

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Хуторная Мария Владимировна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТРИГГЕРНОГО РЕЦЕПТОРА TREM-1 В
ФОРМИРОВАНИИ РАННЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПОСЛЕ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор РАН Григорьев Е.В.

Кемерово – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1 Полиорганная недостаточность в кардиохирургии | 13 |
| 1.1.1 Влияние кардиохирургических манипуляций и хирургического стресса на органы и ткани | 15 |
| 1.1.2 Воспалительный ответ и активация иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности | 18 |
| 1.2 TREM1 - важный участник в регуляции воспаления и иммунного ответа | 23 |
| 1.2.1 Структура, функциональная активность и вклад триггерного рецептора в патогенез заболеваний | 23 |
| 1.2.2 Роль TREM-1 в этиологии и осложнениях ССЗ..... | 36 |
| ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 42 |
| 2.1 Характеристика объектов исследования..... | 43 |
| 2.2 Материал и методы исследования..... | 55 |
| 2.2.1 Иммуноферментный анализ..... | 56 |
| 2.2.2 Молекулярно-генетический анализ..... | 57 |
| 2.3 Статистический анализ данных | 63 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 66 |
| 3.1 Значение полиморфных вариантов <i>TREM-1</i> в развитии ПОН после КШ..... | 66 |
| 3.2 Динамика концентрации sTREM-1 в сыворотке пациентов..... | 87 |
| 3.3 Связь носительства редких аллелей в полиморфных сайтах <i>TREM-1</i> с высоким содержанием sTREM-1 у пациентов после КШ..... | 93 |
| 3.4 Патогенетическая роль TREM-1 в механизме формирования полиорганной недостаточности после КШ..... | 101 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 106 |
| ВЫВОДЫ | 111 |

| | |
|--|-----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 113 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 115 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А | 134 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б | 137 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

К основным патофизиологическим факторам, обуславливающим развитие послеоперационных осложнений, относят клеточное повреждение, гипоксию, гиповолемию, гипотермию, ацидоз и стресс. Совокупность повреждающих факторов обуславливает нарушение баланса иммунных и метаболических процессов, запускает системный воспалительный ответ (СВО), что определяет травмирующую нагрузку на организм и приводит к развитию критических состояний [Helander et al., 2019].

Послеоперационная полиорганная недостаточность (ПОН) является серьезным осложнением у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и представляет собой состояние, когда после хирургического вмешательства возникает дисфункция нескольких органов, быстро прогрессирующая и приводящая к недостаточности органных систем [Xu et al., 2021]. Проблема развития ПОН после операции коронарного шунтирования (КШ) крайне актуальна, так как данное жизнеугрожающее состояние составляет около 80% от показателя общей госпитальной летальности [Gourd, 2020; Liu et al., 2023]. Послеоперационные осложнения разной степени значимости (синдром малого сердечного выброса, острое почечное повреждение, неврологические осложнения) развиваются до 30% случаев от всех кардиохирургических вмешательств и зачастую не связаны с техническими сложностями манипуляций при оперативном вмешательстве [Liu et al., 2023]. Ключевым фактором, приводящим к нарушению функционирования органов и систем, является дисфункция иммунного реагирования при развитии закономерного СВО [Hatakeyama, 2014; Понасенко и др., 2017; Алимова, 2019; Squicciarro et al., 2022].

Триггерному рецептору, экспрессируемому на миелоидных клетках первого типа (TREM-1), отводится важная роль в регуляции воспалительных процессов и

иммунного ответа в организме [Gao et al., 2019]. TREM-1 амплифицирует сигналы, поступающие с паттерн-распознающих рецепторов, с последующим усилением синтеза провоспалительных цитокинов. Установлено, что чрезмерная активация TREM-1 формирует избыточный воспалительный ответ, вызывая повреждение органов и тканей. Данное свойство делает TREM-1 привлекательным объектом для изучения триггерных механизмов СВО и прогнозирования его осложнений после хирургических вмешательств [Kouassi et al., 2018]. Более того, TREM-1 являются неспецифичными в отношении инфекционного и неинфекционного воспалительного ответа, что делает его универсальным маркером.

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития прогрессирующей ПОН, поможет снизить негативные последствия для органов и систем организма. Определение роли TREM-1, как возможного патогенетического и иммуногенетического фактора, обуславливающего развитие ПОН, может предоставить новые подходы к его прогнозированию и ранней диагностике.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день имеются значительные достижения в понимании патогенеза ПОН, однако остаются неисследованными или спорными клеточные и молекулярные механизмы, а также генетические факторы, способствующие запуску и развитию этого серьезного осложнения [Cole et al., 2020]. До сих пор не идентифицированы ключевые гены и механизмы их регуляции, связанные с развитием и прогрессированием неинфекционной ПОН [Gu et al., 2018]. Напротив, большая часть исследований представлена работами по изучению функциональной значимости внеклеточного домена рецептора (sTREM-1), где он продемонстрировал свою роль в развитии воспалительного ответа инфекционной [Palazzo et al., 2012; Ye et al., 2014; de Nooijer et al., 2021] и неинфекционной этиологии [Dorpheide et al., 2013; Jérémie et al., 2015; Joffre et al., 2016]. Активно дискутируется вопрос: могут ли sTREM-1 и полиморфизм гена *TREM-1* выступать маркерами воспаления в клинических исследованиях? На сегодняшний день

неизвестно, является ли концентрация sTREM-1 генетически регулируемой и влияет ли полиморфизм гена на его уровни экспрессии [Хуторная и др., 2019].

Таким образом, роль иммуногенетических факторов врожденного иммунитета (на примере триггерного рецептора) в патогенезе прогрессирующей ПОН после кардиохирургических вмешательств, остается неясной, что определяет актуальность и цель настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Определить патогенетическую значимость триггерного рецептора TREM-1 в предрасположенности к развитию полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования для прогнозирования и ранней диагностики риска развития критических послеоперационных осложнений.

Задачи исследования

1. Установить патогенетическую связь между носительством рискованных аллелей отдельных вариабельных сайтов гена *TREM-1* и развитием прогрессирующей ПОН после операции коронарного шунтирования.

2. Выявить зависимость между динамикой сывороточной концентрации sTREM-1 и тяжестью состояния пациента, оцененной с помощью шкалы SOFA, в периоперационном периоде коронарного шунтирования.

3. Определить ассоциации полиморфных вариантов *TREM-1* с изменением сывороточных концентраций растворимой формы рецептора (sTREM-1) и развитием прогрессирующей ПОН после операции коронарного шунтирования.

4. Оценить предикторный потенциал полученных маркеров для расчета вероятности риска развития прогрессирующей ПОН в раннем послеоперационном периоде.

Научная новизна исследования

Впервые представлены значимые ассоциации иммуногенетических показателей (определение рискованных генотипов *TREM-1* и определение концентрации sTREM-1) с предрасположенностью к развитию ПОН.

Впервые обнаружена связь высоких сывороточных концентраций sTREM-1 у пациентов до хирургического вмешательства (более 250 пг/мл) с развитием прогрессирующей ПОН.

Впервые установлены ассоциации полиморфных вариантов гена *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277) с развитием ПОН после планового оперативного вмешательства на коронарных артериях. А также определен вклад изучаемых полиморфных вариантов гена *TREM-1* в формирование предрасположенности к развитию прогрессирующей ПОН у пациентов после КШ.

Впервые определена взаимосвязь уровня циркулирующей растворимой формы *TREM-1* и полиморфных вариантов гена *TREM-1* с выраженностью ПОН у пациентов в послеоперационном периоде КШ. При этом уровень и динамика концентраций sTREM-1, зависящая от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных локусах гена *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277), вносит значимый вклад в развитие дисфункций органов-мишеней, и в конечном счёте, в развитие прогрессирующей ПОН в раннем послеоперационном периоде КШ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем диссертационном исследовании получены новые знания о вкладе триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1 типа, в патогенез прогрессирующей полиорганной недостаточности, инициированной кардиохирургическим вмешательством.

Получены фундаментальные сведения, которые значительно расширяют имеющиеся представления о роли гена *TREM-1* и концентрации его растворимой формы (sTREM-1) в детерминации ПОН после операции КШ.

Разработан и клинически апробирован патогенетически обоснованный способ прогнозирования риска развития синдрома полиорганной недостаточности у пациентов после коронарного шунтирования (патент РФ № 2641033 С1), позволяющий на основании клинико-anamnestических показателей и молекулярно-генетического тестирования (определение генотипов по полиморфизмам гена *TREM-1*) при скрининговом предоперационном обследовании выявить потенциальных пациентов с высоким риском развития ПОН.

Внедрение результатов данной научно-исследовательской работы в практическую медицину позволит на основании молекулярно-генетического тестирования и показателей концентраций sTREM-1 в крови еще до операции прогнозировать развитие ПОН, скорректировать послеоперационную терапию, снизить риск возможных осложнений и улучшить прогноз для пациентов в послеоперационном периоде.

Определение рискованных генотипов *TREM-1* проводится один раз в жизни и может быть использовано для принятия решений при медикаментозной терапии в послеоперационном периоде при последующих хирургических вмешательствах на коронарных артериях.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основе данных регистра аортокоронарного шунтирования (свидетельство №2012620868 от 27.08.2012 г.), сформированного на базе ФГБНУ «НИИ КПССЗ». На первом этапе исследования проводился анализ клинических и анамnestических данных пациентов, подвергшихся плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях в следствие хронической ишемической болезни сердца. Отбор пациентов для исследования выполнялся в соответствии с критериями включения и исключения. Характеристику операционного и раннего послеоперационного этапов проводили по оценочным критериям с помощью диагностических и прогностических шкал.

В работе использовали методы молекулярно-генетического (выделение ДНК и ПЦР-анализ) и иммунохимического (ИФА) тестирования, позволяющие достаточно полно охарактеризовать исследуемую выборку согласно поставленной цели исследования. Материалом для исследования служила цельная кровь и сыворотка, взятая у пациентов до операции и на 1-е сутки после операции. Для статистического анализа использовали методы описательной статистики, дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. В патогенез ранней прогрессирующей ПОН, развивающейся после операции коронарного шунтирования, вовлечены аллели полиморфных вариантов гена *TREM-1*, обладающие рисковой и протективной значимостью.

2. Концентрация sTREM-1 выше 250 пг/мл до хирургического вмешательства на коронарных артериях является одним из факторов, отражающих высокий риск развития ранней прогрессирующей ПОН.

3. Вариабельность в полиморфных локусах rs1817537, rs2234246, rs3804277 гена *TREM-1* ассоциируется с повышением концентрации sTREM-1 в сыворотке крови и связана с ухудшением течения раннего послеоперационного периода КШ и формированием ПОН.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждают достаточно представленный объем выборки пациентов (680 человек), проведение лабораторных исследований современными методами с использованием реагентов «для научных исследований» на высокоточном оборудовании, проведение контрольных исследований в объеме 10% от каждого теста для подтверждения результатов, использование адекватных методов статистической обработки результатов, а также непосредственное участие автора в планировании и выполнении всех этапов исследования.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования диссертационной работы доложены и обсуждены на Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2019), 10-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2021), Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2022), IX Международном образовательном форуме «Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2022), Форуме молодых кардиологов РКО (Москва, 2022), X съезде кардиологов СФО «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути решения» (Иркутск, 2023).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 статьи в отечественных научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом в базе Web of Science; 2 работы – в научных журналах и 8 тезисов в материалах научных российских конференций. Получен один патент РФ на изобретение.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реаниматологии НИИ КПССЗ в форме алгоритмов диагностики на основании новых медицинских технологий, подтвержденных актами внедрения: 1. «Метод прогнозирования развития полиорганной недостаточности после коронарного шунтирования с использованием генетических маркеров TREM-1» авторов: д.м.н. Шукевича Д. Л., к.м.н. Понасенко А. В., Хуторной М. В., Цепокиной А. В.; 2. «Алгоритм

прогнозирования развития полиорганной недостаточности в кардиохирургии на основании сывороточных концентраций sTREM» авторов: д.м.н. Григорьева Е. В., к.м.н. Понасенко А. В., Хуторной М. В. На основании полученных результатов исследования также разработан «Способ прогнозирования риска развития синдрома полиорганной недостаточности у пациентов после коронарного шунтирования» (патент РФ № 2641033 С1).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав (обзора литературы, главы с описанием объектов, материала и методов исследования, главы с результатами исследования и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и двух приложений. Текст диссертации иллюстрирован 14 таблицами и 17 рисунками. Библиографический указатель включает 167 источников, из них 35 отечественных и 132 зарубежных.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационной работы автор принимал непосредственное участие в поиске и анализе литературных данных, планировании исследования, разработке дизайна, сборе биологического материала, проведении экспериментальной части исследования, статистической обработке полученных результатов, написании научных статей и диссертации. Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, проанализировал полученные результаты и обобщил их в положениях и выводах.

Автор выражает глубокую признательность директору Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», д.м.н., профессору, академику РАН Ольге Леонидовне Барбараш. Автор также искренне благодарит научного руководителя д.м.н., профессора РАН Евгения Валерьевича

Григорьева за возможность выполнения данной работы, научное руководство, организационную и консультативную помощь при выполнении данного исследования. Кроме того, автор выражает слова искренней благодарности заведующей лабораторией геномной медицины НИИ КПССЗ, к.м.н. Анастасии Валериевне Понасенко за научно-практическое руководство, ценные советы, всестороннюю помощь и поддержку.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Полиорганная недостаточность в кардиохирургии

Несмотря на достижения в области кардиохирургии, частота появления критических послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших операцию на сердце, остается высокой [Хуторная и др., 2019; Gourd, 2020; Голомидов и др., 2022]. Послеоперационные осложнения разной степени значимости (неврологические осложнения двух типов, острое почечное повреждение, синдром малого сердечного выброса) развиваются до 30% случаев от всех операций [Хуторная и др., 2019; Liu et al., 2023]. Наиболее тяжелым исходом любого критического состояния после операции на сердце вне зависимости от первопричины является полиорганная недостаточность (ПОН; Multiple organ failure – MOF) [Серебрякова и др., 2013; Петрова, 2017; Кубышкин и др., 2018; Григорьев и др., 2019; Алимова, 2019; Gourd, 2020; Юдин, 2022; Голомидов и др., 2022; Liu et al., 2023].

ПОН впервые была описана в 1975 году А. Е. Ваие как множественная прогрессирующая и/или последовательная недостаточность функции органов [Григорьев и др., 2019]. Термин «полиорганная недостаточность» был предложен В. Eiseman с соавторами в 1977 году, которые описали ПОН у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и последовательным развитием недостаточности функции легких, печени и почек. Авторы отметили, что ПОН как клинический синдром определяется не этиологией, а общими механизмами, приводящими к летальному исходу [Eiseman et al., 1977; Серебрякова и др., 2013].

На сегодняшний день ПОН определяется как острый, тяжелый и потенциально обратимый неспецифический ответ организма («host response») с недостаточностью двух и более функциональных систем [Liu et al., 2023]. При этом

дисфункция органов обуславливает увеличение сроков пребывания пациентов в ОРИТ, появлению вторичных госпитальных инфекций и увеличению частоты и значимости применения методов множественной поддержки органов [Юдин, 2022]. В развитие данного патологического состояния вовлечено множество факторов, которые определяют его течение и исход [Gourd, 2020; Хуторная и др., 2023]. На сегодняшний день ПОН остается основной непосредственной причиной смерти пациентов в ОРИТ [Кубышкин и др., 2018; Xu et al., 2021]. Риск летального исхода при ПОН увеличивается до 80% [Gourd, 2020; Liu et al., 2023]. Летальность во многом зависит от количества пораженных систем органов и тяжести дисфункции каждого органа [Бабаев и др., 2013]. При недостаточности 2-4 органов летальность составляет 10–40%, тогда как при кумулятивной 5-органной недостаточности она достигает выше 50%, а при кумулятивной 7-органной недостаточности - до 100% [Churpek et al., 2015].

В последние годы раскрытие триггерных механизмов, молекулярных путей, которые запускают, регулируют и определяют исход, привели к более широкому признанию ПОН как отдельного заболевания с четкой этиологией и патофизиологией [Gourd, 2020]. Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе ПОН является системный воспалительный ответ (СВО; Systemic inflammatory response – SIRS), несмотря на то, что после перенесенной операции он является закономерным физиологическим механизмом адаптации к хирургической травме и реперфузионному повреждению в раннем послеоперационном периоде [Hatakeyama, 2014; Петрова, 2017; Алимова, 2019; Хуторная и др., 2023]. ПОН сопровождается нерегулируемой воспалительной реакцией, активизирующейся массивным повреждением тканей, при этом основным принципом лечения является инвазивная органная поддержка [Николаев, 2019].

Однако большое количество проведенных исследований и значительный прогресс в понимании ПОН на молекулярном и клеточном уровнях, до сих пор не позволили в полном объеме изучить патогенез данного критического состояния [Старикова, 2018; Gu et al., 2018; Gourd, 2020; Cole et al., 2020; Хуторная и др.,

2023]. Ранняя диагностика ПОН и ее прогностическая оценка имеют решающее значение для обеспечения эффективного лечения данной категории пациентов [Григорьев и др., 2019; Хуторная и др., 2023]. А выявление пациентов с высоким риском органной недостаточности в предоперационном периоде необходимо для корректного ведения, проведения надлежащего лечения, предотвращения ухудшения состояния и снижения смертности. Следовательно, существует необходимость в поиске высокоспецифичного, высокочувствительного и простого в использовании маркера ПОН, который позволит специалистам ОРИТ диагностировать данное неблагоприятное состояние на ранней стадии [Радивилко А. С. и др., 2018; Хуторная и др., 2023].

1.1.1 Влияние кардиохирургических манипуляций и хирургического стресса на органы и ткани

На сегодняшний день коронарное шунтирование признана одной из самых распространенных и эффективных хирургических процедур, применяемых для восстановления кровоснабжения миокарда у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, осложненного ишемической болезнью сердца (ИБС) [Гончарук и др., 2017; Понасенко и др., 2017; Melly et al., 2018]. Хирургическая травма, наркоз, контакт клеток крови с контуром аппарата ИК и интенсивная терапия с использованием широкого спектра лекарственных препаратов определяют травмирующую нагрузку на весь организм [Corral-Velez, et al., 2015; Гончарук и др., 2017; Понасенко и др., 2017; Хуторная и др., 2023]. Прямые последствия хирургического вмешательства в первую очередь связаны с клеточным повреждением, гипоксией, гиповолемией, гипотермией, ацидозом, стрессом и медикаментозным воздействием, которые вызывают нарушения

гемодинамических, иммунных, метаболических и гормональных процессов в организме [Helander et al., 2019].

