдромом. **Заключение.** Полученные результаты позволяют оценивать экспрессию генов скавенджер-рецепторов как важный маркер атеросклеротического поражения сосудов. При этом различие уровня экспрессии этих генов у пациентов с разной степенью выраженности заболевания может являться как диагностическим, так и прогностическим показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Ключевые слова: экспрессия генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов, мультифокальный атеросклероз, факторы риска, атеросклеротические бляшки.

Для ссылки: Особенности экспрессии генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза / Н.З. Давлятшина, С.Д. Маянская, О.А. Кравцова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С. 13—18. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).13-18.

THE FEATURES OF MONOCYTE AND MACROPHAGE SCAVENGER-RECEPTORS GENE EXPRESSION IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ATHEROSCLEROSIS

DAVLYATSHINA NURFIYA Z., postgraduate student of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-900-333-92-51, e-mail: nurfiya.20@mail.ru

MAYANSKAYA SVETLANA D., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru

MUHAMETGALIEVA ALIYA R., student of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-960-087-09-14, e-mail: aliya_rafikovna@mail.ru

MAIKOVA EVGENIYA V., C. Biol. Sci., assistant of professor of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-917-917-28-63, e-mail: kazan.gen@gmail.com

KRAVTSOVA OLGA A., C. Biol. Sci., associate professor of the Department of biochemistry and biotechnology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-905-312-99-80, e-mail: okravz@yandex.ru

Abstract. Aim. Evaluation of the gene expression level related to the class of scavenger-receptors in different clinical forms of atherosclerosis was performed. **Material and methods.** Gene expression analysis of scavenger-receptors CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 of the monocytes and macrophages was performed on 150 people. Among

those there were 48 patients with confirmed diagnosis of multifocal atherosclerosis (group 1). Group 2 consisted of patients with coronary heart disease complicated with acute coronary syndrome (46 persons). The 3rd group consisted of patients without clinical evidence of atherosclerotic vascular lesions, but with the presence of risk factors of cardiovascular disease (47 people). Gene expression analysis was performed in peripheral blood in multifocal atherosclerosis patients and in atherosclerotic plaques in addition. Control group was represented by a population sample of 9 people without family history, risk factors or clinical manifestations of cardiovascular disease. **Results and discussion.** The study of gene expression revealed the differences of scavenger-receptor CD36 in peripheral blood and atherosclerotic plaques in patients with multifocal atherosclerosis. MSR1 receptor gene expression was seen only in atherosclerotic plaques. It was absent in peripheral blood of those patients. Gene Expression of scavenger-receptor CD68 in blood was significantly higher in patients with multifocal atherosclerosis irrespective of its degree. The highest figures of SCARB2 were observed in multifocal atherosclerosis group and the least performance — in acute coronary syndrome group. **Conclusion.** The results allow assessing gene expression of scavenger-receptors, which is an important marker of atherosclerotic vascular lesions. This difference in gene expression levels in patients with varying disease severity can be used both as diagnostic and prognostic indicators of atherosclerotic lesions of the vascular wall.

Key words: gene expression of scavenger-receptors monocyte and macrophage, multifocal atherosclerosis, risk factors, atherosclerotic plaques.

For reference: Davlyatshina NZ, Mayanskaya SD, Muhametkalieva AR, Maykova EB, Kravtsova OA. The features of monocyte and macrophage scavenger-receptors gene expression in different clinical forms of atherosclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 13—18. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).13-18.

Введение. Атеросклероз год от года молодеет и, несмотря на развитие медицинской науки, ставит все больше и больше вопросов, колоссальное количество которых остается без ответа. Общеизвестно, что окислительный стресс является одним из главных процессов, лежащих в основе инициации и прогрессирования атеросклероза, а одной из основных мишеней действия активных форм кислорода являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Окислительно-модифицированные ЛПНП обнаруживаются в условиях *in vivo* в атеросклеротических бляшках (АБ), так как являются важнейшим патогенетическим звеном развития атеросклероза [1]. Эти результаты исследований суммированы в окислительной гипотезе атеросклероза. Согласно данной гипотезе, для того чтобы начать взаимодействие со сквенджер-рецепторами на поверхности моноцитов и инициировать процесс их накопления в клетках, ЛПНП должны подвергнуться процессу модификации.

