



Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе

Филатова А. Ю., Афанасьева О. И., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Тюрина А. В., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Цель. Проанализировать связь показателей липидного спектра крови, включая уровень липопротеида(а) (Лп(а)), субпопуляционного состава циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В ретроспективное одномоментное исследование было включено 76 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. Пациенты были разделены на группы: ИБС (58 [54;64] лет, n=56) с манифестацией заболевания до 55 лет и контрольную (62 [57;66] лет, n=20) без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий. Статины принимали 51 (91%) и 9 (45%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. В образцах сыворотки и плазмы были определены показатели липидного спектра и концентрация (Лп(а)). Фенотипирование клеток проводили методом прямой иммунофлуоресценции в культуре мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из крови; для определения цитокинов клетки активировали *in vitro* в присутствии блокатора внутриклеточного транспорта секреторных белков. Флуоресценцию клеток определяли с помощью цитофлуориметрии в потоке. **Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, частоте артериальной гипертензии и сахарного диабета. Концентрация Лп(а) в крови была выше в группе с ИБС по сравнению с контрольной (49 [10;102] мг/дл vs 12 [4,3;32] мг/дл, $p<0,05$). Содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) также было выше в группе ИБС (19 [15;24]% vs 13 [11;22]% от Тх17, $p=0,05$). Согласно данным логистического регрессионного анализа повышенная концентрация Лп(а) (≥ 30 мг/дл) и относительное количество Тх17/1 ($>14\%$ от Тх17) независимо друг от друга, уровня холестерина атерогенных липопротеидов, классических факторов риска и приема статинов ассоциировались с преждевременным развитием ИБС в общей группе пациентов с отношением шансов (ОШ) 4,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-20,2) и 10,9 (2,1-56,7), $p<0,05$, соответственно. Сочетание концентрации Лп(а) >30 мг/дл и Тх17/1 $>14\%$ многократно увеличивало шансы ранней манифестации ИБС (ОШ 28,0, 95% ДИ 4,31-181,75, $p=0,0005$).

Заключение. Впервые показано, что повышенная концентрация Лп(а) на фоне увеличенного содержания Тх17/1 связана с преждевременным развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ранней манифестацией ИБС у мужчин.

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, воспаление, Тх1, Тх17, Тх17/1.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР № 121031300186-2 "Атерогенные липопротеиды и их комплексы с биологически-активными компонентами плазмы крови при прогрессировании атеросклероза" (формирование групп пациентов, определение концентрации Лп(а), липидного спектра) и при поддержке гранта РНФ № 22-25-00051 "Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза;

участие атерогенных липопротеидов в активации клеток" (определение показателей клеточного иммунитета).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Афанасьева О.И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Арефьева Т.И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940, Клесарева Е.А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тюрина А.В. — аспирант отдела проблем атеросклероза ИКК, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ежов М.В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ИКК, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С.Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anastasia.m088@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИНФ — интерферон, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Трег — регуляторные Т-клетки, Тх — Т-хелперы, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин всех фракций атерогенных липопротеидов.

Рукопись получена 05.05.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022



Для цитирования: Филатова А. Ю., Афанасьева О. И., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Тюрина А. В., Ежов М. В., Покровский С. Н. Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5046. doi:10.15829/1560-4071-2022-5046. EDN YRUXGQ

Lipoprotein(a) concentration and the blood content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) in males with premature coronary artery disease

Filatova A. Yu., Afanas'eva O. I., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Tyurina A. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To analyze the relationship of blood lipid profile parameters, including the level of lipoprotein(a) (Lp(a)), and the content of circulating CD4+ T-lymphocytes with premature coronary artery disease (CAD).

Material and methods. This retrospective cross-sectional study included 76 men aged 40 to 79 years. Patients were divided into following groups: main

group — patients with CAD (58 [54;64] years, n=56) onset before the age of 55; control group — patients (62 [57;66] years, n=20) without CAD and obstructive CAD and peripheral arterial disease. Statins were taken by 51 (91%) and 9 (45%) patients in the main and control groups, respectively. In serum and plasma samples, lipid spectrum parameters and Lp(a) concentration were determined.