У всех пациентов кардиохирургического профиля закономерно развивается хирургический стресс-ответ. Он представляет собой физиологическую и патофизиологическую реакцию организма на стрессорные воздействия, связанные с хирургической процедурой. Этот ответ включает широкий спектр изменений, которые происходят в организме как локально, так и системно [Овечкин, 2008]. Чрезмерное или продолжительное воздействие стресса может привести к негативным последствиям, таким как ослабление иммунной функции, задержка заживления ран, нарушение функции органов и систем, а также повышенный риск развития осложнений после операции.

Во время кардиохирургического вмешательства происходит нарушение кровоснабжения сердечной мышцы, что приводит к ишемии и гипоксии не только миокарда, но и других органов, так как они временно получают недостаточное количество кислорода и питательных веществ [Рыбка, 2016; Кричевский и др., 2021]. Ишемически/реперфузионное повреждение тканей, нарушение микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция (при ДВС-синдроме), дисфункция эпителия (при ОРДС-синдроме), дисфункция митохондрий (при катаболизме) и дисфункция иммунологических эффекторных клеток являются непосредственными причинами повреждения органов и тканей при ПОН [Петрова, 2019].

Фактором, определяющим выраженность ПОН, является способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока. Ишемия может вызвать дисфункцию различных органов, повреждение митохондрий (нарушение энергетического обмена), активацию воспалительных процессов и окислительного стресса, снижение свертываемости крови и гомеостатический дисбаланс. Несмотря на то, что реперфузия необходима для восстановления, она может иметь и отрицательные воздействия: реперфузионное повреждение (повреждение клеток за

счет образования свободных радикалов), миокардиальный инфаркт и окислительный стресс.

Нарушение микроциркуляции приводит к тканевой гипоксии и некрозу клеток, выделению вредных метаболитических продуктов, усиленной активации цитокинов и воспалительных медиаторов, которые дальше усугубляют воспаление и воздействуют на функцию других органов [Серебрякова и др, 2013].

Важным аспектом патогенеза ПОН в кардиохирургии является взаимодействие между различными органами и системами. Патологические изменения в одной системе могут приводить к дисфункции других систем, образуя взаимосвязанную сеть недостаточности органов – так называемое удаленное органное повреждение (рисунок 1). Например, сердечная недостаточность может вызывать нарушение перфузии большинства органов, включая легкие, почки, печень, кишечник и центральную нервную систему, что дополнительно усугубляет ПОН [Рыбка, 2016; Alam et al., 2018].

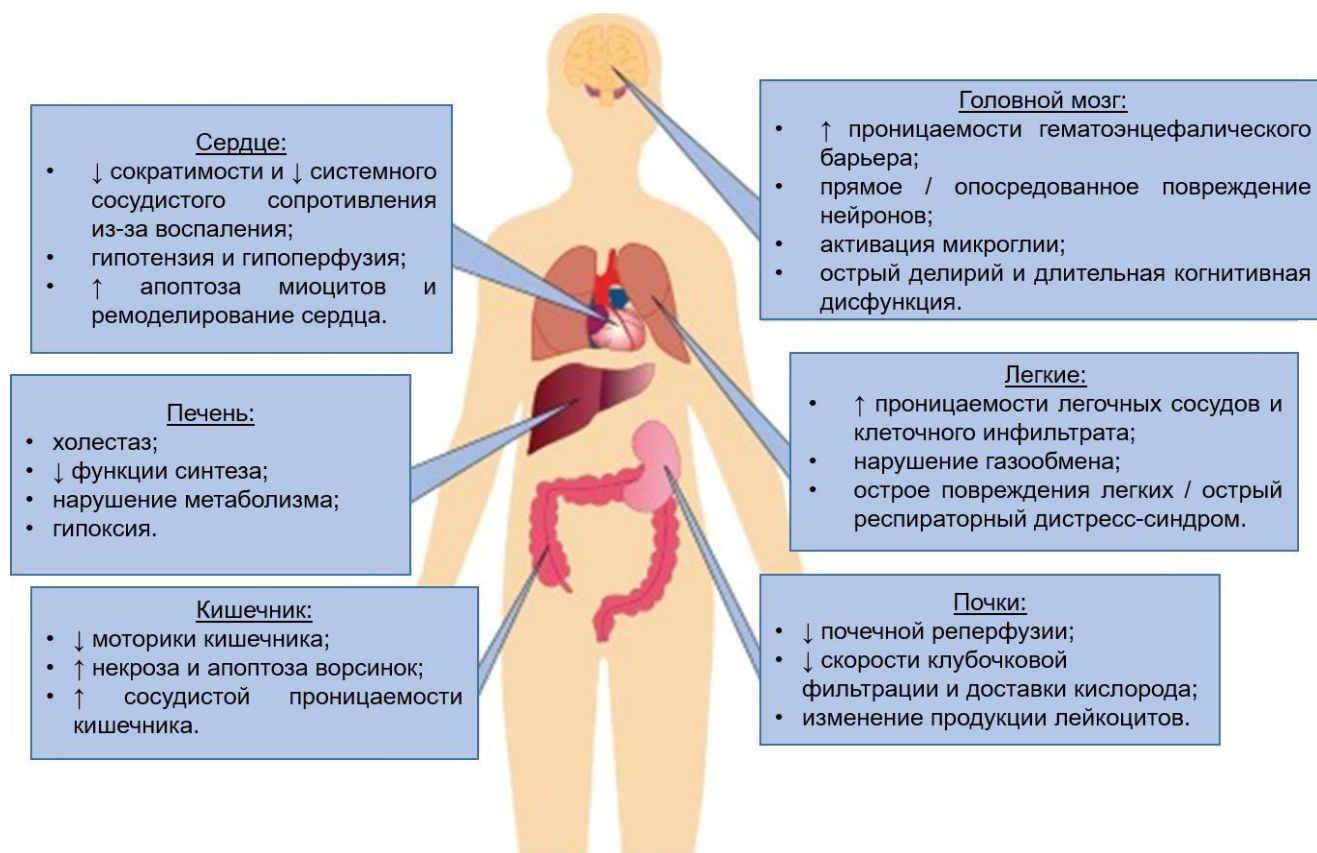


Рисунок 1 – Прямые эффекты хирургии на органы [Alam et al., 2018]

1.1.2 Воспалительный ответ и активация иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности

В настоящее время известно, что хирургическое вмешательство вызывает интенсивную иммуновоспалительную реакцию [Рыбка, 2016]. Величина этой реакции зависит от оперативного вмешательства, болевых раздражителей, системного и местного высвобождения провоспалительных цитокинов, исходного состояния пациента, возраста, пола, а также генетической предрасположенности пациента [Hatakeyama, 2014].

На сегодняшний день немаловажное значение в патогенезе ПОН имеет теория «danger hypothesis» - теория опасности, которая подразумевает, что запуску воспалительного ответа может способствовать повреждение собственных клеток организма хозяина - аларминов, которые при нормальных условиях не распознаются иммунной системой, а при выходе в межклеточное пространство, в ответ на внешнюю стимуляцию, представляют собой эндогенные «молекулы опасности» [Матвеева и др., 2011; Schaefer, 2014; Григорьев и др., 2019]. Хирургическая травма, наркоз, ишемия/реперфузия и гипоксия приводят к активации различных клеток. Активация нейтрофилов и продукция ими биологически активных веществ (активных форм кислорода, нейтральных протеаз и др.) играет ключевую роль в повреждении тканей [Гончарук и др., 2017]. Усиленная активация этих клеток, в свою очередь, приводит к дисфункции эндотелиальной мембраны почти каждого жизненно важного органа и развитию СВО. Гибель клеток интимы из-за воспаления приводит к секреции связанных с повреждением молекулярных паттернов - эндогенных «молекул опасности» – DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns): HMGB1, RAGE, oxLDL, циркулирующих митохондриальных ДНК и аларминов. На ранней стадии обширная травма вызывает высвобождение аларминов, которые в основном играют роль в активации врожденного иммунного ответа без наличия бактериального очага [Ma et al., 2018]. Активация врожденного иммунного ответа запускается

паттерн-распознающими рецепторами (Pathogen recognizing receptors – PRRs). PRRs в условиях острого повреждения ткани распознают DAMP, которые в свою очередь активируют воспалительные поверхностные рецепторы врожденного иммунитета, а также нижестоящие сигнальные киназы и факторы транскрипции, что приводит к запуску каскада реакций иммунных клеток: воспалительных, хемотаксических, антимикробных и адаптивных [Arts et al., 2013]. Предполагается, что неинфекционный СВО, развивающийся как ответ на послеоперационную травму, реализуется при участии инфламмасом [Liu et al., 2016].

При оперативном вмешательстве происходит активация местных и системных иммунных реакций, что приводит к развитию как воспалительного, так и противовоспалительного ответов. В идеальных условиях поддерживается тонкий баланс и восстановление проходит без осложнений. Однако чрезмерное воспаление приводит к развитию ранней ПОН (в первые 72 часа после вмешательства) – гипотеза «одного удара», в то время как декомпенсированный противовоспалительный ответ может способствовать иммуносупрессии и поздней ПОН – гипотеза «двойного удара» [Серебрякова и др, 2013; Алимова, 2019; Григорьев и др., 2019]

Основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития раннего воспалительного ответа и участвующие в возникновении ПОН после хирургической травмы, можно представить в виде последовательно развивающихся этапов [Alam et al., 2018]:

I – развитие начального локализованного воспаления (отека), необходимого для ограничения дальнейшего повреждения и ускорения заживления раны после хирургической травмы. На данном этапе происходит инициация местной воспалительной реакции за счет привлечения иммунных клеток к месту повреждения, таких как макрофаги и нейтрофилы, с дальнейшей активацией врожденной иммунной системы.

II – активация раннего компенсаторного противовоспалительного ответа, необходимого для восстановления иммунологического баланса. Происходят

различные иммунологические изменения, включая уменьшение количества лимфоцитов посредством апоптоза, подавление моноцитарного ответа на стимуляцию цитокином и кожную анергию. Кроме того, повышается продукция специфических цитокинов.

В конечном итоге, у пациентов на данном этапе возможны два исхода:

а. восстановление иммунологического баланса и купирование провоспалительной реакции → выздоровление без органных осложнений.

б. развитие гиперактивного системного воспалительного ответа → развитие органных осложнений.

III – развитие сверхактивной провоспалительной реакции СВО. Развивается эндотелиальная дисфункция, повышается проницаемость микрососудов, выраженная вазодилатация и активация системы свертывания крови. Неингибируемое действие NF- κ B приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и реагентов острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), в то время как активация каскада комплемента через C3a и C5a способствует расширению сосудов и увеличению их проницаемости.

IV – усиление противовоспалительного ответа для компенсации силы системного провоспалительного состояния. Противовоспалительный ответ в конечном итоге становится чрезмерным, что приводит к глубокой иммуносупрессии или иммунному параличу. На данном этапе у пациента развиваются внутрибольничные или вторичные инфекции, вновь инициируется порочный круг системного воспаления.

V – длительный дисбаланс между активацией воспалительных и противовоспалительных реакций. В организме происходит «иммунологический диссонанс». Пролонгированное действие провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1, непосредственно изменяет поверхность эндотелия, что приводит к увеличению экспрессии тканевого фактора с последующим усилением прокоагуляции. Сохранение прокоагулянтного состояния приводит к тромбозу

микрососудов, что в конечном итоге выражается полиорганной дисфункции или недостаточности и, в наиболее тяжелых случаях, к смерти.

Развивающееся после кардиохирургического вмешательства системное воспаление носит компенсаторно-приспособительный характер, однако чрезмерная выраженность процессов приводит к комплексному повреждению и дезадаптации. При неадекватной или длительной активации воспалительного ответа развивается органная дисфункция. Иммунные клетки и воспалительные медиаторы могут повреждать ткани и оказывать токсическое воздействие на органы и системы [Chakraborty, 2019].

Несмотря на то, что на сегодняшний день для пациентов реанимационного профиля существует множество различных шкал оценки тяжести состояния, прогнозирования риска развития осложнений и вероятности летального исхода, многие из них так и не нашли широкого клинического применения в кардиохирургии [Хуторная и др., 2017]. Это связано с тем, что оценка органной недостаточности затруднены в определенных случаях у конкретного пациента, так как некоторые переменные прогностических шкал не всегда точно описывают дисфункцию органов [Серебрякова и др., 2013].

На сегодняшний день существует «Концепция PIRO» (Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction), которая имеет высокую прогностическую ценность для пациентов в критическом состоянии [Cardoso et al., 2021]. Она представляет собой модель описания и классификации патофизиологических механизмов, происходящих при СВО у тяжелых пациентов. Акроним PIRO означает предрасположенность, инфекция, ответ организма и дисфункция органов. Эта концепция была разработана в 2001 году Брюсом Бейкером и Ричардом Хотekom. Цель данной концепции состоит в том, чтобы помочь специалистам в систематической оценке и классификации СВО при инфекции и травме, что в свою очередь поможет принять соответствующие индивидуальные меры по контролю и лечению системного воспаления и его

осложнений, а также спрогнозировать исход пациента. Концепция PIRO характеризует пациентов по следующим компонентам:

1. P (Predisposition) - Предрасположенность: этот компонент описывает предрасположенность пациента к развитию системного воспаления. Включает в себя факторы, такие как генетическая предрасположенность, имеющиеся хронические заболевания или иммунодефицитные состояния, факторы риска, половозрастные особенности и общее состояние здоровья.

2. I (Infection) - Инфекция: этот компонент относится к присутствию или отсутствию инфекции как основного триггера системного воспаления. Если инфекция имеется, то оцениваются характеристики и тяжесть инфекции, такие как микроорганизмы, локализация инфекции и распространение в организме.

3. R (Response) - Ответ: этот компонент описывает характер СВО по характерным клиническим характеристикам. Включает в себя активацию воспалительных клеток, уровень воспалительных медиаторов, иммунные ответы, активацию сосудистой системы и коагуляционные нарушения.

4. O (Organ dysfunction) – Дисфункция органов: этот компонент отражает наличие или отсутствие органной дисфункции, вызванной системным воспалением, которое может привести к дисфункции сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, почек, печени и других органов и в конечном итоге прогрессировать к ПОН.

Каждый из компонентов PIRO имеет важное значение. Однако со временем появляется все больше доказательств того, что на посттравматические осложнения может влиять генетический фон (генотип) пациента, и что генотипирование может быть полезным для выявления пациентов, склонных к осложнениям [Мороз и др., 2012]. Учитывая то, что генетическое отличие в популяции является одним из немало важных факторов, которое может определять различные варианты реакции организма индивидуума, изучение полиморфизма может помочь углубить понимание роли генетической составляющей в развитии воспаления и его осложнений [Пономарёва и др., 2017].

1.2 TREM1 - важный участник в регуляции воспаления и иммунного ответа

Любое оперативное вмешательство, включая операцию на открытом сердце, запускает каскад реакций в организме, в том числе активацию врожденного иммунного ответа [Хуторная и др., 2023]. Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты и играет решающую роль в восстановлении организма при любых патологических состояниях. Точная настройка данного ответа абсолютно необходима для предотвращения чрезмерного воспаления и повреждения тканей [Хуторная и др., 2013].

Клетки миелоидного происхождения играют важную роль в иммунных реакциях [Colonna, 2023]. Во время активации врожденного иммунитета на моноцитах экспрессируются многочисленные рецепторы клеточной поверхности, модулирующие воспалительный ответ. Среди этих рецепторов значимую роль играют триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (Triggering receptor expressed on monocytes – TREM), так как их белки запускают и участвуют во врожденном и адаптивном иммунитете [Sharif, 2008; Матвеева и др., 2011; Gao et al., 2019].

1.2.1 Структура, функциональная активность и вклад триггерного рецептора в патогенез заболеваний

Семейство триггерных рецепторов представлено TREM (TREM-1 и TREM-2) и TREM-подобными рецепторами (TREM1-1, TREM1-2, TREM1-3 и TREM1-4) клеточной поверхности, которые имеют низкую гомологичную последовательность как друг с другом, так и с другими членами суперсемейства

иммуноглобинов (Jg), характеризуясь наличием только одного Jg-подобного домена [Ford et al., 2009]. Моноциты, макрофаги, миелоидные дендритные клетки, плазмоцитоидные дендритные клетки, нейтрофилы, микроглия, остеокласты и тромбоциты экспрессируют, по крайней мере, хотя бы один член семейства TREM, что подчеркивает важность этих белков в регуляции врожденной резистентности [Ford et al., 2009]. TREM-1 и TREM-2 имеют общий трансмембранный адапторный ДНК-активирующий белок DNAX 12 кДа (DAP12), при связывании с которым они выполняют разные стимулирующую и ингибирующую функциональные роли. В частности, TREM-1 усиливает, а TREM-2 ослабляет воспалительную реакцию [Sharif, et al., 2008], поэтому именно TREM-1 имеет больший интерес у исследователей при изучении его роли в развитии различных патологических состояний связанных с воспалительным ответом.

Триггерный рецептор миелоидных клеток получил свою известность еще в 2000 году благодаря швейцарскими учеными А. Bouchon, J. С соавторами [Bouchon et al., 2000; Хуторная и др., 2023]. Первый идентифицированный авторами TREM-1 был охарактеризован как усилитель иммунного ответа, который усиливает ответы гранулоцитов и моноцитов на микробные продукты. Таким образом, TREM-1 изначально зарекомендовал себя в патофизиологии септического шока [Bouchon et al., 2001]. Однако, за два десятилетия исследований TREM-1 продемонстрировал свою роль в значении заболеваний не только инфекционной, но и неинфекционной этиологии [de Oliveira Matos et al., 2020; Хуторная и др., 2023]. Со временем появляется все больше и больше работ, посвященных роли этого рецептора в патогенезе острых и хронических воспалительных заболеваний без участия инфекционного агента [Хуторная и др., 2023], таких как ревматоидный артрит [Kuai et al., 2009], атеросклероз [Joffre et al., 2016], острый инфаркт миокарда [Jérémie et al., 2015], ишемия конечностей [Dorpheide et al., 2013] и др.