Необходимо отметить, что механизм модификации ЛПНП плазмы крови в естественных условиях изучен недостаточно. Известно, что после окисления ЛПНП легко распознаются поверхностными рецепторами, которые неизбирательно связываются практически с любыми инородными частицами и предназначены для их устранения из межклеточной среды.

Американцы Дж. Гольдштейн и М. Браун, изучая гиперхолестеринемию (ГХС), открыли эти неспецифические рецепторы, назвав их сквенджер-рецепторами (от англ. *scavenger* — мусорщик), и показали их роль в процессах, связанных с адгезией и фагоцитозом, за что в 1985 г. им была присуждена Нобелевская премия [2]. Среди механизмов функционирования сквенджер-рецепторов выделяют эндоцитоз, фагоцитоз, адгезию и передачу различных сигналов. Помимо модифицированных липопротеинов сквенджер-рецепторы также могут распознавать белки плазмы крови, аполипопротеины А и Е, апоптотические клетки, двуцепочечную РНК и т.д.

Однако наибольшее количество работ связано с исследованием роли сквенджер-рецепторов в процессах модификации ЛПНП и липопротеидов вы-

сокой плотности (ЛПВП) в периферической крови [3]. Известно, что модифицированные, или окисленные, ЛПНП (оЛПНП) посредством сквенджер-рецепторов транспортируются моноцитами в сосудистую стенку и накапливаются в субэндотелиальном пространстве, реализуя свой цитотоксический потенциал. Здесь они могут играть центральную роль в прогрессировании атеросклероза за счет ускорения темпов поглощения и накопления липопротеинов, приводящих к образованию пенистых клеток, либо цитотоксического действия по отношению к эндотелиальным клеткам, что приводит к потере целостности эндотелия и развитию осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Задержка клиренса ЛПНП способствует пролонгации их циркуляции в периферической крови и ускоренному модифицированию, что, безусловно, вносит существенный вклад в развитие атеросклероза [4]. Действительно, пациенты с факторами риска ССЗ, как правило, имеют более высокий уровень оЛПНП, что может служить прогностическим маркером прогрессирования атеросклероза [5].

В связи с этим, **целью** данного исследования явилась оценка уровня экспрессии генов, относящихся к классу сквенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов при разных клинических формах атеросклероза.

Материал и методы. Обследовано 150 человек в возрасте от 30 до 75 лет, не состоящих в родстве и сопоставимых по социально-экономическому и этническому статусу. Включение больного в исследование осуществлялось после получения информированного согласия, в том числе и на проведение генетического тестирования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. В зависимости от степени выраженности клинических и морфологических проявлений атеросклероза пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 48 пациентов с диагнозом мультифокального атеросклероза (МФА), подтвержденным клинико-диагностическими методами; 2-я группа — 46 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной острым коронарным синдромом

(ОКС); 3-я группа — 47 пациентов без клинических признаков атеросклеротического поражения сосудов, но с наличием факторов риска (ФР) развития ССЗ. Группа контроля (4-я группа) представлена популяционной выборкой из 9 человек (5 женщин и 4 мужчин), жителей г. Казани, без наследственной отягощенности, ФР и клинических проявлений ССЗ. Обследование контрольной группы включало измерение артериального давления (АД), антропометрию (рост, вес), социально-демографические характеристики, курение, потребление алкоголя (частота и типичная доза), уровень физической активности, оценка липидного профиля [общий холестерин (ОХ)], триглицериды (ТГ), ЛПНП и ЛПВП. Всем пациентам проводился анализ экспрессии генов сквенджер-рецепторов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 в периферической крови; в 1-й группе дополнительно анализировалась экспрессия генов в атеросклеротических бляшках (АБ) из сонных артерий, изъятых в ходе оперативных вмешательств. Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания, аутоиммунные болезни, диагностированные опухоли, психические заболевания, отказ от генетического тестирования. На каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта.