Cellular phenotyping was performed by direct immunofluorescence in a culture of mononuclear leukocytes isolated from blood. To determine cytokines, cells were *in vitro* activated with inhibitor of intracellular transport of secretory proteins. Cell fluorescence was determined using flow cytometry.

Results. Patients of both groups were comparable in age, body mass index, prevalence of hypertension and diabetes. Blood Lp(a) concentrations were higher in the CAD group than in the control group (49 [10;102] mg/dL vs 12 [4,3;32] mg/dL, $p < 0,05$). The content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) was also higher in the CAD group (19 [15;24] vs 13 [11;22], % of Th17, $p = 0,05$). Logistic regression revealed that elevated Lp(a) levels (≥ 30 mg/dL) and relative amounts of Th17/1 ($> 14\%$ of Th17) independently of each other, atherogenic lipoprotein cholesterol levels, classical risk factors, and statin use were associated with premature CAD in the general group of patients with odds ratio (OR) of 4,6 (95% confidence interval (CI), 1,1-20,2) and 10,9 (2,1-56,7), $p < 0,05$, respectively. The combination of Lp(a) > 30 mg/dl and Th17/1 over 14% significantly increased the risk of premature CAD (OR, 28,0, 95% CI, 4,31-181,75, $p = 0,0005$).

Conclusion. We have shown for the first time that an increased Lp(a) concentration with an increased Th17/1 content is associated with the premature CAD in men.

Keywords: lipoprotein(a), atherosclerosis, inflammation, Th1, Th17, Th17/1.

Relationships and Activities. The study was carried out within the research project № 121031300186-2 "Atherogenic lipoproteins and their complexes with bioactive plasma compounds in the progression of atherosclerosis" (patient group

formation, determination of Lp(a) concentration, lipid profile) and with the support of the Russian Science Foundation grant № 22-25-00051 "The contribution of neutrophilic granulocytes to the progression of atherosclerosis; participation of atherogenic lipoproteins in cell activation" (determination of cellular immunity characteristics).

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu.* ORCID: 0000-0001-8911-1628, Afanas'eva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author:
anastasia.m088@yandex.ru

Received: 05.05.2022 **Revision Received:** 10.05.2022 **Accepted:** 10.05.2022

For citation: Filatova A. Yu., Afanas'eva O. I., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Tyurina A. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) concentration and the blood content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) in males with premature coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5046. doi:10.15829/1560-4071-2022-5046. EDN YRUXGQ

Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание артерий, развивающееся вследствие инфильтрации атерогенными липопротеидами субэндотелиального слоя сосудистой стенки, и является причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий.

Нарушения липидного обмена или дислипидемии являются основной причиной развития атеросклероза. Повышенный уровень в кровотоке липопротеида(а) (Лп(а)) встречается примерно у 20% населения и ассоциирован с атеросклеротическими ССЗ и остаточным риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Гиперлипидемия(а) вносит непосредственный вклад в погрешность измерений параметров липидного профиля и является частой причиной ошибочной постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии [2]. Нарушения липидного спектра крови могут сопровождаться изменениями в составе циркулирующих иммунных клеток. Так, у больных с гиперлипидемией(а) и стенозирующим трехсосудистым поражением коронарных артерий было показано увеличение содержания в крови провоспалительных CD16⁺ моноцитов [3].