TREM-1 экспрессируется на поверхности различных клеток врожденного иммунитета миелоидного происхождения (нейтрофилов, моноцитов и некоторых субпопуляциях макрофагов) и представляет собой трансмембранный

гликопротеиновый рецептор I типа с относительной молекулярной массой 30 кДа [Хуторная и др., 2013; Pelham et al., 2014]. Кроме того, неиммунные клетки, такие как эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов (VSMC) и тромбоциты экспрессируют TREM-1 [Boufenzler et al., 2012; Jolly et al., 2017; Wang F. et al., 2018]. Активная экспрессия TREM-1 также была обнаружена в эпителиальных клетках дыхательных путей [Rigo et al., 2012], роговицы [Hu et al., 2014], желудка [Schmausser et al., 2008] и печени [Chen et al., 2008].

У человека известны две изоформы TREM-1: мембраносвязанная форма (mTREM-1) и растворимая форма (sTREM-1) [Gómez-Piña et al., 2007; Molloy, 2009].

mTREM-1 расположена на плазматической мембране и содержит 234 аминокислоты. Она начинается с гидрофобного сигнального (лидерного) пептида и состоит из трех доменов: экстрацеллюлярного (внеклеточного), трансмембранного и цитоплазматического. Внеклеточный домен содержит один Ig-домен V-типа с тремя потенциальными сайтами N-гликозилирования и в основном отвечает за связывание с лигандами. Трансмембранный отрезок участвует в связывании и инициации внутриклеточного сигнального каскада с помощью адаптерного белка DAP12. Комплекс mTREM-1 и DAP12 соединен посредством электростатического взаимодействия между отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой, расположенной на DAP12, и положительно заряженным лизином, расположенным на TREM-1. А цитоплазматический короткий хвост состоит из 5 аминокислот с С-концом и не имеет сигнальных мотивов [Radaev et al., 2003; Kelker et al., 2004; Pelham et al. 2014; Colonna, 2023]. Основная форма молекулы TREM-1 является мономерной, а ее активация и стабилизация на клеточной мембране зависят от мультимеризации [Carrasco et al., 2019]. Структура TREM-1 представлена на рисунке 2.

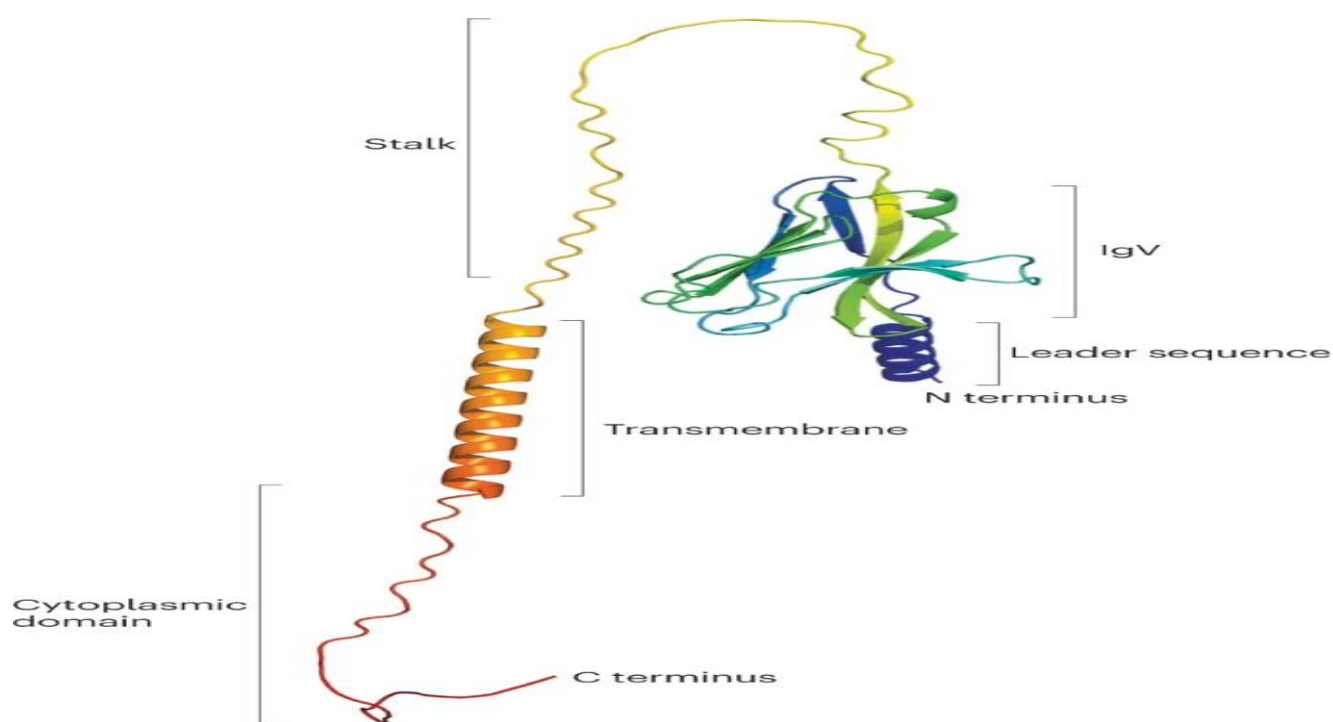


Рисунок 2 – Строение триггерного рецептора [Colonna, 2023]

Активация TREM-1 на поверхности клеток является мощным сигнальным фактором, запускающим каскад врожденных иммунных реакций [Klesney-Tait, et al., 2006; Ford et al., 2009]. Изучение реакций организма в ответ на стимуляцию TREM-1 показало, что активация рецепторов вызывает сильную и немедленную стимуляцию всех эффекторных механизмов. При распознавании TREM-1 и активации нейтрофилов происходит кислородный взрыв, дегрануляция, секреция цитокинов. Связывание TREM-1 с лигандом индуцирует не только продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$), интерлейкин-1 (IL-1), но и угнетает продукцию противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10). Более того, обнаружена стимуляция через TREM-1 экспрессии различных поверхностных молекул, включая костимуляторные (CD40 , CD86), молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и селектины [Bouchon et al., 2000; Klesney-Tait et al., 2006]. Активация экспрессии mTREM-1 зависит от двух транскрипционных факторов - $\text{NF}\kappa\text{B}$ и PU.1 , которые соответственно осуществляют положительную негативную регуляцию [Zeng et al., 2007; Хуторная и др., 2013].

В работах по исследованию TREM-1 экспрессируемого на нейтрофилах показано, что их активация стимулирует выработку IL-8, что индуцирует дегрануляцию полиморфноядерных клеток, респираторный взрыв и активизирует фагоцитоз [Radsak et al., 2004]. В одном из исследований китайские ученые Y. S. Wang с соавторами (2012) определили не только наличие позитивной регуляции через TREM-1 продукции TNF- α и IL-8, но и обосновали критическую роль TREM-1 в патогенезе атеросклероза [Wang Y. S. et al., 2012].

В другом исследовании авторы установили связь изменения уровня экспрессии TREM-1 мембранных форм на иммунокомпетентных клетках с развитием сепсиса и осложнённого системного воспалительного ответа инфекционного и неинфекционного генеза [Prucha et al., 2011]. Авторы в своей работе проанализировали результаты исследований уровней экспрессируемых на моноцитах mTREM-1 методом проточной цитометрии. В результате анализа данных оказалось, что у пациентов с осложнениями увеличение экспрессии mTREM-1 было статистически значимо, по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. При этом, что отличий в уровне экспрессии mTREM-1 между группами больных сепсисом и пациентов, перенесших операции на позвоночнике обнаружено не было. Однако уровни экспрессии mTREM-1 у выживших пациентов в этой группе были выше, чем у невыживших [Хуторная и др., 2013].

Лиганды TREM-1

Чтобы по-настоящему оценить роль TREM-1 и вклад, который он вносят во время воспаления, решающее значение имеет открытие его лигандов. На сегодняшний день естественный лиганд TREM-1 остается неизвестным [Хуторная и др., 2013]. Идентификация лигандов TREM-1 оказалась сложной задачей из-за их низкого молекулярного сродства и быстрой диссоциации от mTREM-1 [Tammaro et al., 2017]. За последние годы, достигнут значительный прогресс в открытии новых предполагаемых лигандов и модуляторов TREM-1, которые при связывании с mTREM-1 активируют нижестоящий воспалительный сигнальный каскад [Singh H. et al., 2021].

Исследователи впервые обнаружили присутствие активирующего агента в сыворотке крови некоторых пациентов с сепсисом [Wong-Baeza et al., 2006]. Липополисахарид (ЛПС), который может взаимодействовать с TREM-1 и активировать его, был признан одним из возможных лигандов. Это приводит к усилению воспалительных сигнальных путей и индукции иммунного ответа, что было подтверждено экспериментальными исследованиями по блокированию передачи сигналов TREM-1 для ЛПС - инициированного воспаления у мышей [Wang et al., 2012]. А в эксперименте с культурами мононуклеарных клеток мыши была продемонстрирована зависимость уровня воспалительных молекул от транскрипционной активности гена TREM-1 в ответ на стимуляцию ЛПС [Hosoda et al., 2011; Хуторная и др., 2013].

Высокоподвижный групповой бокс HMGB1(High Mobility Group Box 1) является одним из новых предложенных лигандов TREM-1 [Хуторная и др., 2013]. Внеклеточный высокоподвижный групповой бокс представляет собой молекулярный паттерн, связанный с повреждением, который активирует mTREM-1 и TLRs, тем самым приводя к последующей активации воспалительного каскада. Данный воспалительный медиатор играет роль в различных воспалительных процессах и имеет иммуномодулирующие свойства [Kouassi et al., 2018]. В недавних работах в качестве возможного кандидата также был идентифицирован белок распознавания пептидогликана 1 - PGRP1 (Peptidoglycan recognition protein 1), который представляет собой антибактериальный провоспалительный белок врожденного иммунитета, экспрессируемый нейтрофилами и эозинофилами. PGLYRP1 был идентифицирован при нестабильных атеросклеротических поражениях [Read C. B. et al., 2015]. Еще один возможный кандидат - Hsp70 (Heat shock proteins 70), который представляет собой белок индуцируемый стрессом. Четкая лигандная роль Hsp70 для TREM-1 не установлена, но обнаружены функциональные связи [Mezayen et al., 2007]. Среди возможных лигандов изучаются также мембранный белок CD 177 и актин [Kouassi et al., 2018]. Исследование на мышях с атеросклерозом показало, что окисленные

липопротеины низкой плотности - OxLDL (Oxidized Low Density Lipoprotein) также могут активировать mTREM-1 на моноцитах [Li et al., 2016].

Взаимодействие TREM-1 с конкретными лигандами и механизмы этого взаимодействия все еще являются предметом активных исследований.

Путь активации воспалительного ответа через TREM-1

Активация сигнального пути через TREM-1 инициируется лигандами. Одним из механизмов активации TREM-1, не связанным с инфекцией, является его связывание с DAMP. «Молекулы опасности» высвобождаются из поврежденных клеток в межклеточное пространство. mTREM-1 с помощью Ig-подобного домена распознает их. Поскольку TREM-1 не имеет собственного сигнального мотива, для проведения внутриклеточных сигналов он связывается с ITAM-содержащим адапторным белком DAP12 [Tessarz, 2008]. DAP12 стабилизирует TREM-1 в мультимеризованном состоянии на поверхности мембраны, инактивация DAP12 ингибирует активацию TREM-1 [Carrasco et al., 2019; Тарасова 2019]. С помощью киназ семейства Src DAP12 и его ингибиторный ITAM мотив фосфорилируются тирозином после связывания [Chen X. et al., 2015; Zhang et al., 2022]. Затем тирозинкиназа (SYK) и зета-ассоциированный белок массой 70 кДа (ZAP70) активируется, вызывая каскад последующих сигнальных реакций, включая фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), янус-киназы (JAK), митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), фосфоинозитидфосфолипазы С-гамма (PLC γ), 179 РКВ/АКТ, ERK. Эти пути индуцируют мобилизацию Ca²⁺ и активацию транскрипционных факторов NF- κ B, ответственных за кодирование экспрессии молекул клеточной поверхности, провоспалительных цитокинов и хемокинов [Alflen A. et al., 2018; Тарасова 2019]. Активация сигнального пути через TREM-1 приводит к усилению продукции медиаторов воспаления, что способствует усилению воспалительного процесса и активации иммунных клеток, окислительному взрыву или фагоцитозу [Zhang et al., 2022].

Связывание TREM-1 с DAMP имеет немаловажное значение в контроле иммунного ответа на повреждение тканей. Однако при неконтролируемой или

чрезмерной активации TREM-1 может возникать слишком сильный и продолжительный воспалительный ответ, что может способствовать развитию различных патологических состояний, включая ПОН.

Помимо воспалительного пути, TREM-1 индуцирует пироптоз посредством сигнального пути NLRP3/каспазы-1 и участвует в окислительном стрессе посредством высвобождения АФК. Вышеуказанные пути вместе способствуют повреждению нейронов [Zhang et al., 2022]. Сигнальные мотивы пути TREM-1/DAP12 в моноцитах и нейтрофилах представлены на рисунке 3.

Нужно отметить, что TREM-1 участвует в распознавании не только дистресс-ассоциированных паттернов (DAMPs), но и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen associated molecular patterns – PAMPs). Это указывает на то, что TREM-1 играет важную роль в неспецифическом иммунном ответе [Wu et al., 2011; Arts et al., 2013].

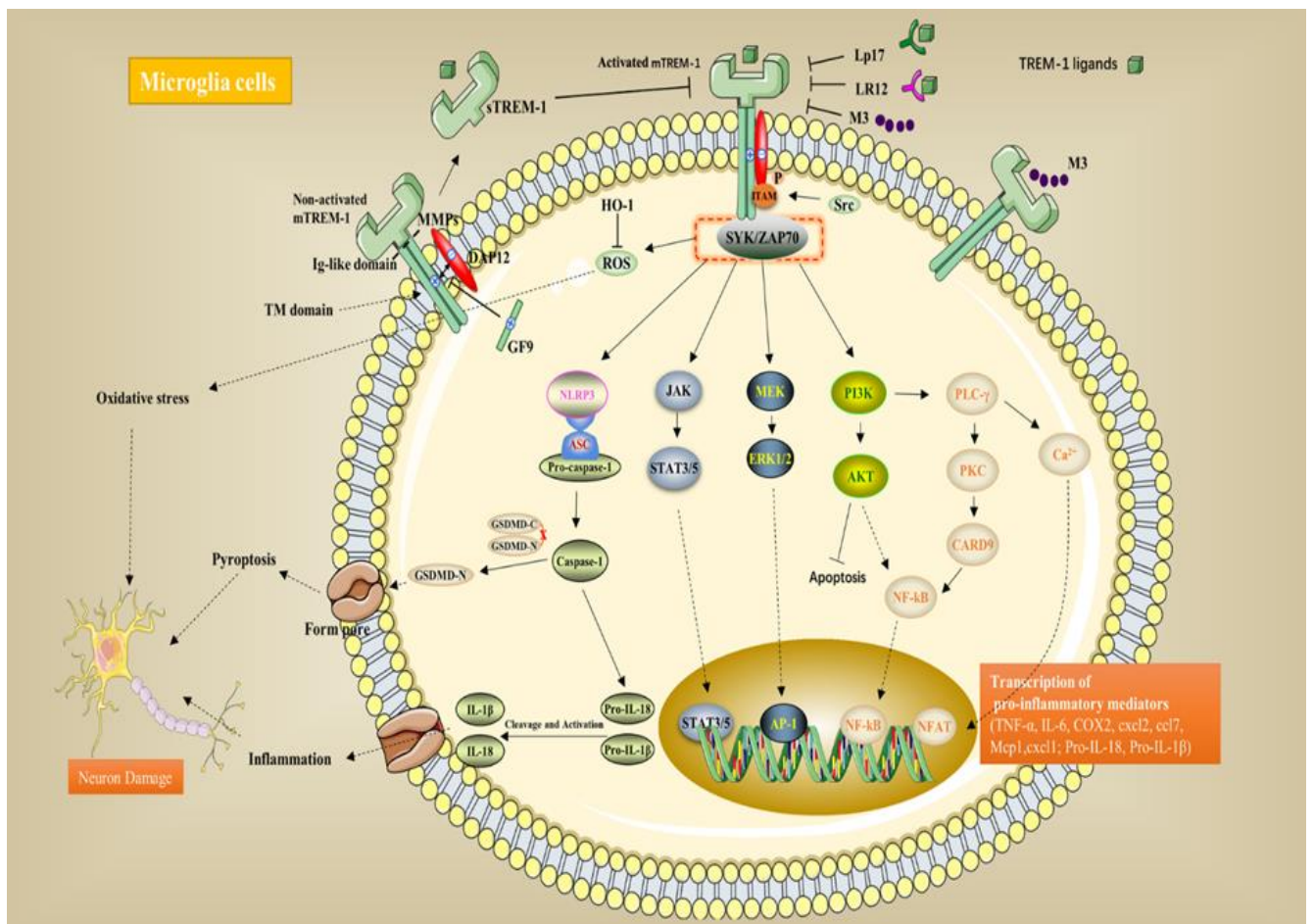


Рисунок 3 – Сигнальный путь TREM-1 [Zhang et al., 2022]

sTREM-1 и ее роль в различных патологических процессах

Помимо мембранассоциированного состояния, TREM-1 выполняют функции иммунорегулятора и в растворимой форме, которая может быть количественно определена в биологических жидкостях [Хуторная и др., 2013; Hasibeder et al., 2015].

sTREM-1 представляет собой гликопротеин массой 27 кДа. Происхождение sTREM-1 до сих пор является спорным. Однако образование sTREM-1 может быть усилено в условиях воспаления. Одним из механизмов возникновения sTREM-1 является его освобождение с поверхности клеток путем протеолитического расщепления (шеддинга) полной мембранассоциированной формы (пост-транскрипционный механизм) [Gómez-Piña et al., 2007; Хуторная и др., 2013]. Данный процесс включает действие протеаз, таких как MMPs и катепсины, которые разрезают mTREM-1 внутриклеточно. Это приводит к высвобождению экстрацеллюлярного фрагмента TREM-1 в кровь или другие тканевые жидкости в виде растворимого белка – sTREM-1. Кроме того, на нейтрофилах человека был идентифицирован сплайсинговый вариант изоформы TREM-1 (TREM-1sv) массой 15 кДа, который образуется в результате альтернативного сплайсинга мРНК вовремя пост-трансляционной модификации [Gingras, et al., 2002; Tessarz, 2008; Baruah et al., 2015]. Авторы продемонстрировали, что белок TREM-1 действует как эндогенный «рецептор-ловушка», конкурирующий с mTREM-1 за тот же лиганд и блокирующий сигнальный путь mTREM-1, который препятствует опосредованной передаче сигналов и активацию клеток через TREM-1 [Тарасова 2019; Zhang et al., 2022].