Выделение тотального препарата РНК проводили из 100 мкл цельной крови, взятой с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) с использованием TRIzol (Invitrogen, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Количественную оценку выделенных образцов РНК проводили спектрофотометрическим методом на NanoPhotometer P360 (IMPLEN, Германия). Для синтеза кДНК проводили реакцию обратной транскрипции с использованием коммерческого набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Анализ экспрессии генов CD36, CD68, MARCO, MSR1, SCARB2 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов зондов и праймеров согласно протоколу фирмы-производителя (Applied Biosystems, США). В качестве референтного гена использовали ген β -актина. Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали с использованием метода, предложенного K. Livak и T. Schmittgen [6]. Достоверность различий определялась с исполь-

зованием непараметрического статистического критерия Стьюдента (t-теста), различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводили с применением стандартных программ Microsoft Excel, 2010.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика больных по группам представлена в табл. 1. Эти группы были сопоставимы по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию ФР атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Больные МФА с поражением от трех сосудистых бассейнов и более составили 1-ю группу. Среди них преобладали больные (45,8%) с перенесенным мозговым инсультом, 23% — с критическими стенозами артерий нижних конечностей, 41,7% — с хроническими формами ИБС. Среди больных МФА преобладали мужчины (92%). У всех больных МФА изучалась частота основных сердечно-сосудистых ФР: АГ, курение, ГХС (общий холестерин $>5,5$ ммоль/л), отягощенная наследственность [по артериальной гипертензии (АГ), ИБС] и абдоминальное ожирение (АО) (см. табл. 1). 2-я группа была представлена пациентами, поступившими в отделение неотложной кардиологии с клиникой ИБС, осложненной ОКС, из них 26 человек (56,5%) с подъемом и 20 человек (43,5%) без подъема сегмента ST имели все основные сердечно-сосудистые факторы риска: АГ, АО, ГХС и курение. В этой группе пациентов гемодинамически значимых стенозов сонных и периферических артерий выявлено не было. В 3-й группе были пациенты со следующими факторами риска развития ССЗ: курение, дислипидемия, гипертриглицеридемия, АГ, ожирение, компенсированный сахарный диабет, гиподинамия. До трех факторов риска развития ССЗ наблюдалось у 28 человек (54,7%), больше трех факторов риска развития ССЗ — у 19 человек (45,3%).

MARCO-рецептор макрофагов является частью иммунной антибактериальной системы. Ген данного рецептора также экспрессируется в макрофагах, и во время воспаления его экспрессия повышается. Однако еще нет данных об участии данного рецептора в атеросклерозе. В нормальных клетках мышей MARCO экспрессируется только в макрофагах маргинальной зоны селезенки и в

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных по группам

Показатель	1-я группа, n=48 чел.	2-я группа, n=46 чел.	3-я группа, n=47 чел.
Возраст, годы ($M \pm m$)	62,3 \pm 7,2	63,4 \pm 9,2	60,8 \pm 12,9
Мужчины, n (%)	44 (92%)	23 (50%)	13 (27,7%)
Женщины, n (%)	4 (8%)	23 (50%)	34 (72,3%)
Курение, n (%)	42 (87,5%)	19 (41,3%)	8 (17%)
Среднее значение индекса массы тела, кг/м ² ($M \pm m$)	26,6 \pm 3,9	28,14 \pm 5,7	29,1 \pm 5,2
Гиперхолестеринемия, n (%), $>5,5$ ммоль/л	22 (45,8%)	23 (50%)	38 (80,9%)
Гипертриглицеридемия, n (%), $>1,7$ ммоль/л	11 (23%)	24 (52,2%)	25 (53,2%)
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (68,75%)	30 (65,22%)	35 (74,47%)
Абдоминальное ожирение, n (%)	12 (25%)	19 (41,3%)	19 (40,4%)
Компенсированный сахарный диабет, n (%)	5 (10,42%)	1 (2,17%)	10 (21,28%)

макрофагах медулярной области лимфоузла (т.е. в клетках, которые стратегически расположены в месте, где производится захват патогенов из крови и лимфатических узлов). Также преимущественно экспрессируется в легких и печени [7]. В результате исследования экспрессии гена рецептора MARCO в группе контроля и в группе с атеросклерозом разной клинической формы отсутствовала экспрессия данного рецептора.