Согласно современным представлениям, атеросклероз является следствием хронического воспалительного процесса, индуцированного накоплением атерогенных липопротеидов в артериальной стенке и активацией иммунных клеток. Различные популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов играют неоднозначную роль в атерогенезе. Т-хелперы 1 типа (Тх1) продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон

(ИНФ) γ , фактор некроза опухоли, лимфотоксин, интерлейкины -2, -12, -18) и т.о. способствуют прогрессированию атеросклероза [4]. Регуляторные Т-клетки (Трег) подавляют избыточный иммуновоспалительный ответ, их протективная роль при ССЗ подтверждена многочисленными исследованиями [5]. В последние годы активное внимание уделяется изучению вклада Т-хелперов (Тх) 17 в патогенез атеросклероза. Продуцируемый ими интерлейкин-17 способен активировать клетки неспецифического иммунитета [6], прежде всего, нейтрофильные гранулоциты. Ранее нами была показана взаимосвязь повышенного количества Тх17 и увеличение соотношения Тх17/Трег у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий [7-9]. Субпопуляция ИНФ γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) обладает наиболее выраженным провоспалительным потенциалом, т.к. дополнительно продуцируемый ими ИНФ γ является мощным активатором моноцитов/макрофагов [6]. Доказан вклад Тх17/1 в патогенез аутоиммунных заболеваний [10-12]; при атеросклерозе данная популяция не изучалась.

В настоящем исследовании мы проанализировали взаимосвязь раннего развития ИБС с концентрацией Лп(а), показателями липидного спектра и содержанием субпопуляций Т-лимфоцитов с про- и противовоспалительными свойствами.

Материал и методы

В ретроспективное одномоментное исследование было включено 76 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, наблюдавшихся или обратившихся в НМИЦК

им. акад. Е. И. Чазова. Группу исследования составили пациенты со стенозирующим коронарным атеросклерозом и преждевременной (до 55 лет) манифестацией ИБС в анамнезе (n=56). В данную группу включались пациенты при соблюдении следующих условий: выявленное по данным первичной коронарной ангиографии стенозирование в одной или нескольких коронарных артериях $\geq 50\%$, верифицированная при нагрузочном тестировании ишемия миокарда или наличие в анамнезе данных о реваскуляризации миокарда или перенесённом инфаркте миокарда, подтвержденного документально. Контрольную группу составили пациенты без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий (n=20).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова” Минздрава России (протокол № 251 от 25.11.2019). Все включенные пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром, инфекционно-воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; системные заболевания соединительной ткани; хроническая болезнь почек IV или V стадии; выраженная дисфункция щитовидной железы (тиреотропный гормон в 2 раза ниже нижней границы нормы или в 2 раза выше верхней границы нормы); острый гепатит, цирроз печени; терапия, влияющая на уровень Лп(а) (аферез, никотиновая кислота, ингибиторы PCSK9, глюкокортикоиды, половые гормоны).

На момент включения в исследование все пациенты получали рекомендованную для больных атеросклерозом терапию: бета-блокаторы, аспирин/клопидогрел, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны).

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, Foxp3, INF γ , IL17 и наборов для фиксации/пермеабилзации клеток, в соответствии с инструкциями производителей (“Thermo Fisher Scientific”, “R&D Systems”, “BD Immunocytometry Systems”, США). Мононуклеарные лейкоциты получали путем центрифугирования образцов крови в градиенте плотности фиколл-верографин (1,077 г/см³) и активировали в культуре в присутствии форболмиристатацетата, иономицина и брэфельдина А (“Sigma-Aldrich”, США). Клетки последовательно окрашивали антителами к поверхностным и внутриклеточным белкам после фиксации

и пермеабилзации. Связывание антител оценивали методом проточной цитометрии на приборах FACS Calibur и FACS Canto (“BD Immunocytometry Systems”, США). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Определялись следующие показатели клеточного иммунитета: количество Т-лимфоцитов, хелперных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов, CD4+INF γ + T α 1, CD4+Foxp3+ регуляторных Т-клеток, CD4+IL17+ T α 17, CD4+IL17+INF γ + T α 17/1.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли в сыворотке крови всех пациентов ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect С-8000 (Abbott, США). Концентрацию холестерина всех фракций атерогенных липопротеидов (ХС неЛВП) рассчитывали по формуле ХС неЛВП = ОХС – ХС ЛВП; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Мартина-Хопкинса: ХС ЛНП = ХС неЛВП – ТГ/ф, где ф – коэффициент соотношения ТГ/ХС ЛОНП. При расчете концентрации ХС ЛНП, скорректированного по уровню ХС, входящего в состав Лп(а), использовали модификацию Далена ХС ЛНП_{корр} = ХС ЛНП – Лп(а) \times 0,3/38,7. В сыворотке крови всех пациентов измеряли концентрацию Лп(а) методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека.