На сегодняшний день большая часть исследований TREM-1 состоит из работ по изучению функциональной значимости внеклеточного домена рецептора, который получил значительное внимание как потенциальный биомаркер воспалительных процессов в различных патологических состояниях [Colonna, 2023].

Поскольку первоначально считалось, что TREM-1 специфически участвует в инфекционных процессах, значимость высоких концентрации sTREM-1 для диагностики сепсиса и различения стерильных и септически-воспалительных заболеваний была в центре внимания большинства исследований за последнее десятилетие. В частности, клинические исследования показали присутствие sTREM-1 в сыворотке пациентов и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [Determann R. M. et al., 2005]. Растворимая форма была обнаружена в высоких концентрациях у пациентов с микробными инфекциями. Так, повышенные концентрации sTREM-1 наблюдались у пациентов с пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких [Horonenko et al., 2007]. Повышенные концентрации sTREM-1 были зафиксированы в плазме пациентов с сепсисом, по сравнению с пациентами с СВО [Gibot, 2004; Oku et al., 2013; Хуторная и др., 2019; Nasr El-Din et al., 2021], а также у пациентов с COVID-19 [de Nooijer et al., 2021]. Интересно, что некоторые авторы предполагают, что прогрессивное снижение уровня sTREM-1 в плазме указывает на благоприятное клиническое развитие во время фазы выздоровления сепсиса [Gibot et al., 2005]. В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли sTREM-1 в развитии инфекционных заболеваний и указывают на то, что вариант растворимого рецептора представляет собой надежный маркер инфекции.

Однако, появляется все больше работ, доказывающих присутствие sTREM-1 в биологических жидкостях при различных патологиях, не связанных с инфекцией. Так, высокие уровни sTREM-1 наблюдаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [Phua et al., 2006] и бронхоэктазами [Masekela et al., 2015], хронической болезнью почек (ХБП) [Essa et al., 2015], заболеваниями кишечника [Park et al., 2009; Saurer et al., 2012] и ревматоидным артритом [Molad et al., 2015]. Обнаружено, что концентрации sTREM-1 повышены у пациентов с ИБС и периферическим заболеванием артерий [Hermus et al., 2011], пациентов с острым коронарным синдромом при поступлении [Shiber et al., 2021] и у пациентов с тромботическими проявлениями [Edel Y. et al., 2019]. В некоторых

исследованиях обнаружены высокие уровни sTREM-1 у пациентов со злокачественными новообразованиями [Nguyen et al., 2015].

Любое устойчивое повышение содержания sTREM-1 может указывать на то, что общая экспрессия TREM-1 постоянно увеличивается вместе с высвобождением большего количества провоспалительных медиаторов. После этого дальнейшее повышение содержания sTREM-1 предполагает продолжительный воспалительный ответ, обычно связанный с неблагоприятным клиническим исходом [Хуторная и др., 2019]. Однако, необходимо отметить, что точные механизмы действия sTREM-1 и его роль в патологических процессах до конца не изучены и требуют дальнейших исследований.

Генетическая значимость полиморфных вариантов TREM-1

Для понимания тех или иных механизмов иммунных реакций при различных патологических состояниях, реализуемых через TREM-1, необходимо понимание структурной вариабельности гена *TREM-1* [Хуторная и др., 2013].

Ген *TREM-1* локализован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.1) протяжённостью около 10 тыс. пар нуклеотидов (рисунок 4). С помощью анализа геномной последовательности определено, что в структуре *TREM-1* присутствуют 4 экзона и 4 интрона [Хуторная и др., 2013]. Первый экзон гена содержит лидерный пептид и нетранслируемую 5-концевую UTR (untranslated region) область - 5'UTR, несущую важные элементы регуляции экспрессии гена и инициацию транскрипции. Второй экзон кодирует экстрацеллюлярный домен белка TREM-1. Этот домен взаимодействует с лигандами и играет важную роль в функциональной активации клеток иммунной системы. Третий экзон кодирует трансмембранный участок рецептора, где трансмембранный домен пересекает клеточную мембрану и обеспечивает связь TREM-1 с клеточной поверхностью. В четвертом экзоне находится цитоплазматический домен TREM-1 и нетранслируемая 3-концевая UTR область - 3'UTR области. Нужно отметить, что в растворимом варианте триггерного рецептора отсутствует 3 экзон за счет альтернативного сплайсинга. Интроны гена имеют различную длину (от нескольких сотен до нескольких тысяч нуклеотидов)

и последовательности, которые не являются кодирующими для белка и удаляются в процессе сплайсинга, а также могут содержать регуляторные элементы, влияющие на экспрессию [Allcock et al., 2003].

Ген *TREM-1* не так активно изучается в настоящее время в сравнении с растворимой формой. Известно более 250 полиморфных вариантов *TREM-1*, однако абсолютное большинство малоизучено. На сегодняшний день имеется небольшое количество опубликованных печатных работ, посвящённых значению генетической вариабельности *TREM-1* [Хуторная и др., 2013].

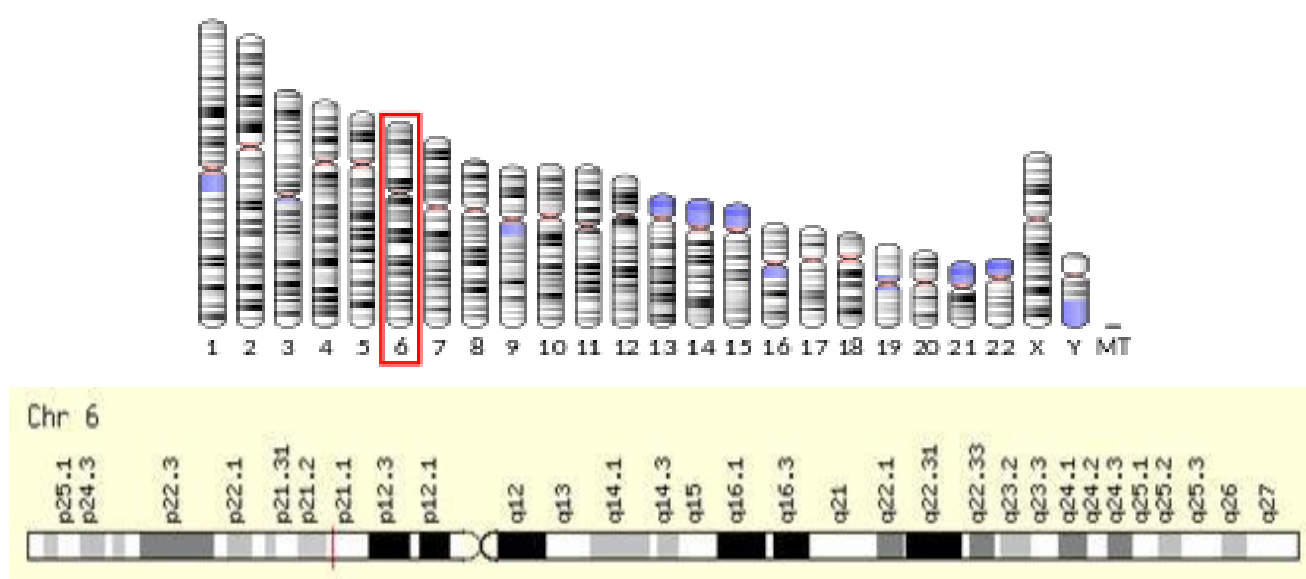


Рисунок 4 – Локализация *TREM-1* [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TREM1>]

Одним из активно исследуемых полиморфных вариантов является rs9471535, локализующийся в 5' фланкирующем регионе гена и имеющий возможность влиять на транскрипционную активность гена. Другая несинонимичная мутация в гене, приводящая к аминокислотной замене Ser25Thr (rs2234237) может изменять биологическую роль *TREM-1*. Е. S. Jung с соавторами отмечают, что минорный аллель С в SNP T501C, расположенный в промоторном регионе гена (rs9471535), связан (60% увеличение риска) с развитием воспалительных заболеваний кишечника ($p=0,025$). Параллельно эти же авторы

[Jung et al., 2011] получили статистически значимые результаты в отношении полиморфизмов в первом (для генотипа A/A rs3789205) и втором (генотип T/T rs2234237) экзоне, которые были связаны с со значительным увеличением риска воспалительных заболеваний кишечника (66%, $p=0,032$ и 69%, $p=0,016$ соответственно). С другой стороны, E. S. Jung с соавторами не нашли статистически значимых связей с вышеупомянутыми тремя полиморфизмами *TREM-1* с риском развития язвенного колита, болезнью Крона и болезнью Бехчета у представителей корейской популяции.

Q. Chen с соавторами [Chen et al., 2008] проанализировали частоту встречаемости полиморфных вариантов rs7768162, rs9471535, rs2234237 *TREM-1* среди пациентов с тяжелым сепсисом и в здоровой контрольной группе китайской популяции. Результаты показали, что эти полиморфные варианты *TREM-1* не имеют статистически значимых различий в предрасположенности к тяжелому сепсису. Но в более позднем исследовании L. Su с соавторами [Su et al., 2012] доказали взаимосвязь генотипа C/C rs2234237 *TREM-1* с динамическим изменением концентрации s*TREM-1* в сыворотке пациентов с развившемся сепсисом по отношению к контрольной группе ($p<0,05$) в той же популяции. Американские исследователи D. R. Velez с соавторами [Velez et al., 2008] провели крупномасштабное исследование по поиску генов-кандидатов для диагностики возможной неонатальной смертности среди афроамериканцев и европейцев. В исследовании было проанализировано влияние 1536 SNP 130 генов, в том числе и *TREM-1*. Исследование проводилось с участием 172 женщин, дети которых умерли в раннем послеродовом периоде и контрольной группы из 198 рожениц. Также исследования проводились с использованием пуповинной крови плода (140 и 179 образцов соответственно). При анализе генных маркёров ДНК, выделенной из крови плода, наиболее высокие риски наступления смерти в раннем послеродовом периоде были связаны с наличием *TREM-1* rs6910730 (ОШ=2,30, 95% ДИ 1,34–3,95), имеющих статистическую значимость во всех случаях $p=2,00\times 10^{-3}$. Также была установлена связь вероятной ранней детской смертности для гаплотипа

матери С-А-С (rs1817537-rs3804277-rs4711668, ОШ=1,61, 95% ДИ 1,04–2,51, $p=0,02$) по отношению к базовому гаплотипу G-G-C (rs1817537-rs3804277-rs4711668). В этом случае, по-видимому, наибольший вклад в реализацию эффекта вносит гаплотип С-А (rs1817537-rs3804277) поскольку базовый – С rs4711668 был общим для обоих гаплотипов и предполагается, что этот маркер не вносит большого вклада в реализацию гаплотип - эффект. В том же исследовании [Velez et al., 2008] была обнаружена связь маркера *TREM-1* rs6910730 на уровне аллелей и генотипа плода при микробном заражении амниотической жидкости ($p=0,02$ и $p=0,05$ соответственно).

На основании вышеизложенного, можно отметить, что проблема распространённости и прогностической значимости варибельности гена *TREM-1* находится на начальном этапе изучения. Количество научных публикаций с результатами исследований крайне ограничено. Тем не менее, рядом исследований показано, что полиморфизм гена *TREM-1* ассоциирован с повышенной предрасположенностью к развитию сепсиса и воспалительных заболеваний [Хуторная и др., 2013].

1.2.2 Роль *TREM-1* в этиологии и осложнениях ССЗ

Недавние исследования показали, что врожденная иммунная система играет важную роль в возникновении, прогрессировании и осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний [Vandestienne et al., 2022]. В настоящее время все больше исследований указывает на то, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [Lawler et al., 2021]. Так, рядом научных работ доказано, что *TREM-1* является активным участником иммуновоспалительного процесса, благодаря своей роли во врожденных иммунологических реакциях [Kouassi et al., 2018]. Учитывая, что *TREM-1* связан с

активацией иммунных клеток и их миграцией в места воспаления, что в свою очередь, может приводить к накоплению миелоидных клеток в тканях сердца и участию в развитии атеросклероза, ИБС и других ССЗ. TREM-1 способствует активации воспалительных клеток и сигнальных путей, которые приводят к повреждению сердечной ткани и нарушению ее функции [Kouassi et al., 2018; Vandestienne et al., 2022].

До недавнего времени мало что было известно о роли TREM-1 в патогенезе ССЗ. Первое описание экспрессии TREM-1 в ткани сердца относится к 2002 г., но это не являлось основной задачей исследования [Gingras et al., 2002]. С 2002 по 2011 год ни в одном исследовании не оценивалась роль TREM-1 при каких-либо ССЗ. В 2012 году при изучении динамики поверхностной экспрессии TREM-1 на различных субпопуляциях моноцитов у пациентов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда было установлено, что после операции КШ экспрессия TREM-1 на всех субпопуляциях увеличивается, свидетельствуя об увеличении провоспалительного потенциала [Матвеева и др., 2012]. В 2014 году было показано участие TREM-1 с септически-индуцированной дисфункцией миокарда у мышей [Zhou et al., 2014]. В научных публикациях представлены работы по поиску генетических ассоциаций полиморфных вариантов гена *TREM-1* с ИБС [Понасенко и др., 2017], инфекционным эндокардитом [Понасенко и др., 2015], формированием приобретенных пороков сердца, кальцификацией биопротезов митрального клапана сердца [Понасенко и др., 2019], врожденных пороков сердца у детей [Цепочкина и др., 2019]. Тем не менее, работ по изучению значения полиморфизма *TREM-1* и его растворимой формы в формировании осложнений послеоперационного периода в кардиохирургии не обнаружено. Основные клинические исследования роли TREM-1 при различных ССЗ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические исследования роли TREM-1 при сердечно-сосудистых заболеваниях

| Автор (-ы) | Результат исследования |
|----------------------------------|---|
| <i>ИБС и атеросклероз</i> | |
| Понасенко и др., 2017 | Полиморфные варианты гена <i>TREM-1</i> rs4711668, rs2234237, rs6910730 и rs9471535 ассоциированы с развитием ИБС. |
| Hermus et al., 2011 | sTREM-1 повышен у пациентов с ИБС и периферическим заболеванием артерий. |
| Rai V. et al., 2016 | Экспрессия TREM-1 повышается в дендридных клетках атеросклеротических бляшек и коррелирует с дестабилизацией бляшек. |
| <i>Рестеноз стента</i> | |
| Wang et al., 2017 | Уровни sTREM-1 повышены у пациентов с рестенозом стента. |
| <i>Острый коронарный синдром</i> | |
| Shiber et al., 2021 | Повышенные уровни sTREM-1 в плазме ассоциированы с острым коронарным синдромом. |
| <i>Инфаркт миокарда</i> | |
| Boufенzer et al., 2015 | Повышенные уровни sTREM-1 связаны с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, с острым ИМ и его тяжестью, а также повышенным риском смертности через 24 месяца после инфаркта миокарда. |
| Aldasoro Arguinano et al., 2017 | rs2234246 связан с повышением уровня sTREM-1 в плазме. |

| <i>Заболевание периферических артерий</i> | |
|---|---|
| Dopheide et al., 2013; Gur et al., 2019 | Повышенные уровни sTREM-1 связаны с заболеваниями периферических артерий и их тяжестью. |
| <i>Тромбозы</i> | |
| Edel Y. et al., 2019 | Уровни sTREM-1 в плазме значительно повышены у пациентов с тромботическими проявлениями антифосфолипидного синдрома. |
| <i>Воспалительный ответ неинфекционного генеза у пациентов после кардиохирургических вмешательств</i> | |
| Матвеева и др., 2012 | sTREM-1 демонстрирует свою потенциальную прогностическую значимость в отношении развития осложнений, связанных с СВО в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. |
| Adib-Conquy et al., 2007 | Повышение концентраций sTREM-1 зафиксированы у пациентов с реанимационной остановкой сердца. |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, СВО – системный воспалительный ответ.

Исследования зарубежных авторов показывают, что TREM-1 вовлечен в патогенез ИМ [Chalikias, 2021]. Гипоксия, возникающая в результате ИМ вызывает повреждение ткани миокарда с некрозом и апоптозом кардиомиоцитов [Lemarié et al., 2015; Jérémie et al., 2015]. После происходит высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов, что вызывает приток миелоидных клеток в область ишемического поражения. Чрезмерная активация TREM-1, даже через длительный период времени, может вызвать ремоделирование сердечной стенки [Boufenzer et

al., 2015]. Доказано, что у мышей концентрация sTREM-1 увеличивается при моделировании ИМ и является предиктором неблагоприятного исхода [Panagoroulos et al., 2022].

Также установлено, что TREM-1 играет важную роль в патогенезе атеросклероза [Vandestienne et al., 2022]. TREM-1 усиливает накопление субэндотелиальных липидов, а также экспрессию провоспалительных цитокинов и ферментов разрушающих матрикс, тем самым способствуя воспалению и дестабилизации бляшек [Panagoroulos et al., 2022]. Так, на экспериментальной модели мыши показано, что дефицит TREM-1 защищает от развития атеросклероза [Vandestienne et al., 2022].

Более того, TREM-1 может быть связан с развитием тромбоза [Edel Y. et al., 2019] и рестеноза сосудистого стента [Wang et al., 2017]. На сегодняшний день изучается возможность использования ингибиторов TREM-1 для регулирования воспалительного процесса.

Следовательно, TREM-1 играет немаловажную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии связанной с воспалением. Некоторые авторы [Joffre et al., 2016; Boufenzer et al., 2015; Lemarié et al., 2015] предпринимают попытки доказать возможность его использования в качестве биомаркера развития и прогрессирования различных патологических состояний ССЗ. Тем не менее, учитывая регуляторную роль и его непосредственное участие в формировании неспецифического воспалительного ответа, представляется необходимым определить участие TREM-1 и в патогенезе осложнений послеоперационного периода кардиохирургических операций.

Резюме

Послеоперационная ПОН является серьезным осложнением и представляет собой состояние, когда после хирургического вмешательства возникает дисфункция нескольких органов, быстро прогрессирующая и приводящая к

недостаточности органных систем и увеличивающая риск летального исхода. Функциональные нарушения в этом случае затрагивают различные органы и системы. Системное воспаление играет важную роль в развитии ПОН, а выход из системного воспаления и предотвращение его прогрессирования к ПОН являются важной целью в лечении пациентов с критическим состоянием.