Ген MSR1 кодирует класс рецепторов — мусорщиков-макрофагов, которые включают в себя три различных типа (1, 2, 3), возникающих в результате альтернативного сплайсинга этого гена. Эти рецепторы, или изоформы, являются макрофаг-специфическим trimeric интегральных мембранных гликопротеинов, которые были вовлечены во многие макрофагассоциированные физиологические и патологические процессы, в том числе атеросклероз, болезнь Альцгеймера. Причем изоформы 1-го и 2-го типа являются функциональными рецепторами и способны опосредовать эндоцитоз модифицированных ЛПНП [8]. В нашем исследовании экспрессия гена рецептора MSR1 обнаружена только в группе с АБ у пациентов с МФА. При анализе периферической крови остальных групп экспрессия данного рецептора методами ПЦР не выявлена.

Ген рецептора CD68, расположенного на поверхности моноцитов, экспрессируется в моноцитах крови и тканевых макрофагах [9]. Известно, что скавенджер-рецептор CD68 участвует в связывании оЛПНП с моноцитами и макрофагами. Продолжи-

тельное связывание модифицированных ЛПНП скавенджер-рецептором CD68-активированных макрофагов играет важную роль в процессе образования пенных клеток в субэндотелиальном слое, что приводит к быстрому формированию АБ в сосудах [10]. При изучении АБ методом иммуногистохимии и окрашивании срезов антителами к CD68 выявили, что CD68-антигены присутствуют в пенных макрофагах в большом количестве. Учитывая эти свойства, определение антигенов к рецептору CD68 в настоящее время используется в качестве иммуногистохимического маркера для оценки воспалительных процессов в АБ [11] (табл. 2).

В нашем исследовании экспрессия гена CD68 наблюдалась во всех группах пациентов. При этом ее уровень был значительно выше в крови у пациентов с МФА по сравнению с другими группами, независимо от степени выраженности атеросклеротического процесса (рис. 1). Интересно, что из всех исследованных скавенджер-рецепторов в крови пациентов с ФР без клинических проявлений атеросклероза достоверно выявлена экспрессия только гена CD68, тогда как экспрессия других генов не обнаружена. Полученные данные позволяют предполагать особое диагностическое и прогностическое значение выявленной экспрессии гена CD68 у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза только лишь при наличии факторов риска.

Роль CD36 в атеросклерозе проявляется в опосредовании взаимодействия оЛПНП с макрофагами. Окисленные липиды усвоенных оЛПНП

Таблица 2

Относительный уровень (RQ) экспрессии генов скавенджер-рецепторов моноцитов и макрофагов

Группа	CD36		CD68		MSR1		SCARB2	
	RQ	<i>p</i> *	RQ	<i>p</i>	RQ	<i>p</i>	RQ	<i>p</i>
1-я, МФА, кровь	1,191	0,911	5,162	0,045	—	—	7,604	0,050
2-я, МФА, АБ	26,123	0,047	1,036	0,979	0,518	0,764	—	—
3-я, ИБС, осложненная ОКС	—	—	1,82	0,611	—	—	4,947	0,049
4-я, факторы риска	—	—	0,154	0,048	—	—	—	—

Примечание: RQ — во сколько раз изменяется экспрессия целевых генов у исследуемых групп относительно контроля, взятого за 1; **p* — уровень статистической значимости по сравнению с контролем; МФА — мультифокальный атеросклероз; АБ — атеросклеротические бляшки.

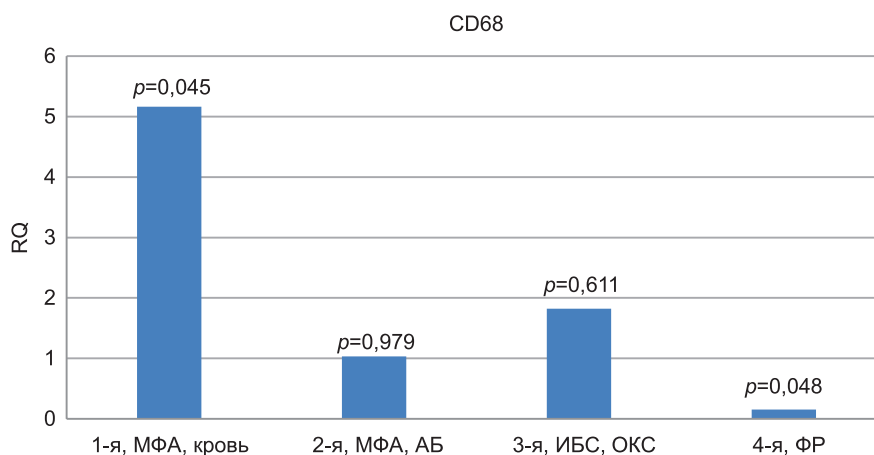


Рис. 1. Сравнение экспрессии гена CD68 у пациентов с МФА, ИБС, осложненной ОКС, и с наличием факторов риска при отсутствии клинической картины ССЗ относительно контроля (контроль взят за 1); *p* — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