Статистический анализ данных. Ввиду небольшого объема выборки и отсутствия нормального распределения для большинства исследованных показателей применяли непараметрические методы анализа. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи исследуемых параметров использовали метод Спирмена. Пороговые значения Лп(а) и показателей клеточного иммунитета в отношении предсказания ранней манифестации ИБС, определение их чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Логистический регрессионный анализ выполняли для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями с ранней манифестацией ИБС. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту,

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ранней манифестацией ИБС
в анамнезе и пациентов без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий**

| Показатель | ИБС (n=56) | Без ИБС и стенозирующего атеросклероза (n=20) | p |
|--|-----------------------|---|-------|
| Возраст, лет | 58,0 [54,0;64,0] | 62,4 [57,0;66,5] | 0,094 |
| Возраст манифестации ИБС, лет | 46,5 [40,0;51,0] | 0 [0;0] | <0,01 |
| Прием статинов | 51 (91) | 9 (45) | <0,01 |
| Статус курения | 33 (59) | 10 (50) | 0,500 |
| Артериальная гипертензия | 48 (86) | 16 (80) | 0,547 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 44 (78) | 0 (0) | <0,01 |
| Количество пораженных коронарных артерий: | | | |
| Отсутствие значимого стенозирования | 1 | 20 | <0,01 |
| 1 | 6 | 0 | |
| 2 | 11 | 0 | |
| 3 и многососудистое | 38 | 0 | |
| Максимальная выраженность стенозирования ОСА, % | 10 [0;30] | 0 [0;0] | 0,066 |
| Максимальная выраженность стенозирования бифуркации ОСА, % | 30 [25;40] | 25 [0;35] | 0,068 |
| Максимальная выраженность стенозирования ВСА, % | 30 [20;45] | 15 [0;25] | 0,004 |
| Сахарный диабет | 20 (36) | 4 (20) | 0,194 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 29,0 [26,0;33,0] | 27,5 [25,5;31,0] | 0,211 |
| Глюкоза, мМ | 5,5 [4,9;6,3] | 4,8 [4,6;5,6] | 0,026 |
| Лп(а), мг/дл | 49 [10;102] | 12,0 [4,3;32,1] | 0,004 |
| ОХС, мМ | 4,1 [3,3;4,7] | 5,0 [3,8;5,9] | 0,029 |
| Триглицериды, мМ | 1,6 [1,0;2,5] | 1,5 [1,0;2,3] | 0,836 |
| ХС ЛВП, мМ | 1,0 [0,9;1,2] | 1,3 [1,0;1,5] | 0,016 |
| ХС ЛНП, мМ | 2,2 [1,7;2,8] | 2,4 [1,8;3,6] | 0,112 |
| ХС ЛНПкорр, ммоль/л | 1,7 [1,3;2,3] | 2,2 [1,7;3,6] | 0,008 |
| ХС нелВП, ммоль/л | 3,0 [2,3;3,6] | 3,6 [2,4;4,4] | 0,108 |
| Лейкоциты, млн/мл | 7,8 [6,6;9,2] | 7,1 [5,4;9,0] | 0,304 |
| Лимфоциты, % | 27,6 [23,0;33,7] | 27,0 [22,5;35,8] | 0,696 |
| CD3+CD4+ Т-клетки (10 ³ /мл) | 1013,7 [784,7;1297,8] | 1174,6 [838,1;1541,7] | 0,161 |
| Foxp3+ Трег (10 ³ /мл) | 71,2 [56,7;91,2] | 70,2 [50,3;86,6] | 0,677 |
| Tx1 (10 ³ /мл) | 182,7 [113,8;276,9] | 224,5 [157,8;320,5] | 0,185 |
| Tx17 (10 ³ /мл) | 11,8 [8,3;19,0] | 12,5 [7,5;17,0] | 0,716 |
| Tx17/1 (% от Tx17) | 19,4 [15,6;24,5] | 13,4 [11,7;22,0] | 0,049 |

Примечание: данные представлены как медиана [25-й;75-й перцентиль] или n (%).