TREM-1 играет важную роль в активации иммунной системы, а также регуляции и усилении воспалительных реакций при патологических состояниях, связанных с как острым/хроническим, так инфекционным/неинфекционным воспалением, что демонстрирует универсальность его действия как при специфических, так и неспецифических иммунных реакциях. TREM-1 взаимодействует с другими рецепторами и сигнальными молекулами на клеточной поверхности, амплифицируя межклеточные и внутриклеточные сигналы воспалительного каскада. Избыточная активация TREM-1 способствует миграции воспалительных клеток в различные органы, в том числе удаленные от очага воспаления/повреждения, вызывая их дисфункции.

Таким образом, все вышеперечисленные наблюдения позволяют утверждать, что TREM-1 является одним из ключевых рецепторов в механизме реализации воспалительного ответа врожденной иммунной системы, а способности к модулированию интенсивности иммунного ответа позволяют признать их необходимыми для успешного завершения иммунных реакций [Хуторная и др., 2013]. Учитывая это, можно предположить, что TREM-1 может являться одним из основных звеньев патологического процесса развития и прогрессирования ПОН.

Иммуногенетический мониторинг TREM-1 может помочь углубить наше понимание о роли данного рецептора в патогенезе ПОН, а также может иметь важное значение для разработки индивидуализированных подходов к прогнозированию критических осложнений.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное сплошное когортное исследование проведено на основе данных регистра аортокоронарного шунтирования (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2012620868 «Электронный архив пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования»; протокол № 20 от 25.01.2011 г. Локального этического комитета, далее «Регистр АКШ»), сформированного в период с 2011 по 2012 гг. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в г. Кемерово.

Работа проведена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и соответствует этическим принципам медицинских исследований, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. Научное исследование одобрено региональным Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 72 от 25.09.2013 г.). Все обследованные пациенты, после устного разъяснения им целей, дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонафицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Лабораторные исследования проводились с использованием оборудования отдела экспериментальной медицины (зав. – д.б.н. Ю. А. Кудрявцева) НИИ КПССЗ.



Рисунок 5 – Схема работы

2.1 Характеристика объектов исследования

Общая характеристика выборки, ее объем и критерии включения

Всего в Регистр АКШ включено 728 пациентов, последовательно поступивших в НИИ КПССЗ для обследования, лечения и подготовки к плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях. Основными критериями включения пациентов в данную работу стали:

- 1) клинически и инструментально установленный диагноз хронической ИБС со стенокардией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН);
- 2) проведенная плановая операция КШ;
- 3) принадлежность к русской национальности;

4) наличие подписанного информированного согласия от пациентов на участие в исследовании.

В исследование не вошли 48 (6,6%) пациентов: 9 (1,2%) пациентам отказали в оперативном вмешательстве на коронарных артериях в ходе обследования и еще 9 (1,2%) пациентам пересмотрена тактика введения в пользу чрескожного коронарного вмешательства. За период ожидания и подготовки к операции в стационаре случился 1 (0,1%) летальный исход. 29 (4,1%) пациентов исключены из исследования в соответствии с указанными критериями исключения, что позволило существенно сократить влияние дополнительных факторов. Критериями исключения из исследования явились наличие у пациентов:

- злокачественных новообразований в анамнезе,
- сопутствующих аутоиммунных заболеваний,
- острых инфекционных заболеваний и обострение хронических,
- экстренных оперативных вмешательств,
- сочетанных операций на коронарных шунтированных сосудах и протезированных клапанах сердца,
- хирургических осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

В результате отбора в исследование включено 680 пациентов (539 мужчин (79,3%) и 141 женщина (20,7%)) в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст 59 лет). Средний возраст у мужчин составил 58 лет (от 33 до 78 лет), а у женщин 62 года (от 39 до 77 лет) соответственно. Все пациенты являлись жителями Кемеровской области и принадлежали к европеоидной расе, родители пациентов были уроженцами Западно – Сибирского региона.

Клинико-anamнестические характеристики обследованных пациентов

Для анализа клинических данных пациентов использовали первичную медицинскую документацию: опросные листы, операционные протоколы, выписки из историй болезни пациентов, регистрационный электронный архив. Характеристику клинических данных пациентов осуществляли по анкетным

(отягощенный семейный анамнез по ССЗ, статус курения и т.д.) и анамнестическим данным (индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сопутствующие заболевания), результатам функциональных (электрокардиографии, эхокардиографии, коронарографии, цветного дуплексного сканирования) и лабораторных исследований.

Группа исследования состоит из пациентов с ИБС, стенокардией I-IV функционального класса (ФК), ХСН I-IV ФК. Диагноз ИБС устанавливался кардиологами согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008г). При оценке функционального класса стенокардии применялась Канадская классификация (Samraeu L., 1976). Для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA - New York heart association) согласно Национальным рекомендациям ВНОК (2010г) [Фролова и др., 2013]. Решение о проведении кардиохирургического вмешательства по реваскуляризации миокарда в пользу КШ принималось кардиологом, кардиохирургом и рентгенхирургом при подтверждении стеноза коронарных артерий на основании результатов коронарографии, полученных на ангиографическом аппарате «GE Innova 3100 IQ» (General Electric, США) по методу M. Judkins (1967г). Гемодинамически значимым считали стеноз коронарных артерий 70% и более. Для оценки тяжести коронарного стеноза использовалась шкала SYNTAX Score (Synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) [Sianos, et al., 2005]. Умеренное поражение коронарного русла по шкале SYNTAX Score считалось у пациентов от 0 до 22 баллов; тяжелое поражение – от 23 до 32 баллов; крайне тяжелое поражение - >32 баллов.

Все пациенты условно разделены по возрастному периоду «до 60 лет» и «60 лет и старше», так как возраст 60 лет является пограничным между «средним» и «пожилым» согласно классификации, принятой ВОЗ (пересмотр от 2021 года) и предполагает нарастающее возрастное угасание функций иммунной системы.

Большая часть всех пациентов, включенных в исследование, имела традиционные факторы сердечно-сосудистого риска. Основные клинико-anamнестические характеристики обследованных пациентов с ИБС после операции КШ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Общеклинические характеристики пациентов

| Клинико-anamнестические характеристики | | Пациенты (n=680) | |
|--|-----------------|---------------------|------|
| | | n | % |
| Пол | Женщины | 141 | 20,7 |
| | Мужчины | 539 | 79,3 |
| Возраст | <60 лет | 390 | 57,4 |
| | ≥60 лет | 290 | 42,6 |
| Безболевая ишемия миокарда | | 64 | 9,4 |
| Стенокардия ФК | I класс | 9 | 1,3 |
| | II класс | 255 | 37,5 |
| | III класс | 282 | 41,5 |
| | IV класс | 29 | 4,3 |
| | Прогрессирующая | 41 | 6,0 |
| ХСН | I стадия | 382 | 56,2 |
| | II стадия | 285 | 41,9 |
| | III стадия | 13 | 1,9 |
| ХСН ФК | I класс | 10 | 1,5 |
| | II класс | 466 | 68,5 |
| | III класс | 202 | 29,7 |
| | IV класс | 2 | 0,3 |
| Артериальная гипертензия | | 623 | 91,6 |
| Инфаркт миокарда n=493 (72,5%) | 1 ПИКС | 397 | 80,5 |
| | 2 ПИКС | 74 | 15,0 |

| | | | |
|--|---|-----|------|
| | 3 ПИКС | 19 | 3,9 |
| | 4 ПИКС | 3 | 0,6 |
| Значимые нарушения ритма n=199 (29,3%) | Трепетание предсердий + фибрилляция предсердий | 66 | 33,2 |
| | Нарушения проводимости | 39 | 19,6 |
| | Другие | 94 | 47,2 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения + трепетание предсердий | | 59 | 8,7 |
| Хроническая ишемия головного мозга | | 184 | 27,1 |
| Хроническая ишемия нижних конечностей | | 166 | 24,4 |
| Сахарный диабет 2 типа | | 200 | 29,4 |
| Избыточная масса тела + ожирение | | 522 | 76,8 |
| Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) n=236 (34,7%) | I степень | 197 | 83,5 |
| | II степень | 34 | 14,4 |
| | III степень | 5 | 2,1 |
| Хроническая болезнь почек | | 32 | 4,7 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | | 18 | 2,6 |
| Курящие | | 235 | 34,6 |
| Гемодинамически значимое поражение сосудов ($\geq 70\%$) | однососудистое | 215 | 31,6 |
| | двусосудистое | 318 | 46,8 |
| | множественное | 147 | 21,6 |
| Стеноз ствола левой коронарной артерии | | 299 | 44,0 |
| Любые поражения брахицефальных артерий | | 344 | 50,6 |
| Стеноз внутренней сонной артерии $\geq 50\%$ | | 95 | 14,0 |

Примечание: n – абсолютное число, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Характеристика операционного и раннего послеоперационного этапов

Всем пациентам кардиохирургическое вмешательство выполнялось в плановом порядке при стандартной методике анестезиологического пособия. Большинству – 592 (87,1%) пациентам операция КШ проводилась в условиях нормотермического непульсирующего искусственного кровообращения (ИК; ON-PUMP), остальным 88 (12,9%) – на работающем сердце (OFF-PUMP).

Для пациентов, которым операция проводилась при ON-PUMP время ИК составило 96 [79-115] мин, время пережатия аорты 61 [50-75] мин, кратность кардиopleгии 3 [2-4] раза и количество шунтируемых артерий 3 [2-3] шт.

В качестве осложнений раннего послеоперационного периода брались во внимание следующие клинические ситуации, которые развивались у пациентов в отделении реанимации и были причинами течения ПОН после операции:

- синдром малого сердечного выброса с применением инотропной поддержки в терапевтических и супратерапевтических дозировках и/или с использованием механической поддержки кровообращения;

- периоперационный ИМ, приводящий к значимым нарушениям системной гемодинамики;

- острая дыхательная недостаточность (ателектазы, ОРДС-синдром), приводящая к потребности в оксигенотерапии (продления искусственной вентиляции легких, неинвазивная вентиляция легких);

- острое повреждение почек с потребностью в инфузии салуретиков и/или потребностью в заместительной почечной терапии);

- печеночная недостаточность;

- неврологические нарушения первого и второго типов;

Смерть в стационаре после кардиохирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде зафиксирована в 2% случаях.

Принцип формирования групп анализа и их характеристика

В основе распределения пациентов по группам лежит недостаточность важнейших органов и систем на основании объективных критериев состояния

организма в раннем послеоперационном периоде. Для ранней диагностики и прогнозирования критического состояния использовались шкалы оценки тяжести нарушений органов и систем. Клиническими критериями СВО считали наличие у пациента хотя бы двух признаков, предложенных R.C. Bone в 1991 году на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний (США) [Bone, 1992]: температура тела более 38 °С или менее 36 °С, частота сердечных сокращений более 90 уд/мин, частота дыхания более 20 в минуту, уровень лейкоцитов крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$ и содержание молодых форм гранулоцитов более 10.

Динамическую оценку выраженности органной недостаточности в раннем послеоперационном периоде проводили с использованием шкалы SOFA (Sequential organ failure assessment) в которой суммарная оценка складывается из показателей выраженности недостаточности различных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, выделительной, пищеварительной, гемостаза и функции печени) [Vincent et al., 1996; Scott, 2017]. Данная шкала первично была разработана для оценки органной дисфункции при сепсисе (прежнее название - Sepsis-Related Organ Failure Assessment), однако после ряда работ, обосновавших неспецифичность органных повреждений (инфекционной и неинфекционной этиологии) и единый генез СВО и ПОН, она стала шкалой последовательной органной недостаточности [Scott, 2017].

С помощью шкал POSSUM (Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity) [Brooks et al., 2005], APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) [Knaus et al., 1981] и EuroSCORE (European System for cardiac operative risk evaluation) осуществлялось прогнозирование риска развития осложнений и вероятность летального исхода. Основные критерии распределения пациентов по тяжести течения послеоперационного периода представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии формирования групп по тяжести течения послеоперационного периода

| Критерии | Неосложненное течение | Осложненное течение с регрессом симптоматики | Прогрессирующая ПОН |
|--|-----------------------|--|---------------------|
| SOFA в 1 сутки после операции, баллы | 0 | 1-3 | 4 и более |
| APACHE II, баллы | 0-5 | 6-10 | 11 и более |
| POSSUM, баллы; Риск летальности | 5 1,2% | 10 4,9% | 20 24,9% |
| EuroSCORE, баллы | 0-2 | 3-5 | > 6 |
| Критерии по R.C. Bone, шт. | 0-2 | 2 | более 2 |
| Инотропная поддержка | - | однократная | длительная |
| Положительный жидкостный баланс | - | + | +++ |
| Послеоперационная кровопотеря, мл | не более 500 | до 600 | 600 и более |
| Наличие/отсутствие малого сердечного выброса, л/мин/м ² | 2,5 | менее 2,5 | менее 2,5 |
| Сатурация кислорода в нижней полой вене, % | 68-79 | 60-67 | 58-66 |

На основании данных таблицы 3 всех пациентов ретроспективно разделили на две группы (рисунок 6) по отсутствию (группа сравнения) или наличию ПОН (основная группа). Наличие в раннем послеоперационном периоде дисфункции

одной или двух систем органов с быстрым восстановлением утраченных функций самостоятельно или с помощью медикаментозной терапии, оценкой по шкале SOFA менее 4 баллов и наличие менее двух клинических критериев СВО определялось как отсутствие ПОН. А наличие дисфункции двух и более систем органов в раннем послеоперационном периоде с трудностями в восстановлении утраченных функций с помощью медикаментозной терапии, оценкой по шкале SOFA 4 и более баллов и наличие двух и более клинических критериев СВО определялось как наличие ПОН.



Рисунок 6 – Схема формирования основной группы и группы сравнения

Таким образом в первую группу (группа без ПОН) вошли 650 пациентов (95,6%) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода (с удовлетворительным функционированием всех органов и систем) и пациенты с осложнённым течением раннего послеоперационного периода без клинически выраженных признаков полиорганной недостаточности. Вторую группу (группа с ПОН) составили 30 пациентов (4,4%), у которых диагностировано осложнённое течение раннего послеоперационного периода с клинической картиной ПОН.

Проведенный сравнительный анализ по характеру течения ИБС (таблица 4) на дооперационном этапе между сформированными группами исследования показал, что группы сопоставимы по основным показателям течения ИБС.

Таблица 4 – Особенности течения ИБС в группах пациентов

| Характеристики | | Пациенты с ПОН (n=30) | | Пациенты без ПОН (n=650) | | p |
|----------------|-----------------|-----------------------------|------|--------------------------------|------|-------|
| | | n | % | n | % | |
| ХСН ФК | I | 1 | 3,3 | 9 | 1,4 | 0,365 |
| | II | 16 | 53,3 | 450 | 69,2 | 0,103 |
| | III | 12 | 40,0 | 190 | 29,2 | 0,290 |
| | IV | 1 | 3,3 | 1 | 0,2 | 0,086 |
| Стенокардия | I | 0 | - | 9 | 1,4 | 1,0 |
| | II | 7 | 23,3 | 248 | 38,1 | 0,148 |
| | III | 12 | 40,0 | 270 | 41,5 | 1,0 |
| | IV | 2 | 6,7 | 27 | 4,2 | 0,370 |
| | Прогрессирующая | 2 | 6,7 | 39 | 6,0 | 0,701 |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, ПОН – полиорганная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Вместе с тем, среди пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилась ПОН, статистически значимо больше лиц с наличием в анамнезе ХОБЛ (ОШ=6,99, 95% ДИ 2,15-22,71; $\chi^2=13,91$; $p=0,006$) и хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) (ОШ=2,48, 95% ДИ 1,18-5,23; $\chi^2=6,09$; $p=0,024$) по сравнению с группой без ПОН. Также установлено, что в группе с ПОН больше пациентов в возрасте 60 лет и старше (ОШ=0,41, 95% ДИ 0,19-0,88; $\chi^2=5,49$; $p=0,031$) чем у пациентов без ПОН. По другим основным клинико-anamнестические характеристики группы не отличались (таблица 5).

Таблица 5 – Основные клинико-anamнестические характеристики обследованных больных по группам

| Характеристики | | Пациенты с ПОН (n=30) | | Пациенты без ПОН (n=650) | | p |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------|
| | | n | % | n | % | |
| Пол | Женщины | 6 | 20,0 | 135 | 20,8 | 0,888 |
| | Мужчины | 24 | 80,0 | 515 | 79,2 | |
| Возраст | до 60 лет | 11 | 36,7 | 379 | 58,3 | 0,031 |
| | ≥ 60 лет | 19 | 63,3 | 271 | 41,7 | |
| Курящие | | 9 | 30,0 | 226 | 34,8 | 0,729 |
| Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) | | 12 | 40,0 | 224 | 34,5 | 0,671 |
| СД 2 типа | | 9 | 30,0 | 191 | 29,4 | 0,888 |
| АГ | | 27 | 90,0 | 596 | 91,7 | 0,732 |
| ИМ | | 23 | 76,7 | 470 | 72,3 | 0,752 |
| Значимые нарушения ритма | | 8 | 26,7 | 191 | 29,4 | 0,920 |
| Стенозы БЦА ≥50% | | 7 | 23,3 | 88 | 13,5 | 0,213 |
| ОНМК (ишемическое) | | 5 | 16,7 | 54 | 8,3 | 0,171 |
| ХИГМ | | 8 | 26,7 | 176 | 27,1 | 0,863 |
| ХИНК | | 13 | 43,3 | 153 | 23,5 | 0,024 |
| ХОБЛ | | 4 | 13,3 | 14 | 2,2 | 0,006 |
| ХБП | | 2 | 6,7 | 30 | 4,6 | 0,646 |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, АГ – артериальная гипертензия, БЦА – брахицефальные артерии, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ПОН – полиорганная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек.