способны повышать экспрессию CD36 через взаимодействие с ядерным гормональным рецептором PPAR- γ , что в свою очередь еще больше усиливает усвоение оЛПНП [12]. По данным Febbraio et al. скавенджер-рецептор CD36 вовлечен в процесс развития атеросклероза, а генетическая делеция, или блокада, CD36-индуцированного сигнального каскада сокращает образование АБ. Рецептор CD36, связывая различные лиганды (окисленные фосфолипиды, оЛПНП, тромбоспондин-1 и т.д.), оказывается вовлеченным во многие биологические процессы, такие как воспаление и атеросклероз. При анализе исследуемого гена самый высокий уровень экспрессии гена рецептора CD36 наблюдался в АБ у пациентов 1-й группы. По-видимому, это связано с тем, что количество тканевых макрофагов в сосудистой стенке значительно больше, чем моноцитов в периферической крови. С учетом этого можно предположить, что в тканях, богатых макрофагами, уровень экспрессии их рецепторных генов всегда будет выше, чем в крови. Причем при дестабилизации АБ активность экспрессии данного гена может существенно возрастать, что, возможно, обладает определенной диагностической и прогностической ценностью при оценке развития атеросклеротического процесса (рис. 2).

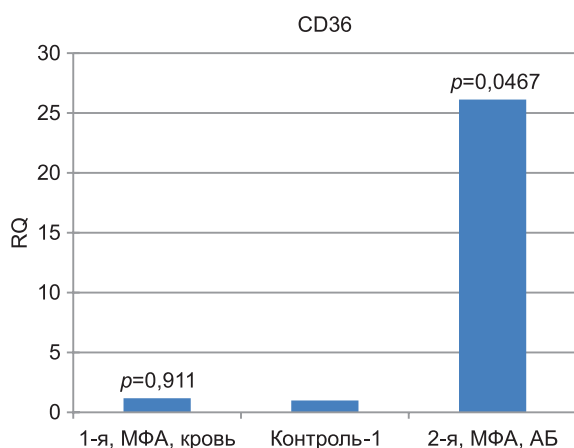


Рис. 2. Сравнение экспрессии гена CD36 в крови и АБ у пациентов относительно контроля; p — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

SCARB2 — скавенджер-рецептор класса В, экспрессирующий в разных типах клеток, в том числе моноцитах, макрофагах, адипоцитах и тромбоцитах. Представляет собой мембранный гликопротеин. Роль SCARB2 в атерогенезе была показана в *in vitro* в экспериментах и опытах с животными. Однако исследований, которые изучали бы человека, все еще мало, поэтому необходимы дополнительные данные о функции SCARB2 у человека, чтобы в дальнейшем использовать данный рецептор в качестве маркера для диагностики атеросклероза [13]. Согласно нашим данным, наиболее высокие показатели наблюдались в периферической крови у пациентов с МФА, а наименее выраженные показатели — в группе с ИБС, осложненной ОКС. У пациентов без клинических проявлений, но с наличием ФР, таких как ожирение, дислипидемия, курение и артери-

альная гипертензия (АГ), в атеросклеротических бляшках вообще отсутствовала экспрессия данного рецептора (рис. 3).

