

- молодых. - 2018. - Т. 6. - № 2. - С. 298-307.
2. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Бронхиальная астма у детей. СПб: МедМасс Медиа, 2001. с.124.
 3. Мухторов Ш.М. Бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидларнинг аниқлашнинг аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатлари. Тиб. фан. бўй. фал. ном. Автореф... Тошкент. 2023. 64б.
 4. Accordini S., Calciano L., Johannessen A., Portas L., Benediktsdottir B. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. // Int J Epidemiol. - 2018. - V. 47. - № 4. - P. 1106-1117.
 5. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2014. - Vol. 133. - P. 621-631.
 6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.

УДК 616-097

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПО АНТИТЕЛАМ КЛАССА E К АНТИГЕНУ АЛЬФА-1.3-ГАЛАКТОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Шабалдин А.В.¹, Синицкая А.В.¹, Кузьмина О.К.¹, Шабалдина Е.В.²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистой патологии, Россия, Кемерово,

² Кемеровский государственный медицинский институт Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Кемерово

XULOSA

Tadqiqot maqsadi: yurak qopqog'ining biologik va mexanik protezlari bo'lgan bemorlarda a-GAL antigeniga E sinf antititnalarini bo'yicha gumoral immun javobini qiyosiy baholash edi.

Materiallar va usullar. Birlamchi degenerativ aorta stenoz bo'lgan 45 nafar bemor tekshirildi: 15 nafar (asosiy guruh) aorta qopqog'ining biologik protezi (UniLine) bir yildan ortiq ishlaydi, 15 nafari - mexanik protezga ega (taqqoslash guruhi) bir xil holatda (MedInzh-2) va 15 bemorda klapan implantatsiyasiga tayyorgarlik ko'rildi. Periferik qonda o'simta nekrozi omili (TNF-a), interleykin 1 beta, interleykin 6, interleykin 10, interferon alfa va E sinf antititnalarining a-GAL antigeniga (anti-a-GAL-IgE) kontsentratsiyasi o'tkazildi.

Natijalar. Epoksi bilan ishlov berilgan biologik aorta qopqog'i protezlarining a-GAL antigeniga E sinfidagi antikorlarga sensibilizatsiya qilishda sezilarli ta'siri aniqlandi. TNF-a ning yuqori kontsentratsiyasi a-GAL antigeniga sezgirlikning prognozi edi. TNF-a ning yallig'lanishga qarshi faolligi yuqori bo'lgan a-GAL antigeniga E sinfidagi antikorlarga sezgirlik biologik protez yurak qopqog'i kasalligining rivojlanishiga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: aorta qopqog'ining biologik protezlari, alfa-1,3-galaktoza E sinf antititnalari.

SUMMARY

The aim of the study was a comparative assessment of the humoral immune response to class E antibodies to the a-GAL antigen in patients with biological and mechanical heart valve prostheses.

Materials and methods. Forty-five patients with primary degenerative aortic stenosis were examined: 15 individuals (the main group) had a biological aortic valve prosthesis (UniLine) functioning for more than one year; 15 had a mechanical prosthesis (comparison group) in the same position (MedInzh-2) and 15 patients were preparing for implantation of prostheses in the aortic valve (native valve). A study was conducted of the concentrations of tumor necrosis factor (TNF-a), interleukin 1 beta, interleukin 6, interleukin 10, interferon alpha and class E antibodies to the a-GAL antigen (anti-a-GAL-IgE) in the peripheral blood.

Results. A significant effect of epoxy-treated biological aortic valve prostheses in the induction of sensitization to class E antibodies to the a-GAL antigen was revealed. High concentrations of TNF-a were a predictor of sensitization to the a-GAL antigen. Sensitization to class E antibodies to the a-GAL antigen with high proinflammatory activity of TNF-a may contribute to the development of biological prosthetic heart valve disease.

Keywords: biological aortic valve prostheses, class E antibodies to alpha-1,3-galactose.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что клапанная болезнь сердца занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний, и является одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности, в том числе и среди трудоспособного населения.