Сокращения: ВСА — восходящая сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, Трег — регуляторные Т-клетки, Tx — Т-хелперы, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС нелВП — холестерин всех фракций атерогенных липопротеидов.

индексу массы тела, наличию у них артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациенты с преждевременной манифестацией ИБС в анамнезе чаще принимали статины. Концентрация глюкозы в крови у пациентов данной группы была выше, а содержание ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНПкорр ниже, по сравнению с контролем. Медиана концентрации Лп(а) в группе мужчин с преждевременным развитием ИБС в анамнезе четырехкратно превышала этот показатель в контрольной группе.

Относительное содержание Tx17/1 было выше в группе ИБС по сравнению с контролем. По другим исследованным иммунологическим параметрам, ко-

личество CD3+CD4+ Т-хелперов, Tx1, Tx17 и Трег, группы не различались.

Концентрация Лп(а) >35 мг/дл с чувствительностью 61% и специфичностью 80%, также как и содержание Tx17/1 >14% от Tx17 с чувствительностью 80% и специфичностью 55%, ассоциировались с ранней манифестацией ИБС в анамнезе согласно результатам проведенного ROC-анализа (рис. 1). Согласно последним евразийским рекомендациям 2020г концентрация Лп(а) 30 мг/дл принята за границу нормы у больных высокого и очень высокого риска. Концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл ассоциировалась с наличием ранней ИБС в анамнезе с чувстви-

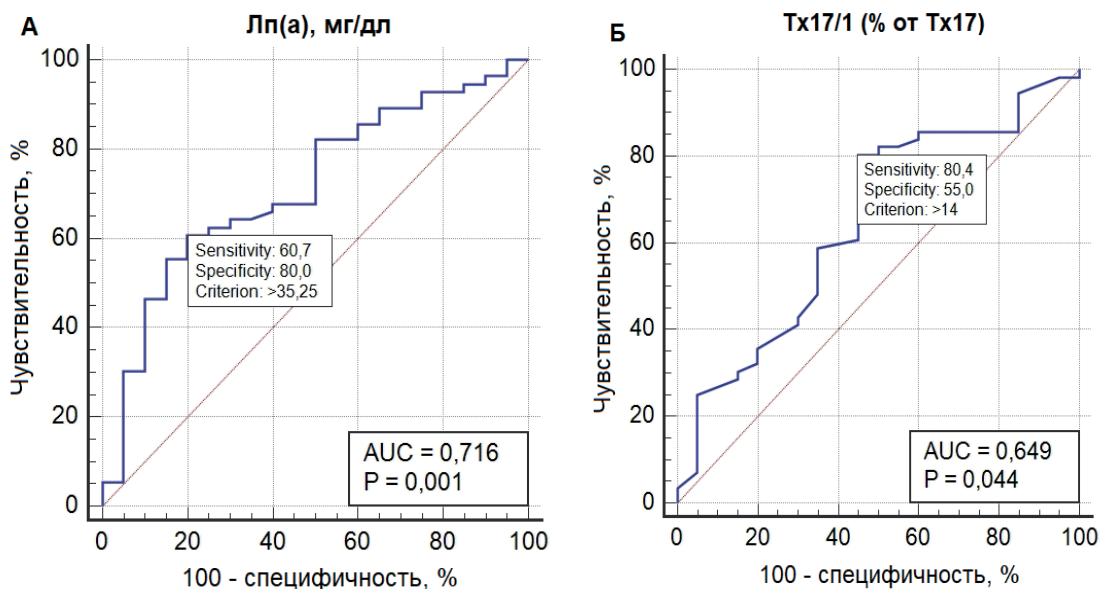


Рис. 1. Анализ кривых операционных характеристик связи концентрации Лп(а) (А) и Тх17/1 (Б) с ранней манифестацией ИБС в анамнезе.
Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), Тх — Т-хелперы.