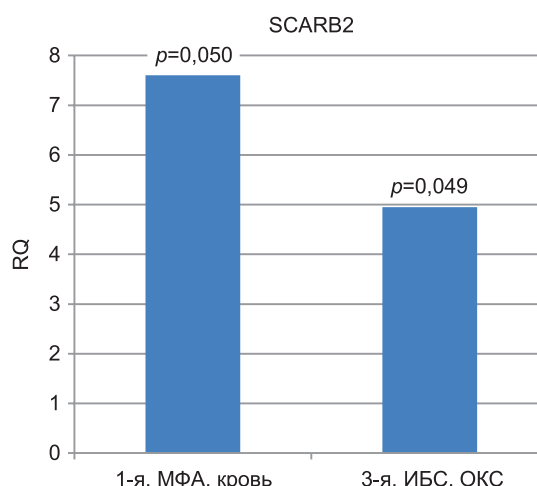


Рис. 3. Сравнение экспрессии гена SCARB2 у пациентов с МФА и ИБС, осложненной ОКС, относительно контроля (контроль взят за 1); p — статистическая значимость показателя по сравнению с контролем

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволяет оценивать экспрессию генов скавенджер-рецепторов как важный маркер атеросклеротического поражения сосудов. При этом различие уровня экспрессии этих генов у пациентов с разной степенью выраженности заболевания может являться как диагностическим, так и прогностическим показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов, входящих в группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям. Полученные данные в сочетании с дополнительными инструментальными исследованиями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, возможно, позволят улучшить точность диагностики инициации атерогенеза и возможных осложнений последнего.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оценка экспрессии генов, модифицирующих липиды, у пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза», утвержденной ученым советом Казанского государственного медицинского университета. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-00737. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ishigaki, Y. Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor / Y. Ishigaki, Y. Oka, H. Katagiri // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — Vol. 20. — P.363—369.

2. *Brown, M.S.* Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Ann. Rev. Biochem.* — 1983. — Vol. 52. — P.223—261.
3. Scavenger receptors class A-III and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages / V.V. Kunjathoor [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 51. — P.49982—49988.
4. *Steinberg, D.* Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis / D. Steinberg, J.L. Witztum // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P.2311—2316.
5. *Shimada, K.* Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease / K. Shimada, H. Mokuno, E. Matsunaga [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 174. — P.343—347.
6. *Livak, K.J.* Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods.* — 2001. — Vol. 25 (4) — P.402—408.
7. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO / M. Sankala [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* — 2002. — Vol. 277, № 36. — P.33378—33385.
8. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease / J.L. Kelley [et al.] // *Critical Reviews™ in Immunology.* — 2014. — Vol. 34, № 3. — P.241—261.
9. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts / L.A. Kunz-Schughart [et al.] // *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* — 2002. — Vol. 87. — P.215—223.
10. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages / G. Llaverias [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* — 2004. — Vol. 318, № 1. — C.265—274.
11. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque / E. Cojocar [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2012. — Vol. 53, № 1. — P.61—66.
12. Oxidized low density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation / Y. Jiang, M. Wang, K. Huang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 425. — P.121—126.
13. *Park, Y.M.* CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis / Y.M. Park // *Experimental & molecular medicine.* — 2014. — Vol. 46, № 6. — P.99.

REFERENCES

1. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 363–369.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *AnnRevBiochem.* 1983; 52: 223–261.
3. Kunjathoor VV. Scavenger receptors class A-III and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 49982–49988.
4. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2311–2316.
5. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K et al. Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 343–347.
6. Livak KJ. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct Method. *Methods.* 2001; 25 (4): 402–408.
7. Sankala M et al. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO. *Journal of Biological Chemistry.* 2002; 277 (36): 33378–33385.
8. Kelley JL et al. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease *CriticalReviews™ in Immunology.* 2014; 34 (3): 241–261.
9. Kunz-Schughart LA et al. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* 2002; 87: 215–223.
10. Llaverias G et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004; 318 (1): 265–274.
11. Cojocar E et al. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53 (1): 61–66.
12. Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 121–126.
13. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & molecular medicine.* 2014; 46 (6): 99.

© И.В. Долбин, А.Ю. Екимовских, 2017

УДК [616.441-008.64:616.12-005.4]-085.357.441:616.15-07

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ДОЛБИН ИГОРЬ ВАЛЕНТИНОВИЧ, докт. мед. наук, доцент, консультант, врач-кардиолог
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород,
ул. Чернышевского, 22, e-mail: dolbina.olesya20@yandex.ru

ЕКИМОВСКИХ АНТОН ЮРЬЕВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»,
Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, e-mail: aranel07@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучение влияния заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца на маркеры системного воспаления. **Материал и методы.** Обследовано 130 пациентов: 1-ю группу составили 43 больных со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом, 2-ю группу — 35 больных с острым коронарным синдромом, 3-ю