ния [8]. Ксеногенные ткани широко используются в кардиохирургии как в биологических протезах клапанов сердца, так и в сосудистых и внутрисердечных заплатах [2, 5]. Необходимо отметить, широкое использование ксеноперикарда свиней, быков и лошадей для створок протезов клапанов сердца, а также для внутрисердечных и сосудистых заплат. О роли иммунной системы (ее врожденного и адаптивного звена) реципиента в развитии дисфункции протезов клапанов сердца за счёт их кальцификации и разрушения, а также в реполяризации внутрисердечных и сосудистых заплат, многократно обсуждалось в мировой кардиохирургии [4]. В тоже время, более половины биологических протезов клапанов сердца, с используемым для створок ксеноперикардом животных, перестают эффективно функционировать, за счет выраженной недостаточности и регургитации, уже через 10 лет [1]. Эти состояния требуют повторного репротезирования клапанов сердца. Роль различных видов иммунного реагирования на ксеногенные ткани протезов клапанов сердца продолжают изучаться, в том числе с позиции конституционально обусловленных воспалительных эндотипов индивидуумов, а также методов преодоления иммунной несовместимости. Так постулат о том, что отсутствие ксеногенных клеток определяет толерантность имплантированной ткани, является ошибочным, так как клеточность и антигенность не всегда совпадают. Именно различные виды иммунного ответа (клеточно-опосредованного, гуморального, а также с участием лимфоидных клеток врожденного иммунитета) могут являться значимой причиной в развитии дисфункции и кальцификации биологических протезов клапанов сердца [4]. Достаточно подробно описан иммунный ответ на ксеногенные ткани через первичное связывание предрасположенных антител с углеводными участками, в частности с альфа-1,3-галактозой (α -Gal), с дальнейшей индукцией иммуноопосредованной кальцификации [4, 7].

Исходя из этого ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ была сравнительная оценка гуморального иммунного ответа по антителам класса Е к антигену α -GAL у пациентов с биологическими и механическими протезами клапанов сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели было проведено обследование 15 пациентов (7 мужчин и 8 женщин) с биологическими протезами аортального клапана сердца (ЮниЛайн, Кемерово, Россия). Возраст пациентов был в пределах 60-70 лет ($63,2 \pm 2,18$ лет). У всех пациентов был дегенеративный аортальный стеноз (ДАС), послуживший поводом для имплантации биологического протеза аортального клапана, который на момент обследования был функциональным более 1 года. Данную группу считали основной, так как створки протеза ЮниЛайн были выполнены из перикарда крупного рогатого скота, в котором могут быть экспрессированы антигены α -GAL.

В группу сравнения вошли 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) в возрастном пределе 50-65 лет ($59,7 \pm 3,8$ лет) с имплантированным механическим протезом (МедИнж-2) аортального клапана с первичным ДАС. У всех пациентов данный протез функционировал на момент обследования не менее 1 года.

В группу контроля вошло 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) в возрастном пределе 55-70 лет ($61,4 \pm 4,1$ лет) с ДАС, готовящихся к проведению имплантации аортального клапана сердца.