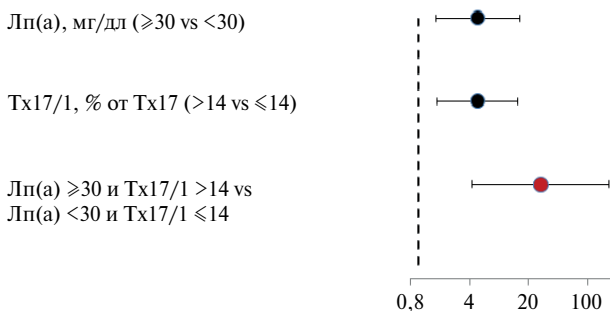


Рис. 2. ОШ преждевременной манифестации ИБС для пациентов с различными уровнями Лп(а) и Тх17/1, а также их комбинации.
Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), Тх — Т-хелперы.

тельностью 61% и специфичностью 75% и была использована при дальнейшем анализе.

У пациентов с концентрацией холестерина атерогенных липопротеидов ниже медианы, — ХС ЛНПкорр <2 ммоль/л и ХС неЛВП <3,2 ммоль/л, — количество Тх17/1 ассоциировалось с наличием ранней манифестации ИБС в анамнезе ($r=0,33$ $p=0,03$ и $r=0,41$, $p=0,01$, соответственно), в то время как у пациентов с уровнем ХС ЛНПкорр >2 ммоль/л или ХС неЛВП >3 ммоль/л данная взаимосвязь была менее выраженной и статистически не значимой ($r=0,21$, $p=0,24$ и $r=0,11$, $p=0,11$, соответственно).

Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл (отношение шансов (ОШ) 5,0 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,59-15,75, $p=0,006$), также как относительное содержание Тх17/1 >14% (ОШ 5,0 при 95% ДИ 1,66-15,02, $p=0,004$) ассоциируется с наличием преждевременной манифестации ИБС в анамнезе в об-

щей когорте пациентов. Сочетание повышенной концентрации Лп(а) на фоне повышенного содержания Тх17/1 ассоциировалось с многократным увеличением шансов преждевременной манифестации ИБС в анамнезе (ОШ 28,0 при 95% ДИ 4,31-181,75, $p=0,0005$) (рис. 2).

Увеличение концентрации Лп(а) на 10 мг/дл и содержания Тх17/1 (% от Тх17) на 1% в крови ассоциировалось с возрастанием шансов наличия в анамнезе преждевременного развития атеросклероза на 19% (ОШ 1,19 (95% ДИ 1,01-1,39) и на 13% (ОШ 1,13 (95% ДИ 1,03-1,24), соответственно, вне зависимости от возраста и уровня ХС неЛВП. При проведении логистического регрессионного анализа с введением в модель возраста, наличия у пациентов артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, приема статинов, и ХС неЛВП, повышенная концентрация Лп(а) (≥ 30 мг/дл) и содержание Тх17/1 (>14% от Тх17) оставались независимыми факторами, ассоциированными со значимым повышением шансов ранней манифестации ИБС в анамнезе (ОШ 4,6 (95% ДИ 1,1-20,2) и 10,9 (2,1-56,7), $p<0,05$, соответственно), площадь под кривой составила 0,93, что свидетельствовало об очень хорошем качестве модели.

Обсуждение

В одномоментном ретроспективном исследовании мы изучили взаимосвязь повышенной концентрации Лп(а), нерутинных показателей липидного спектра, таких как ХС неЛВП и ХС ЛНПкорр, а также различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов с преждевременным развитием ИБС в анамнезе. Для исключения возможного влияния половых различий

на проанализированные показатели в настоящее исследование включались только мужчины. В опытную группу были включены пациенты с преждевременной манифестацией ИБС в анамнезе, в контрольную — сопоставимые по возрасту пациенты без ИБС и стенозирующего атеросклероза в коронарных и периферических артериях.