На операционном этапе группы пациентов не отличались по основным операционным параметрам (таблица 6). Однако уже в раннем послеоперационном периоде (первые сутки) у пациентов с ПОН определена выраженная органная дисфункция при оценке по шкале SOFA, что отразилась на длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 6 – Основные характеристики операционных параметров для пациентов по группам

| Основные параметры операции | Пациенты с ПОН (n=30) | Пациенты без ПОН (n=650) | p |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------|
| ON-PUMP, n (%) | 28 (93,3) | 564 (86,8) | 0,409 |
| OFF-PUMP, n (%) | 2 (6,7) | 86 (13,2) | |
| Длительность ИК, мин | 125 (96-137) | 106 (88-130) | 0,794 |
| Время пережатия аорты, мин | 65 (61-74) | 61 (50-73) | 0,111 |
| Кратность кардиopleгии, ед | 3 (1-4) | 3 (2-4) | 0,846 |
| Количество шунтируемых артерий, шт. | 3 (2-3) | 3 (2-3) | 0,831 |
| SOFA до операции, баллы | 0,5 (0-2) | 1 (0-1) | 0,916 |
| SOFA 1-сутки после операции, баллы | 6 (4-9) | 2 (1-3) | 0,0001 |
| Пребывание в ОРИТ, дни | 13 (6-19,5) | 1 (1-1) | 0,0001 |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, ИК – искусственное кровообращение, ПОН – полиорганная недостаточность, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

При анализе частоты поражения органных систем у пациентов с прогрессирующей ПОН установлено, что помимо кардиореспираторных осложнений (острый посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, периоперационный ИМ, острая дыхательная недостаточность) у пациентов также

наблюдались осложнения в виде острой почечной недостаточности (на основании уровня креатинина и темпа диуреза) – у 77% пациентов, в виде осложнений со стороны центральной нервной системы (послеоперационный делирий, острое нарушение мозгового кровообращения) – у 47% пациентов, со стороны желудочно-кишечного тракта (печеночная недостаточность, послеоперационная динамическая кишечная непроходимость, острые эрозии слизистой желудка) – у 30% пациентов. Летальность пациентов с ПОН в раннем послеоперационном периоде составила 50%.

2.2 Материал и методы исследования

Сбор материала исследования, его объём и хранение

Кровь из периферической вены у пациентов забиралась в стерильные вакуумные пробирки производства Vacuette (Greiner bio-one, Австрия) до операции (1 точка) и через 18-20 часов после операции в ОРИТ (2 точка). Взятие крови осуществляли в две пробирки: с антикоагулянтом К₃ЭДТА (3-х замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) для проведения генетических исследований и активатором свертывания (тромбин) для получения сыворотки.

Кровь с антикоагулянтом в объёме 6 мл аликвотировали по 700 мкл в промаркированные пробирки типа «эппендорф» и хранили в морозильной камере при температуре -70°C до проведения исследования.

Пробирки с кровью и с активатором свертывания в объёме 9 мл центрифугировали на лабораторной центрифуге «СМ-6М» (ELMI, Латвия) не позднее 1 часа после забора крови (после осаждения форменных элементов) при 1500 об/мин в течение 15 минут для получения сыворотки. Сыворотку аликвотировали по 300 мкл в промаркированные пробирки типа «эппендорф». До

проведения исследования образцы сыворотки хранились в морозильной камере при температуре -70°C .

В день исследования аликвоту с кровью и сывороткой размораживали при температуре $+2^{\circ}\text{C}$ (в холодильнике) в течение 2 часов, затем 30 минут при комнатной температуре. Производили короткое встряхивание и сбрасывание капель с крышки эппендорфа коротким центрифугированием на микроцентрифуге «Mikrospin FVL-2400» (Biosan, Латвия). Повторному замораживанию биологический материал не подвергался.

2.2.1 Иммуноферментный анализ

В данном анализе использовали метод количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА; Enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) по типу «сэндвич». Концентрацию sTREM-1 в сыворотке крови пациентов определяли с использованием коммерческих наборов «Human TREM-1» R&D Systems (США), предназначенных для научных исследований, согласно протоколу производителя. Для отражения активности течения системного воспалительного ответа, инициированного кардиохирургическим вмешательством, измерение концентрации sTREM-1 в сыворотке крови у пациента производили на дооперационном этапе (1-я точка) и в первые сутки после операции (2-я точка). ИФА был проведен всем пациентам с полиорганной недостаточностью ($n=30$). Из 650 пациентов без клинически выраженных признаков ПОН для анализа были отобраны 102 пациента путем слепого случайного распределения.

В микропланшет, сорбированный моноклональными антителами специфичными к рекомбинантному sTREM-1 человека, вносили по 100 мкл биотина (разбавителя). Затем образцы сыворотки, стандарты и контрольные образцы вносили дозатором в ячейки планшета по 50 мкл, где происходило связывание с сорбированными антителами, конъюгированными с биотином и

специфичными к sTREM-1. Планшет заклеивали пленкой и инкубировали при комнатной температуре 120 минут. Аспирацию и промывку буфером по 400 мкл с 4 повторами осуществляли на автоматическом микропланшетном промывателе (TermoFisher Scientific, США). Затем в каждую лунку планшета добавляли авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (Horseradish peroxidase). Планшет заклеивали пленкой, инкубировали при комнатной температуре 2 часа и повторно проводили аспирацию и промывку в том же режиме. После промывки в лунки добавили по 200 мкл субстратного раствора тетраметилбензидина, который при взаимодействии с образованным ферментным комплексом окрашивал раствор в синий цвет. Инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 минут. Ферментативную реакцию прекращали при добавлении 50 мкл раствора серной кислоты. Происходило изменение окрашивания раствора в лунка с синего на желтый. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации sTREM-1 в сыворотке крови. Оптическую плотность измеряли фотометрическим методом на длине волны 450 нм. Учет оптической плотности и расчет концентрации проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «УНИПЛАН» (ПИКОН, Россия). Количественное значение sTREM-1 в образце определялось расчетным методом с использованием стандартной кривой, построенной по соответствующим стандартным разведениям в этом эксперименте. Для обеспечения точных результатов все образы дублировали. После завершения анализа данные экспортировали в документ и вносили результат в электронную базу.

2.2.2 Молекулярно-генетический анализ

Выделение ДНК методом фенол-хлороформной экстракции

Образцы геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выделяли из лейкоцитов цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой K по модификации Smith с соавторами [Smith et al., 1990].

На первой стадии производили суммарное выделение нуклеиновых кислот. В эппендорф объёмом 1,5 мл, промаркированный в соответствии с порядковым номером образца, вносили 700 мкл предварительно размороженной крови. Затем добавляли 700 мкл стандартного солевого раствора цитрата натрия, содержимое пробирки перемешивали и центрифугировали на высокоскоростной миницентрифуге «Mini Spin plus» (Eppendorf, Германия) в течение 2 минут при 10 тыс. оборотах в минуту. Надосадочную жидкость аккуратно сливали и повторно добавляли 1,4 мл солевого раствора цитрата натрия. Осадок хорошо разбивали на вортексе «V-1 plus» (Biosan, Латвия) и осаждали центрифугированием в том же режиме. После центрифугирования надосадочную жидкость аккуратно сливали, а к осадку добавляли 270 мкл 0,2 М ацетата натрия. Осадок хорошо разбивали на вортексе. После чего добавляли 30 мкл 10% додецилсульфат натрия и 10 мкл протеиназы К, вызывая лизис клеток и ингибирование клеточных нуклеаз. Образцы инкубировали в твердотельном термостате «Гермит» (ДНК-Технология, Россия) в течение ночи при температуре 37°C.

Для образования двухфазной системы в пробирки добавляли по 500 мкл смеси фенол:хлороформ:изоамилового спирта (25:24:1), содержимое пробирки перемешивали на перемешивателе «Ротамикс RM-1» (ELMI Ltd, Латвия) до образования однородной смеси в течение 10 мин и центрифугировали в течение 20 минут при 10 тыс. оборотах в минуту. На данном этапе фенол отделил белки от ДНК, а хлороформ их денатурировал и способствовал разделению органической и водной фазы, делая ДНК менее растворимой в феноле. Далее вязкий слой переносили в чистую промаркированную пробирку, не задевая и не захватывая границу разделения фаз (интерфазу). В эппендорф с надосадочной жидкостью добавляли 1,0 мл 95% этанола для преципитации геномной ДНК из раствора. Плавными вращательными движениями руки наматывали ДНК «саму на себя». Осаждение проводилось центрифугированием в течение 5 минут при 10 тыс. оборотах в минуту. Затем аккуратно сливали спирт и добавляли 1,0 мл 70% этанола для отмывания осадка. Повторно повторяли центрифугирование в том же режиме.

Контролируя наличие ДНК на дне или на стенке пробирки, аккуратно сливали спирт. Подсушивали осадок до сухого состояния и полного испарения этанола в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли в пробирку 50 мкл деионизированной воды (dH₂O) для растворения ДНК и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. Готовые образцы ДНК хранили в холодильнике при температуре -20°C.

Определение качественных и количественных показателей ДНК

Во всех образцах до проведения дальнейших генетических исследований определяли концентрацию и чистоту выделенной ДНК с использованием спектрофотометра «NanoDrop-2000» («Thermo Fisher Scientific», США).

На нижнюю оптическую поверхность прибора с помощью дозатора наносили 1 мкл ДНК. Далее программное обеспечение автоматически рассчитывало концентрацию и отношение чистоты нуклеиновой кислоты. Концентрация ДНК в образце определялась при длине волны 260 нм (максимум поглощения ДНК). Образец ДНК считали чистым, если соотношение значений поглощения при длинах волн 260 нм/280 нм приблизительно было равно 1.8, а при длинах волн 260 нм/230 нм это соотношение было в пределах 1.8 – 2.2. Меньшие значения указывали на загрязнение образца примесями белка, фенола или другими компонентами, которые могут остаться после процедуры выделения ДНК. Такие образцы подлежали исключению, так как загрязняющие примеси могут ингибировать последующие ферментативные реакции с их участием, а процесс выделения повторялся из нового архивного образца крови.

После завершения анализа данные экспортировали в документ и вносили результат в электронную базу, где рассчитывали необходимый объем образца ДНК для разведения и дальнейшего проведения генетических исследований. Образцы ДНК разводили в dH₂O до концентрации 5-20 нг/мкл. Образцы хранили при температуре -20°C до проведения генотипирования.

Выбор однонуклеотидных полиморфизмов и их характеристика

В исследование включено 8 однонуклеотидных вариантов (Single-nucleotide variant – SNV) гена *TREM-1*: rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237. В таблице 7 представлена характеристика изучаемых полиморфных сайтов.

Выбор SNV проводился с помощью баз данных NCBI dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>), SNPinfo (<http://snpinfoniahs.nih.gov/snpinfonia/snpfunc.htm>) и SNPnexus (<https://snp-nexus.org>).

Основными критериями для выбора SNV послужили:

- 1) достаточная для исследования степень гетерозиготности;
- 2) предполагаемая или доказательная функциональная активность исследуемых рецепторов;
- 3) полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного полиморфного локуса в развитии ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов.

Таблица 7 – Характеристика полиморфных сайтов *TREM-1*

| SNV | Хромосомная позиция (GRCh38p12) | Нуклеотидная замена | MAF «1000 Genomes» | Частоты аллелей в Европейской популяции «1000 Genomes» n=1006 | Участок SNV | Тип мутации | Аминокислота |
|------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|---|-------------|-------------------------|--------------|
| rs1817537 | 41276829 | GAACA[C/G]AAAGG | G=0,373003 | C=0,4791 G=0,5209 | интрон | Интронный вариант | N/A |
| rs3804277 | 41277434 | GGTGG[C/T]GCACT | T=0,366613 | C=0,4791 T=0,5209 | интрон | Интронный вариант | N/A |
| rs6910730 | 41278895 | GCAAG[A/G]AATCT | G=0,271166 | A=0,8926 G=0,1074 | интрон | Интронный вариант | N/A |
| rs7768162 | 41287773 | AAAAA[A/G]TAACT | A=0,286741 | A=0,2833 G=0,7167 | интрон | Межгенный вариант | N/A |
| rs2234246 | 41276002 | ATAGC[C/T]GGTGA | T=0,366613 | C=0,4791 T=0,5209 | 3'-UTR | Нетранслируемый вариант | N/A |
| rs4711668 | 41278735 | CTGGA[T/C]TTTGG | T=0,296925 | T=0,2982 C=0,7018 | интрон | Интронный вариант | N/A |
| rs9471535 | 41287752 | ATTCC[T/C]ACTGC | C=0,16234 | T=0,8946 C=0,1054 | интрон | Межгенный вариант | N/A |
| rs2234237 | 41282728 | CTCAG[T/A]TAATT | A=0,163938 | T=0,8946 A=0,1054 | экзон | Миссенс вариант | Thr25Ser |

Примечание: MAF (Minor allele frequency) – частота минорного (редкого) аллеля в проекте «1000 Genomes», N/A – нет данных.

Проведение генотипирования

Амплификацию полиморфных вариантов гена врожденного иммунного ответа осуществляли с помощью гидролизных зондов (метод TaqMan®) в формате учета прохождения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time) на анализаторе «ViiA™ 7» (Applied Biosystems, США) [Heid et al., 1996].

Для генотипирования SNV использовали флуоресцентно-меченные зонды, маркированные красителем FAM™ и VIC® производства Applied Biosystems (США), dH₂O и готовую универсальную смесь TaqMan™ Universal Master Mix (Applied Biosystems, США), состоящую из ДНК-полимеразы (AmpliTaq Gold), смеси дезоксинуклеотидов (dNTP - deoxynucleoside-5'triphosphate), фермента урацил-N-гликозилазы, пассивного эталонного красителя ROX и оптимизированных компонентов буфера. Итоговый объем реакционной смеси и 100 нг ДНК составил 15 мкл. ПЦР проводили с использованием параметров, рекомендованных производителем: активация полимеразы AmpliTaq Gold (10 мин при 95°C) с последующим повторением 40 циклов, включая денатурацию (15 секунд при 92°C), отжиг/элонгацию (1 мин при 60°C) с последующей детекцией флуоресцентно меченных продуктов амплификации в конце каждого цикла.

Анализ данных осуществляли после амплификации на основании полученных типичных кривых накопления флуоресценции. Используемый метод позволял оценивать оба аллеля в одной лунке и распределение частот генотипов в плашке.

Для контроля качества ПЦР, 10% случайно выбранных образцов из общей выборки повторно генотипировали, процент совпадения результатов составил 100%.

2.3 Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программного обеспечения «Statistica 10.0», «SNPStats», «GraphPad Prism 8.0». При анализе результатов генотипирования учитывали соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга (HWE - Hardy–Weinberg Equilibrium) с помощью теста χ^2 .

Проверку нормальности распределения количественных показателей в группах осуществляли методом Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA - Analysis of variance). Статистическую значимость различий двух независимых групп оценивали с помощью U-критерия Манна—Уитни, а внутри групп — с помощью W-критерия Уилкоксона. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения категориальных показателей, частот генотипов и аллелей в анализируемых группах использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Для сравнения частоты встречаемости потенциальных предикторов развития ПОН в исследуемых группах использовалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). С помощью информационного критерия Акаике (Akaike information criterion – AIC) производили выбор наиболее вероятной модели наследования. Модель с наименьшим значением AIC принималась в качестве наиболее вероятной. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p=0,05$.

Для устранения различий между группами и снижения вероятности получения ложноположительных ассоциативных связей с учетом влияния многих факторов риска на развитие осложнений вводились поправки на модифицируемые

(факт курения, ожирение, АГ, ИМ, ОНМК, СД 2, стеноз БЦА >50 %, ХБП, ХОБЛ в анамнезе) и не модифицируемые (пол, возраст) факторы риска.

Для устранения различий между группами, различающимися по полу и возрасту, использовали следующий подход [Blumenthal et al., 1981]:

$$\tilde{Y}_{i1} = \frac{Y_{i1} - \bar{Y}_1}{SD_1} SD_2 + \bar{Y}_2$$

, где \tilde{Y}_{i1} – скорректированное значение признака (Y) в первой группе у i -го индивида; SD_1 – соответственно среднее значение и стандартное отклонение показателя в первой группе; \bar{Y}_2 , SD_2 – то же во второй группе. При необходимости устранения различий только средних значений, $SD_1 = SD_2$; при необходимости устранения различий только в дисперсиях, $\bar{Y}_1 = \bar{Y}_2$.

При помощи ROC-анализа (Receiver operating characteristic) проводили поиск прогностических предикторов, для оценки точности прогнозирования использовали площадь под кривой (AUC - Area under curve). Корреляцию для непараметрических данных между показателями рассчитывали с использованием линейной регрессии. Анализ межгенных взаимодействий был проведен при помощи программы MDR v.3.0.2. (Multifactor dimensionality reduction). Для многофакторного анализа проведена логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением (MedCalc Software), а также с вычислением площади под этой кривой.

Часть данных подглавы описана в следующих статьях: Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена TREM-1 в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 147–155; Роль растворимой формы триггерного рецептора (sTREM-1) в патогенезе полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 1. – С. 26-32; TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery / M. V. Khutornaya, M. Yu. Sinitsky, A. V. Sinitskaya et al. // Immunological Investigations. –

2023. – Vol. 52, № 5. – P. 583-597; Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина и др. // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 48-60; Значение генов врожденного иммунитета в развитии критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. С. Радивилко и др. // *Трансляционная медицина*. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 15-27; Связь полиморфизмов гена TREM-1 с риском развития ишемической болезни сердца в русской популяции / А. В. Понасенко, А. С. Головкин, М. В. Хуторная и др. // *Молекулярная медицина*. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 34-39.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Значение полиморфных вариантов *TREM-1* в развитии ПОН после КШ

Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов *TREM-1*

На первом этапе работы проведен анализ частот генотипов полиморфных вариантов гена *TREM-1* в общей выборке пациентов на соответствие эмпирического распределения (таблица 8). Распределение частот генотипов по 7 исследованным локусам из 8 соответствовало теоретически ожидаемому и было в равновесии Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Отклонение от равновесия HWE выявлено для локуса rs4711668 *TREM-1*. При этом у пациентов в данном полиморфном локусе отмечено снижение наблюдаемых гетерозигот. Смещение данного равновесия может быть обусловлено отбором пациентов с определенной патологией, а также введения дополнительных критериев включения и исключения.