У всех пациентов, трех выделенных групп (45 индивидуумов), был выполнен забор периферической крови. В сыворотке периферической крови исследовали концентрации фактора некроза опухоли (TNF- α , в пг/мл), интерлейкина 1 бэты (IL-1 β , в пг/мл), интерлейкина 6 (IL-6, в пг/мл), интерлейкина 10 (IL-10, в пг/мл), интерферона альфа (INF- α , в пг/мл) на коммерческих наборах ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Кроме того, проведено исследование антител класса Е к антигену α -GAL (анти- α -GAL-IgE, кЕдА/л) с помощью метода ImmunoCAP в лаборатории ООО «Современные медицинские технологии» (Россия, г. Кемерово).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for WINDOWS», версия 10.0 и MedCalc 17.5.2. с применением правил вариационной статистики. Количественные данные были представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (P25 и P75). Вероятность ошибки первого рода была принята за 5%, а второго уровня - за 20%, соответственно уровень статистической значимости выявлялся при $p < 0,05$, что соответствует стандартным требованиям. Для оценки влияния пола, возраста, протеза аортального клапана (2 балла - биологический протез, 1 балл - механический протез, 0 баллов - отсутствие протеза), а также концентраций цитокинов в периферической крови (независимые переменные) на уровень антител класса Е в антигену α -GAL (зависимая переменная) использовалась множественная линейная регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка концентраций в периферической крови цитокинов и антител класса Е к антигену α -GAL в выделенных группах представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1 значимых различий по исследуемым цитокинам между сравниваемыми группами преимущественно не выявлено, только концентрация IL-10 была значимо выше в группе пациентов с нативным аортальным клапаном, готовящихся к кардиохирургическому лечению ДАС. Этот цитокин, с одной стороны, является противовоспалительным интерлейкином и его высокая концентрация в контрольной группе может отражать компенсаторный противовоспалительный эффект. С другой стороны, данный интерлейкин, совместно с другими цитокинами, стимулирует аллергический иммунный

ответ с повышенным синтезом иммуноглобулина Е [6]. Вполне вероятно, что в патогенезе аортального стеноза имеет большое значение иммуноглобулин Е -

зависимые реакции с дегрануляцией тучных клеток и развитием локального воспаления в аортальном клапане [9].

Таблица 1

Концентрации в периферической крови цитокинов и антител класса Е к антигену а-GAL в выделенных группах

Показатели	ЮниЛайн, n=15			МедИнж-2, n=15			Нативный клапан, n=15		
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	Me	P25	P75
TNF-a, пг/мл	2,595	1,649	3,540	2,393	0,956	3,831	2,435	1,711	3,159
IL-1b, пг/мл	2,146	1,217	3,075	2,237	1,062	3,411	2,001	1,553	2,448
IL-6, пг/мл	2,747	0,673	4,820	2,893	0,829	6,615	4,977	0,254	13,208
IL-10, пг/мл	4,288	3,023	5,553	3,928	2,969	4,886	8,1621	3,294	16,619
INF-a, пг/мл	4,242	2,767	5,717	4,421	3,014	5,827	3,822	3,031	4,614
анти-a-GAL-IgE, кЕДА/л	0,014 2	0,005	0,033	0,003	0,001	0,011	0,006	0,002	0,020

Примечание: 1 - концентрация в группе «Нативный клапан» значимо выше ($p < 0,05$), чем в группах «ЮниЛайн» и «МедИнж»; 2 - концентрация в группе «ЮниЛайн» значимо выше ($p < 0,05$), чем в группах «МедИнж» и «Нативный клапан».

В тоже время уровень антител класса Е к антигену а-GAL был значимо выше, чем в группе сравнения и в контроле, у пациентов с имплантированным и функционирующим более одного года биологическим протезом аортального клапана (ЮниЛайн). Тем самым, можно отметить факт влияния остатков галактозы ксеноперикардов биологических протезов аортального клапана сердца на развитие соответствующей сенсibilизации. Если принять во внимание роль иммуноглобулин Е - зависимых реакций в фор-

мировании ДАС, то факт появления специфических антител класса Е к а-GAL является значимым в развитии болезней биологических клапанов сердца [4].

Для исследования роли, возможных, взаимодействующих факторов в развитии сенсibilизации к антигену а-GAL, была выполнена множественная линейная регрессия, где зависимым фактором была концентрация антител класса Е к антигену а-GAL, а независимыми - все анализируемые показатели, таблица 2.

Таблица 2

Оценка влияния клинических и иммунологических факторов на развитие сенсibilизации по антителам класса Е к антигену а-GAL

Показатели	β	Std. Err. of β	B	Std. Err. of B	p-level
Свободный член			0,010	0,008	0,224
Тип протеза аортального клапана (2 балла - биологический, 1 балл - механический, 0 баллов - нативный клапан)	0,304	0,145	0,004	0,002	0,042*
INF-a, пг/мл	-0,257	0,141	-0,003	0,002	0,077
TNF-a, пг/мл	0,233	0,139	0,003	0,002	0,102
IL-6, пг/мл	-0,196	0,142	-0,001	0,000	0,176

Примечание: β - стандартизированный коэффициент множественной регрессии, Std.Err.of β - стандартная ошибка стандартизированного коэффициента множественной регрессии. В - прогностический коэффициент множественной регрессии, Std. Err. of B - стандартная ошибка прогностического коэффициента множественной регрессии; p-level - уровень достоверности; * - $p < 0,05$ (значимое влияние).