У пациентов с преждевременным развитием ИБС в анамнезе концентрация ОХС была ниже, а концентрация глюкозы выше (при сопоставимости групп по частоте встречаемости сахарного диабета II типа). Выявленные различия между группами, по-видимому, обусловлены неодинаковой частотой приема статинов [13]. У мужчин с ранней ИБС в анамнезе нами была обнаружена тенденция к снижению уровня циркулирующих T_H1, что может быть обусловлено противовоспалительным эффектом статинов, связанным с подавлением пролиферации эффекторных лимфоцитов [14].

Мы обнаружили более высокий уровень ИНФ γ -продуцирующих лимфоцитов среди T_H17 в группе пациентов с ранней манифестацией ИБС, данный показатель обладал высокой чувствительностью и умеренной специфичностью. Следует отметить, что обнаруженная нами взаимосвязь содержания T_H17/1 с ранним развитием ИБС проявлялась преимущественно у больных на фоне уровня ХС ЛНП_{корр} <2 ммоль/л и ХС неЛВП <3,2 ммоль/л. Описанные закономерности совпадают с ранее представленными нами данными о наибольшем вкладе T_H17 и T_H17/T_H1 в прогрессирование атеросклероза сонных артерий на фоне снижения уровня ХС ЛНП ниже медианы 3,5 ммоль/л [8].

Субпопуляция Т-клеток, способных к синтезу свойственных для T_H17 и T_H1 цитокинов, была описана недавно и сразу привлекла внимание исследователей как потенциальный триггер иммунных реакций при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. T_H17/1, как и T_H17 и T_H1, обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, выявлено расширение этих популяций лимфоцитов в периферической крови пациентов с иммунной тромбоцитопенией [10, 12]. В легочных лаважах пациентов с саркоидозом продемонстрировано увеличение относительного количества T_H17/1, при этом различий в содержании T_H17 и T_H1 не было выявлено [11]. Можно предположить, что T_H17/1 обладают особыми свойствами по сравнению с другими популяциями эффекторных Т-клеток.

Повышенный уровень Лп(а) является фактором риска (ФР) развития атеросклеротических ССЗ. Согласно нашим результатам, концентрация Лп(а) была значительно выше в группе мужчин с преждевременным развитием ИБС в анамнезе независимо от других ФР, что согласуется с имеющимися литературными данными [15]. Несмотря на много-

численные исследования, механизм высокой атерогенности Лп(а) не до конца понятен, а его влияние как на показатель ХС ЛНП, так и на риски развития ССЗ, недооценивается не только в России, но и за рубежом. Полученные нами результаты наглядно показывают, что Лп(а) является независимым ФР раннего развития ИБС, и подтверждает необходимость измерения концентрации Лп(а) у каждого пациента хотя бы один раз для оценки жизненного риска, как это было сформулировано в последних Российских рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов и Национального общества по изучению атеросклероза для “диагностики и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” 2020г. Потенцирующая взаимосвязь между Лп(а) и минорными субпопуляциями Т-клеток была обнаружена нами ранее — сочетание даже незначительно повышенной концентрации Лп(а) >12,8 мг/дл и T_H17 >11,4 тыс./мл значительно увеличивало шансы тяжелого поражения коронарных артерий [16]. Результаты данной работы свидетельствуют о независимом и потенцирующем друг друга влиянии на преждевременное развитие ИБС сдвигов в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов и концентрации Лп(а), вне зависимости от концентрации других атерогенных липопротеидов, оцениваемых по ХС неЛВП.