Таблица 8 – Частота генотипов изучаемых полиморфных сайтов гена *TREM-1*

| SNV (n) | Генотип | n (%) | p HWE |
|----------------------|---------|----------|-------|
| rs2234246 (n=680) | C/C | 233 (34) | 0,43 |
| | C/T | 321 (47) | |
| | T/T | 126 (19) | |
| rs4711668 (n=678) | C/C | 256 (38) | <0,05 |
| | T/C | 268 (40) | |
| | T/T | 154 (23) | |
| rs3804277 (n=680) | C/C | 243 (36) | 0,21 |
| | C/T | 313 (46) | |

| | | | |
|----------------------|-----|----------|------|
| | T/T | 124 (18) | |
| rs2234237 (n=680) | T/T | 523 (77) | 0,09 |
| | A/T | 141 (21) | |
| | A/A | 16 (2) | |
| rs6910730 (n=680) | A/A | 523 (77) | 0,16 |
| | A/G | 142 (21) | |
| | G/G | 15 (2) | |
| rs1817537 (n=680) | C/C | 243 (36) | 0,21 |
| | C/G | 313 (46) | |
| | G/G | 124 (18) | |
| rs9471535 (n=677) | T/T | 519 (77) | 0,12 |
| | C/T | 142 (21) | |
| | C/C | 16 (2) | |
| rs7768162 (n=677) | G/G | 267 (39) | 0,10 |
| | A/G | 300 (44) | |
| | A/A | 110 (16) | |

Примечание: HWE – равновесие Харди-Вайнберга, n – абсолютное число, p – уровень значимости, SNV – полиморфный вариант.

При анализе частоты встречаемости аллельных вариантов локусов *TREM-1* в исследуемых группах получены значимые отличия в частотах распределения аллелей для полиморфных локусов rs2234246, rs7768162 и rs4711668 (таблица 9). Для остальных полиморфных вариантов по частоте встречаемости редкого аллеля в группах пациентов с ПОН и без ПОН не было выявлено статистически значимых значений.

Таблица 9 – Наблюдаемые частоты распределения аллелей полиморфных вариантов гена *TREM-1* в общей выборке и по группам

| SNV | Аллели | Все | Пациенты без ПОН (n=650) | | Пациенты с ПОН (n=30) | | ОШ (95% ДИ) | χ^2 | p |
|----------------------|--------|------|--------------------------|----|-----------------------|----|---------------------|----------|--------------|
| | | | n | % | n | % | | | |
| rs2234246 (n=680) | C | 787 | 760 | 58 | 27 | 45 | 1,72 (1,02-2,89) | 4,26 | 0,041 |
| | T | 573 | 540 | 42 | 33 | 55 | | | |
| rs4711668 (n=678) | C | 780 | 734 | 57 | 46 | 77 | 0,39 (0,22-0,73) | 9,42 | 0,003 |
| | T | 576 | 562 | 43 | 14 | 23 | | | |
| rs3804277 (n=680) | C | 799 | 771 | 59 | 28 | 47 | 1,67 (0,99-2,80) | 3,78 | 0,054 |
| | T | 561 | 529 | 41 | 32 | 53 | | | |
| rs2234237 (n=680) | T | 1187 | 1136 | 87 | 51 | 85 | 1,22 (0,59-2,53) | 0,29 | 0,588 |
| | A | 173 | 164 | 13 | 9 | 15 | | | |
| rs6910730 (n=680) | A | 1188 | 1137 | 87 | 51 | 85 | 1,23 (0,59-2,55) | 0,31 | 0,576 |
| | G | 172 | 163 | 13 | 9 | 15 | | | |
| rs1817537 (n=680) | C | 799 | 771 | 59 | 28 | 47 | 1,67 (0,99-2,80) | 3,78 | 0,054 |
| | G | 561 | 529 | 41 | 32 | 53 | | | |
| rs9471535 (n=677) | T | 1180 | 1129 | 87 | 51 | 85 | 1,21 (0,58-2,5) | 0,26 | 0,611 |
| | C | 174 | 165 | 13 | 9 | 15 | | | |
| rs7768162 (n=677) | G | 834 | 786 | 61 | 48 | 80 | 0,39 (0,20-0,74) | 8,99 | 0,004 |
| | A | 520 | 508 | 39 | 12 | 20 | | | |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, χ^2 – хи-квадрат, SNV – полиморфный вариант, ДИ – доверительный интервал, ПОН – полиорганная недостаточность, ОШ – отношение шансов.

Ассоциации полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН

При выявлении роли полиморфных вариантов гена *TREM-1* в формировании предрасположенности пациентов к риску развития ПОН после операции КШ найдены статистически значимые ассоциации между группами пациентов с ПОН и без ПОН по 5 полиморфным локусам *TREM-1* из 8 исследуемых (рисунок 7, приложение А). Установлено, что rs1817537, rs2234246, rs3804277 *TREM-1* значимо ассоциированы с риском развития ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ИБС после операции КШ. Так, аллель G полиморфного варианта rs1817537 (ОШ=2,94, 95% ДИ 1,09-7,92; p=0,019), аллель T rs2234246 (ОШ=3,64, 95% ДИ 1,24-10,73; p=0,0076) и аллель T rs3804277 (ОШ=2,94, 95% ДИ 1,09-7,92; p=0,019) *TREM-1* по доминантной модели наследования ассоциированы с повышенным риском развития ПОН в послеоперационном периоде. Со сниженным риском развития ПОН в послеоперационном периоде ассоциированы: аллель A rs7768162 *TREM-1* (ОШ=0,46, 95% ДИ 0,21-0,98; p=0,043) по доминантной модели наследования и генотип T/T rs4711668 *TREM-1* (ОШ=0,22, 95% ДИ 0,05-0,97; p=0,015) по рецессивной модели наследования.

При анализе ассоциаций различных гаплотипов по полиморфным сайтам *TREM-1* не выявлено статистически значимых связей между наследуемым гаплотипом и риском развития ПОН ($p \geq 0,05$).

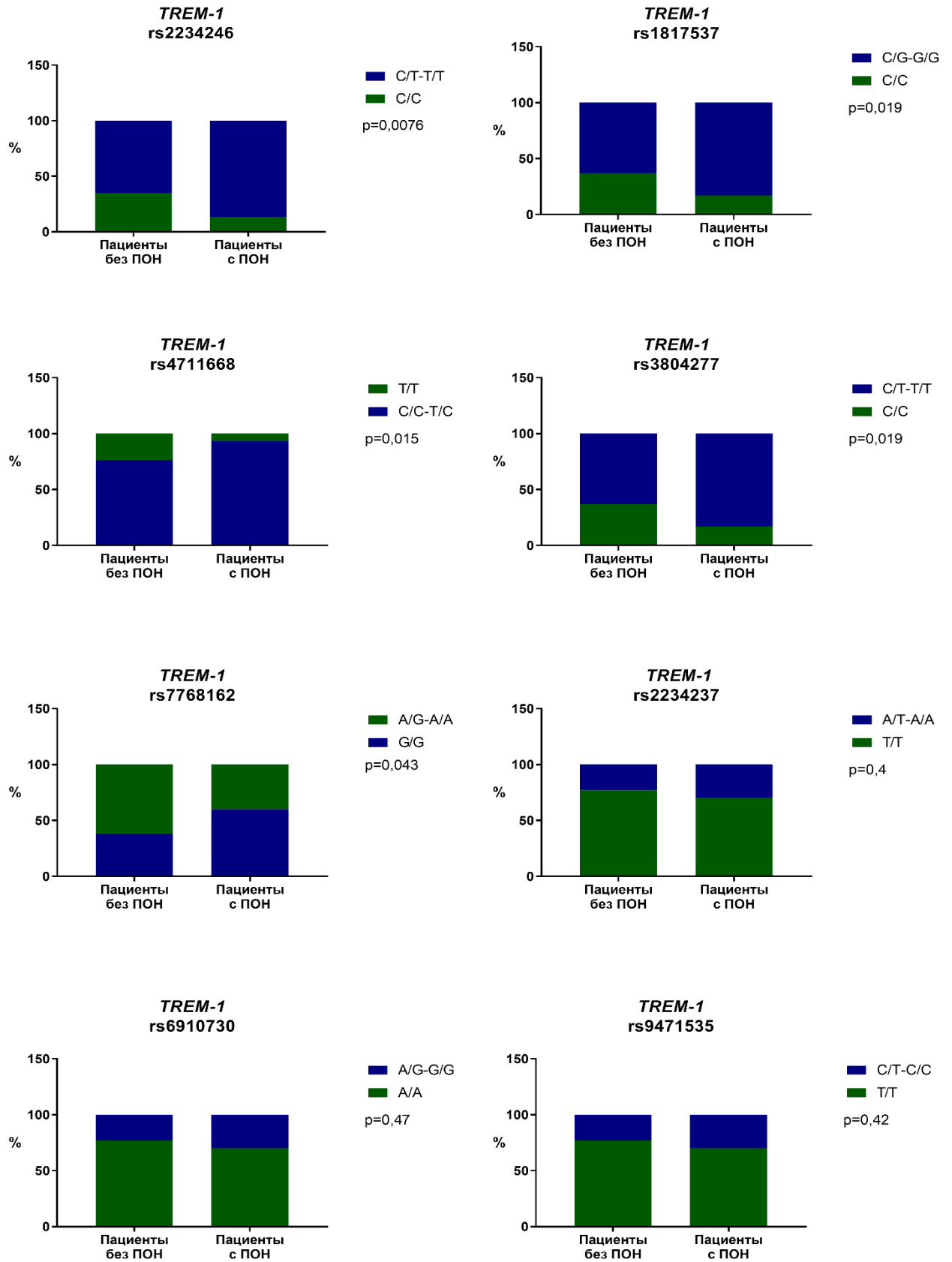


Рисунок 7 – Распределение частот генотипов полиморфных вариантов *TREM-1* в исследуемых группах

Ассоциации полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН после КШ по возрастным и половым признакам

В ходе дальнейшего анализа, при разделении пациентов в каждой группе по полу, не было обнаружено статистически значимой связи по частотам генотипов ($p \geq 0,05$) (таблица 10).

Таблица 10 – Связь полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН у пациентов после КШ в зависимости от пола

| Пол | Генотип | Пациенты без ПОН (n=650) | | Пациенты с ПОН (n=30) | | ОШ (95% ДИ) | p |
|-------------------|---------|--------------------------|----|-----------------------|----|-------------------|------|
| | | n | % | n | % | | |
| rs2234246 (n=680) | | | | | | | |
| Мужчины | C/C | 172 | 33 | 3 | 12 | 1,00 | 0,07 |
| | C/T | 244 | 47 | 16 | 67 | 4,03 (1,13-14,29) | |
| | T/T | 99 | 20 | 5 | 21 | 2,89 (0,66-12,60) | |
| Женщины | C/C | 57 | 42 | 1 | 17 | 1,00 | 0,26 |
| | C/T | 58 | 43 | 3 | 50 | 2,65 (0,26-27,05) | |
| | T/T | 20 | 15 | 2 | 33 | 6,29 (0,52-75,46) | |
| rs4711668 (n=678) | | | | | | | |
| Мужчины | C/C | 194 | 38 | 14 | 58 | 1,00 | 0,95 |
| | T/C | 203 | 39 | 8 | 34 | 0,63 (0,25-1,55) | |
| | T/T | 117 | 23 | 2 | 8 | 0,25 (0,05-1,12) | |
| Женщины | C/C | 44 | 33 | 4 | 67 | 1,00 | 0,19 |
| | T/C | 55 | 41 | 2 | 33 | 0,39 (0,07-2,33) | |
| | T/T | 35 | 26 | 0 | - | - | |
| rs3804277 (n=680) | | | | | | | |
| Мужчины | C/C | 179 | 35 | 4 | 17 | 1,00 | 0,17 |
| | C/T | 238 | 46 | 15 | 62 | 2,93 (0,94-9,15) | |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|----|----|----|-------------------|------|
| | T/T | 98 | 19 | 5 | 21 | 2,17 (0,55-8,46) | |
| Женщины | C/C | 59 | 44 | 1 | 17 | 1,00 | 0,25 |
| | C/T | 57 | 42 | 3 | 50 | 2,96 (0,29-30,26) | |
| | T/T | 19 | 14 | 2 | 33 | 7,27 (0,60-87,85) | |
| rs2234237 (n=680) | | | | | | | |
| Мужчины | T/T | 401 | 78 | 16 | 67 | 1,00 | 0,25 |
| | A/T | 103 | 20 | 8 | 33 | 1,93 (0,78-4,78) | |
| | A/A | 11 | 2 | 0 | - | - | |
| Женщины | T/T | 101 | 75 | 5 | 83 | 1,00 | 1,0 |
| | A/T | 29 | 21 | 1 | 17 | 0,61 (0,07-5,69) | |
| | A/A | 5 | 4 | 0 | - | - | |
| rs6910730 (n=680) | | | | | | | |
| Мужчины | A/A | 401 | 48 | 16 | 67 | 1,00 | 0,28 |
| | A/G | 104 | 20 | 8 | 33 | 1,81 (0,73-4,49) | |
| | G/G | 10 | 2 | 0 | - | - | |
| Женщины | A/A | 101 | 75 | 5 | 83 | 1,00 | 1,0 |
| | A/G | 29 | 21 | 1 | 17 | 0,62 (0,07-5,73) | |
| | G/G | 5 | 4 | 0 | - | - | |
| rs1817537 (n=680) | | | | | | | |
| Мужчины | C/C | 179 | 35 | 4 | 17 | 1,00 | 0,17 |
| | C/G | 238 | 46 | 15 | 62 | 2,93 (0,94-9,15) | |
| | G/G | 98 | 19 | 5 | 21 | 2,17 (0,55-8,46) | |
| Женщины | C/C | 59 | 44 | 1 | 17 | 1,00 | 0,25 |
| | C/G | 57 | 42 | 3 | 50 | 2,96 (0,29-30,26) | |
| | G/G | 19 | 14 | 2 | 33 | 7,27 (0,60-87,85) | |
| rs9471535 (n=677) | | | | | | | |
| Мужчины | T/T | 398 | 78 | 16 | 67 | 1,00 | 0,29 |
| | C/T | 104 | 20 | 8 | 33 | 1,90 (0,77-4,70) | |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|----|----|----|------------------|------|
| | C/C | 11 | 2 | 0 | - | - | |
| Женщины | T/T | 100 | 75 | 5 | 83 | 1,00 | 1,0 |
| | C/T | 29 | 21 | 1 | 17 | 0,61 (0,07-5,64) | |
| | C/C | 5 | 4 | 0 | - | - | |
| rs7768162 (n=677) | | | | | | | |
| Мужчины | G/G | 203 | 40 | 14 | 58 | 1,00 | 0,32 |
| | A/G | 226 | 44 | 10 | 42 | 0,77 (0,33-1,80) | |
| | A/A | 84 | 16 | 0 | - | - | |
| Женщины | G/G | 46 | 34 | 4 | 62 | 1,00 | 0,33 |
| | A/G | 62 | 46 | 2 | 33 | 0,35 (0,06-2,10) | |
| | A/A | 26 | 20 | 0 | - | - | |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ПОН – полиорганная недостаточность, ОШ – отношение шансов.

Однако для локуса rs2234246 выявлена ассоциация (рисунок 8) по частоте встречаемости редкого аллеля Т. Так, носительство генотипов С/Т или Т/Т увеличивает риск развития ПОН после операции КШ у мужчин более чем в три раза (ОШ=3,51, 95% ДИ 1,03-11,93; p=0,042). В подгруппе женщин с ПОН значения частоты встречаемости генотипов С/Т-Т/Т были также выше чем у женщин без ПОН, но не достигли статистически значимых различий и составили 83% и 58% соответственно (p=0,24).

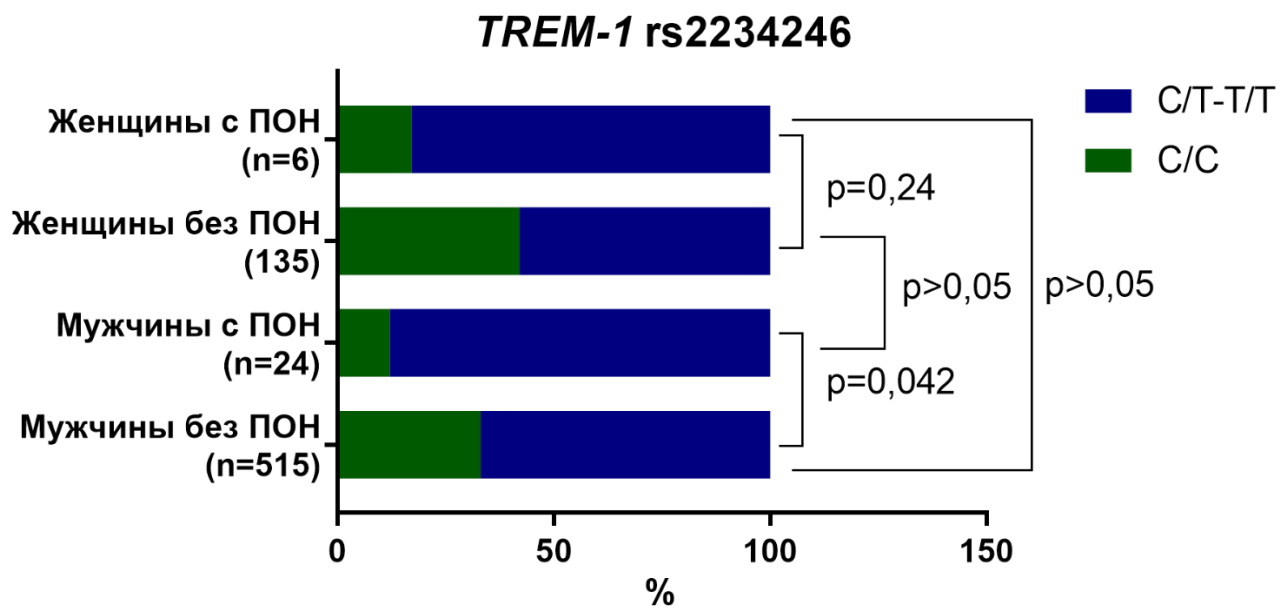


Рисунок 8 – Ассоциация носительства генотипов C/T и T/T rs2234246 с развитием ПОН у мужчин