Как видно из таблицы 2 значимым предиктором в индукции сенсibilизации по антителам класса Е к антигену а-GAL был только тип протеза аортального клапана. С учётом баллов, присвоенных каждому типу протезов или их отсутствию, можно сделать вывод о том, что именно биологические протезы аортального клапана сердца стимулируют синтез антител класса Е к остаткам галактозы, возможно, экспрессированных на перикарде крупнорогатого скота, использованного в данном биологическом протезе. Кроме того, на развитие этой сенсibilизации оказывали влияния высокие концентрации TNF-a, цитокина с выраженным провоспалительным эффектом. Также показано, что данный межклеточный

медиатор может влиять на формирование атопического иммунного ответа на аллогенные антигены [3]. Незначительным тормозящим эффектом в отношении развития сенсibilизации к антигену а-GAL обладали высокие концентрации INF-a и IL-6. Данный феномен требует дальнейшего изучения.

Тем самым, формирование сенсibilизации по антителам класса Е к антигену а-GAL ассоциировано с биологическими протезами аортального клапана сердца, особенно у лиц с высокой провоспалительной активностью, отражённой в повышенных концентрациях в крови TNF-a.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало значимое

влияние эпоксиобработанных каркасных биологических протезов аортального клапана в индукции сенсбилизации по антителам класса Е к антигену а-GAL, что с учётом высокой провоспалительной активности посредством TNF-а, может способствовать развитию болезни биологических протезом клапанов сердца.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20041, <https://rscf.ru/project/25-25-20041/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний. 2018; 7(2): 10–24. Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., et al. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(2): 10-24. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24;
2. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Клеточный состав эксплантированных биопротезов клапанов сердца при инфекционном эндокардите. Архив патологии. 2019; 81(6): 16-23. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaia N.V., Milto I.V., et al. The cellular composition of explanted bioprosthetic heart valves in infective endocarditis. Arkhiv Patologii. 2019; 81(6):16-23. (In Russ.) doi: 10.17116/patol20198106116;
3. Ahmad, S., Azid, N. A., Boer, J. C., Lim, J., Chen, X., Plebanski, M., & Mohamud, R. The key role of TNF-TNFR2 interactions in the modulation of of allergic inflammation: a review // Frontiers in immunology. 2018; 9: 2572-78;
4. Bozso S.J., El-Andari R., Al-Adra D., et al. A review of the immune response stimulated by xenogenic tissue heart valves. Scand J Immunol. 2021; 93(4): e13018. doi: 10.1111/sji.13018;
5. Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: Past, present and future. Int J Surg. 2015; 23(Pt B): 280-284. doi: 0.1016/j.ijssu.2015.07.009;
6. Nagata K., Nishiyama C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: anti-inflammatory and proinflammatory roles //International journal of molecular sciences. 2021; 22(9): 4972-78;
7. Naso F., Gandaglia A., Iop L., et al. Alpha-Gal detectors in xenotransplantation research: a word of caution. Xenotransplantation. 2012; 19(4): 215-20. doi: 10.1111/j.1399-3089.2012.00714.x;
8. Song F., Liu F.Z., Liang Y.F., et al. Clinical, sonographic characteristics and long-term prognosis of valvular heart disease in elderly patients. J Geriatr Cardiol. 2019; 16 (1): 33-41. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.007;
9. Yu, C., Zhang, Y., Chen, H., Chen, Z., & Yang, K. Identification of Diagnostic Genes of Aortic Stenosis That Progresses from Aortic Valve Sclerosis. Journal of Inflammation Research. 2024: 3459-3473.