Несмотря на накопление знаний о механизмах развития атеросклероза и расширение возможностей терапии, стабилизировать состояние пациентов удается далеко не всегда. Остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно высоким, несмотря на достижение целевых показателей известных ФР. В силу особенности своей структуры Лп(а) может реализовывать свою “провоспалительную” составляющую через воздействие на иммунные клетки, включая лимфоциты, моноциты и нейтрофилы, а также эндотелиальные клетки, инициируя или поддерживая воспалительный процесс в стенке сосуда. Исследование таких “дополнительных” патогенетических механизмов атеросклероза, связывающих различные формы нарушений липидного обмена и иммунные механизмы, является перспективной задачей современных клинических исследований.

Ограничения исследования. Среди ограничений данного исследования можно выделить малое количество пациентов; несопоставимость пациентов по частоте приема статинов как препаратов с доказанными иммунотропными свойствами, что могло повлиять на представленные в данной работе параметры.

Заключение

Впервые показано, что повышенная концентрация Лп(а) на фоне увеличенного содержания T_H17/1

связана с преждевременным развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ранней манифестацией ИБС у мужчин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР № 121031300186-2 “Атерогенные липопротеиды и их комплексы с биологически-активными компонентами плазмы

крови при прогрессировании атеросклероза” (формирование групп пациентов, определение концентрации Лп(а), липидного спектра) и при поддержке гранта РФФИ № 22-25-00051 “Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза; участие атерогенных липопротеидов в активации клеток” (определение показателей клеточного иммунитета).

Литература/References

- Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Elevated lipoprotein(a) level influences familial hypercholesterolemia diagnosis. Diseases. 2022;10:6. doi:10.3390/diseases10010006.
- Afanasieva OI, Filatova AYU, Arefieva TI, et al. The association of lipoprotein(a) and circulating monocyte subsets with severe coronary atherosclerosis. JCDD. 2021;8:6. doi:10.3390/jcdd8060063.
- Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2020;17:387-401. doi:10.1038/s41569-020-0352-5.
- Kuan R, Agrawal DK, Thankam FG. Treg cells in atherosclerosis. Mol Biol Rep. 2021;48:4897-910. doi:10.1007/s11033-021-06483-x.
- Moser T, Akgun K, Proschmann U, et al. The role of Th17 cells in multiple sclerosis: therapeutic implications. Autoimmun Rev. 2020;19:102647. doi:10.1016/j.autrev.2020.102647.
- Potekhina AV, Pylaeva EA, Provatorov SI, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015;238:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088.
- Filatova AYU, Pylaeva EA, Potekhina AV, et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. Kardiologija. 2017;57(4):64-71. (In Russ.) Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В. и др. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. Кардиология. 2017;57:64-71. doi:10.18565/cardio.2017.4.64-71.
- Filatova AYU, Pylaeva EA, Ruleva NYU, et al. The severity of internal carotid artery stenosis is associated with the circulating Th17 level. Heliyon. 2020;6:e03856. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03856.
- Li J, Hua M, Hu X, et al. Dexamethasone suppresses the Th17/1 cell polarization in the CD4+ T cells from patients with primary immune thrombocytopenia. Thromb Res. 2020;190:26-34. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.004.
- Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, et al. IFN γ -producing T-helper 17 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:1281-91. doi:10.1164/rccm.201507-1499OC.
- van Langelaar J, van der Vuurst de Vries RM, Janssen M, et al. T helper 17 cells associate with multiple sclerosis disease activity: perspectives for early intervention. Brain. 2018;141:1334-49. doi:10.1093/brain/awy069.
- Yandrapalli S, Malik A, Guber K, et al. Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12:825-30. doi:10.1080/17512433.2019.1659133.
- Filatova AYU, Potekhina AV, Ruleva NYU, et al. The influence of atorvastatin and rosuvastatin in atherosclerosis on the parameters of cellular immunity and *in vitro* leukocyte analysis. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):59-64. (In Russ.) Филатова А.Ю., Потехина А.В., Рулева Н.Ю. и др. Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro*. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):59-64. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-59-64.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42:e48-e60. doi:10.1161/ATV.000000000000147.
- Afanasieva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T-lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. Ter Arkh. 2016;88:31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А. и др. Липопротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. Терапевтический архив. 2016;88:31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.