При разделении пациентов в зависимости от возрастной категории (группа: до 60 лет и группа: 60 лет и старше) значимых ассоциаций изучаемых полиморфных локусов с риском развития ПОН выявлено не было ($p \geq 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Связь полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН у пациентов после КШ в зависимости от возраста

| Возраст | Генотип | Пациенты без ПОН (n=650) | | Пациенты с ПОН (n=30) | | ОШ (95% ДИ) | p |
|-------------------|---------|--------------------------|----|-----------------------|----|-------------------|------|
| | | n | % | n | % | | |
| rs2234246 (n=680) | | | | | | | |
| До 60 лет | C/C | 128 | 34 | 1 | 9 | 1,00 | 0,18 |
| | C/T | 177 | 47 | 8 | 73 | 6,15 (0,75-50,16) | |
| | T/T | 74 | 19 | 2 | 18 | 3,05 (0,27-34,83) | |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|----|----|----|-------------------|------|
| 60 лет и старше | C/C | 101 | 37 | 3 | 16 | 1,00 | 0,12 |
| | C/T | 125 | 46 | 11 | 58 | 2,89 (0,77-10,89) | |
| | T/T | 45 | 17 | 5 | 26 | 3,85 (0,86-17,21) | |
| rs4711668 (n=678) | | | | | | | |
| До 60 лет | C/C | 131 | 35 | 5 | 46 | 1,00 | 0,79 |
| | T/C | 160 | 42 | 4 | 36 | 0,75 (0,19-2,90) | |
| | T/T | 87 | 23 | 2 | 18 | 0,60 (0,11-3,24) | |
| 60 лет и старше | C/C | 107 | 40 | 13 | 68 | 1,00 | 0,06 |
| | T/C | 98 | 36 | 6 | 32 | 0,49 (0,18-1,37) | |
| | T/T | 65 | 24 | 0 | - | - | |
| rs3804277 (n=680) | | | | | | | |
| До 60 лет | C/C | 133 | 35 | 2 | 18 | 1,00 | 0,51 |
| | C/T | 174 | 46 | 7 | 64 | 2,84 (0,57-14,06) | |
| | T/T | 72 | 19 | 2 | 18 | 1,64 (0,22-12,09) | |
| 60 лет и старше | C/C | 105 | 38 | 3 | 16 | 1,00 | 0,11 |
| | C/T | 121 | 45 | 11 | 5 | 3,10 (0,82-11,66) | |
| | T/T | 45 | 17 | 5 | 26 | 3,90 (0,86-17,57) | |
| rs2234237 (n=680) | | | | | | | |
| До 60 лет | T/T | 301 | 79 | 8 | 73 | 1,00 | 0,56 |
| | A/T | 70 | 19 | 3 | 27 | 1,66 (0,42-6,58) | |
| | A/A | 8 | 2 | 0 | - | - | |
| 60 лет и старше | T/T | 201 | 74 | 13 | 68 | 1,00 | 0,66 |
| | A/T | 62 | 23 | 6 | 32 | 1,53 (0,55-4,28) | |
| | A/A | 8 | 3 | 0 | - | - | |
| rs6910730 (n=680) | | | | | | | |
| До 60 лет | A/A | 302 | 80 | 8 | 73 | 1,00 | 0,55 |
| | A/G | 70 | 18 | 3 | 27 | 1,71 (0,43-6,74) | |
| | G/G | 7 | 2 | 0 | - | - | |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|----|----|----|-------------------|------|
| 60 лет и старше | A/A | 200 | 74 | 13 | 68 | 1,00 | 0,67 |
| | A/G | 63 | 23 | 6 | 32 | 1,40 (0,50-3,94) | |
| | G/G | 8 | 3 | 0 | - | - | |
| rs1817537 (n=680) | | | | | | | |
| До 60 лет | C/C | 133 | 35 | 2 | 18 | 1,00 | 0,51 |
| | C/G | 174 | 46 | 7 | 64 | 2,84 (0,57-14,06) | |
| | G/G | 72 | 19 | 2 | 18 | 1,64 (0,22-12,09) | |
| 60 лет и старше | C/C | 105 | 39 | 3 | 16 | 1,00 | 0,11 |
| | C/G | 121 | 45 | 11 | 58 | 3,10 (0,82-11,66) | |
| | G/G | 45 | 16 | 5 | 26 | 3,90 (0,86-17,57) | |
| rs9471535 (n=677) | | | | | | | |
| До 60 лет | T/T | 298 | 79 | 8 | 73 | 1,00 | 0,57 |
| | C/T | 71 | 19 | 3 | 27 | 1,61 (0,41-6,38) | |
| | C/C | 8 | 2 | 0 | - | - | |
| 60 лет и старше | T/T | 200 | 74 | 13 | 68 | 1,00 | 0,66 |
| | C/T | 62 | 23 | 6 | 32 | 1,52 (0,54-4,26) | |
| | C/C | 8 | 3 | 0 | - | - | |
| rs7768162 (n=677) | | | | | | | |
| До 60 лет | G/G | 138 | 36 | 5 | 45 | 1,00 | 0,42 |
| | A/G | 176 | 47 | 6 | 55 | 1,08 (0,32-3,68) | |
| | A/A | 63 | 17 | 0 | - | - | |
| 60 лет и старше | G/G | 111 | 41 | 13 | 68 | 1,00 | 0,06 |
| | A/G | 112 | 42 | 6 | 32 | 0,47 (0,17-1,30) | |
| | A/A | 47 | 17 | 0 | - | - | |

Примечание: n – абсолютное число, p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ПОН – полиорганная недостаточность, ОШ – отношение шансов.

Ассоциации полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН после КШ с учетом факторов риска ССЗ и сопутствующей патологии

Анализ вклада изучаемых полиморфных вариантов в развитие ПОН после операции КШ проводили с учетом факторов риска сердечно-сосудистого континуума (АГ, ИМ, ОНМК, ХОБЛ, ХБП, СД 2 типа, ожирение, стеноз БЦА >50%).

При разделении пациентов в каждой группе по наличию/отсутствию данной коморбидной патологии установлено, что риск развития критических осложнений после операции КШ увеличивается более чем в 3 раза при сочетании такого фактора как наличие АГ в анамнезе у пациентов и носительства гомозиготного или гетерозиготного генотипов (рисунок 9), содержащих редкий аллель Т (С/Т + Т/Т) rs2234246 (ОШ=3,13, 95% ДИ=1,07-9,17; p=0,036), Т (С/Т + Т/Т) rs3804277 и G (С/G + G/G) rs1817537 *TREM-1* (ОШ=3,29, 95% ДИ=1,12-9,65; p=0,023) по сравнению с группой пациентов без АГ.

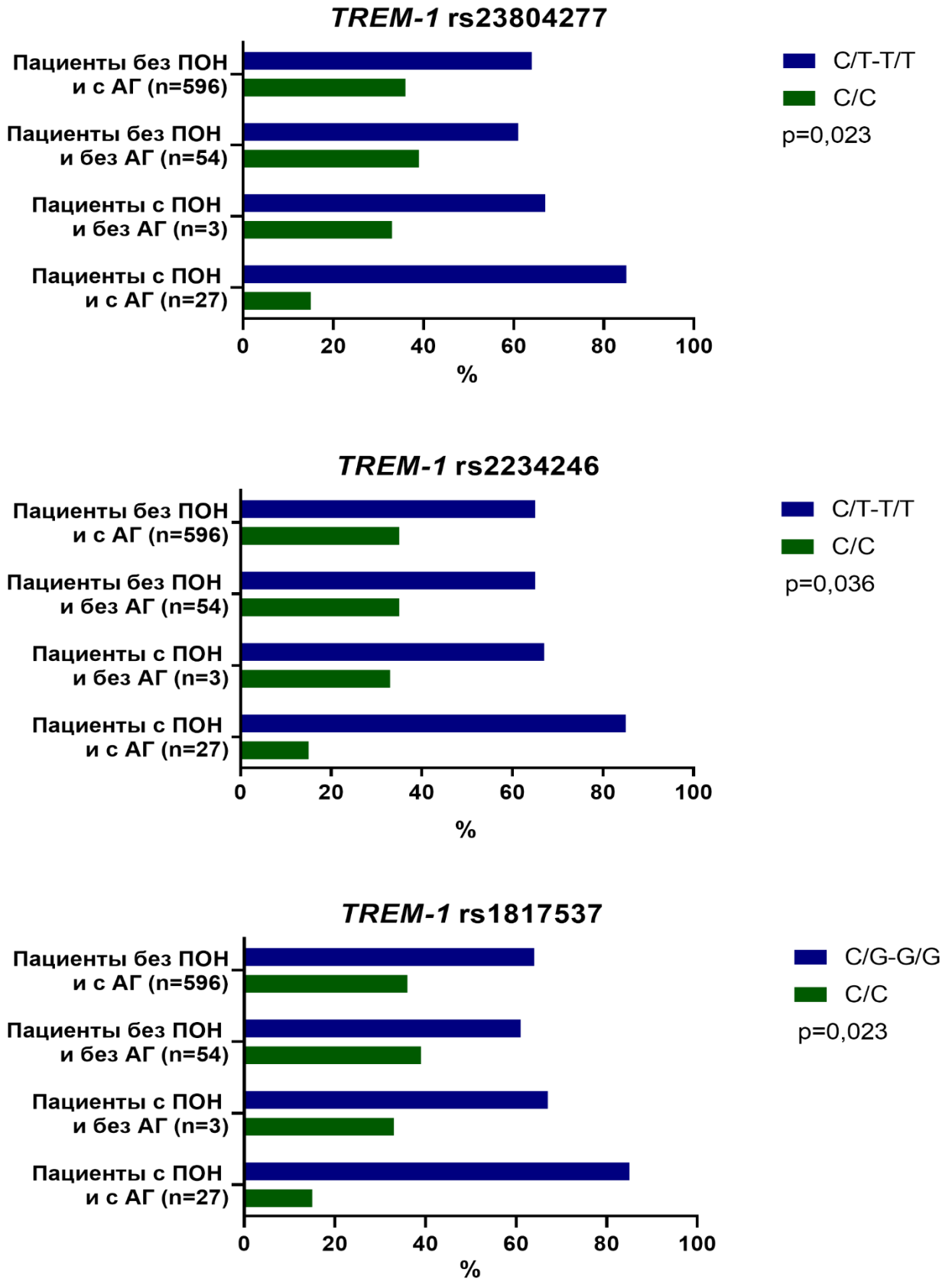


Рисунок 9 – Совокупность наличия АГ в анамнезе и носительства рискованных генотипов полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН

У пациентов с ИМ в анамнезе получены ассоциации в частотах аллелей по полиморфному варианту rs2234246 с риском развития критических осложнений после операции КШ. Установлено, что носительство редкого аллеля Т в сочетании с ИМ в анамнезе приводит к повышенному риску развития ПОН (ОШ=1,92, 95% ДИ 1,05-3,50; $p=0,034$) (рисунок 10).

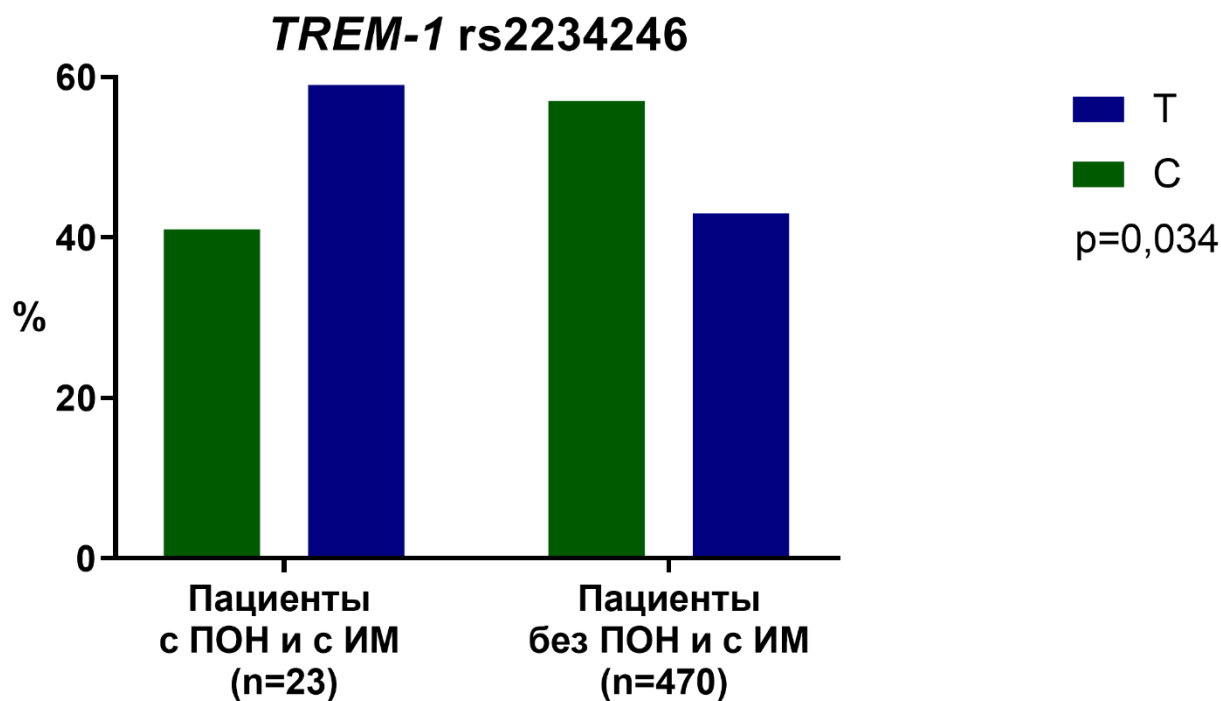


Рисунок 10 – Совокупность наличия ИМ в анамнезе и носительства редкого аллеля Т rs2234246 *TREM-1* с риском развития ПОН

При разделении когорты пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ожирения показаны различия в частотах аллелей для полиморфных вариантов rs1817537 и rs3804277 (рисунок 11). Так у пациентов с ожирением и носительством редких аллелей обоих вариантов частота развития ПОН выше (ОШ=2,60 (95% ДИ=1,11-6,07; $p=0,031$) по сравнению с лицами без ожирения.

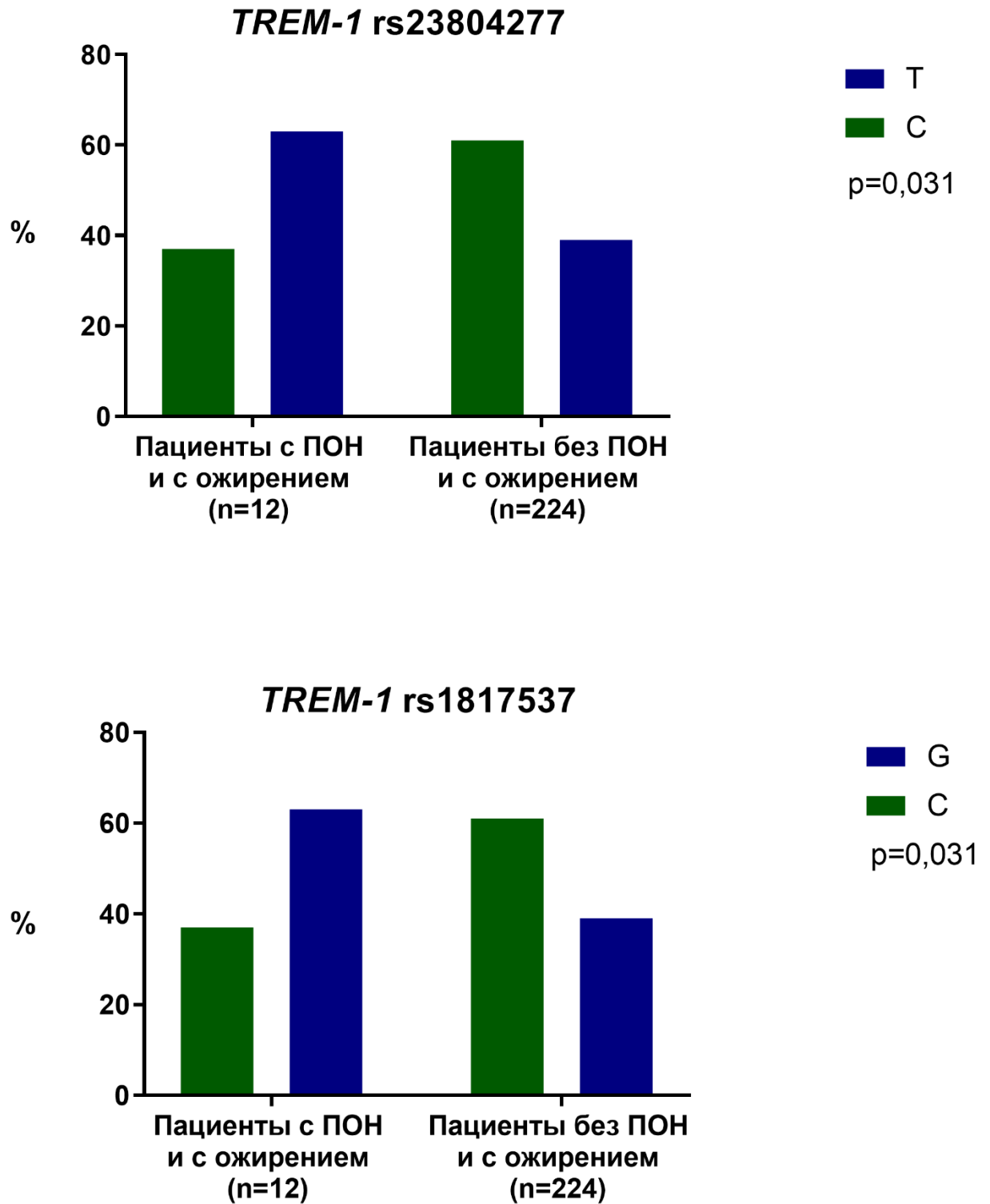


Рисунок 11 – Совокупность наличия ожирения в анамнезе и носительства редких аллелей rs23804277 и rs1817537 *TREM-1* с риском развития ПОН

При разделении когорты пациентов в зависимости от наличия или отсутствия остальных факторов риска сердечно-сосудистого континуума в совокупности с генетической составляющей значимых отличий в отношении развития ПОН не установлено ($p \geq 0,05$).

Межгенные взаимодействия полиморфных локусов *TREM-1*, ассоциированных с развитием ПОН после КШ

Известно, что сочетание нескольких одиночных полиморфных вариантов у индивидуума в одном гене может влиять на этапы экспрессии (трансляцию, транскрипцию и сплайсинг), тем самым определяя его функциональную активность [Шабалдин и др., 2020]. Для изучения вклада в развитие ПОН нескольких сочетаний аллелей полиморфных локусов гена *TREM-1* и их взаимодействия использовали метод MDR, который позволил выбрать только те сочетания, которые имеют наибольший вклад в развитие данной патологии. Установлено 3 наиболее значимые модели ген-генных взаимодействий полиморфных локусов *TREM-1*, ассоциированных с развитием ПОН у пациентов после кардиохирургического вмешательства, в том числе 1 модель пятилокусных взаимодействий, 1 — шестилокусных и 1 — восьмиллокусных (таблица 12). Следует отметить, что все ассоциированные с развитием ПОН полиморфные варианты участвуют в формировании данных моделей. Восьмиллокусная модель, включающая все исследуемые полиморфные варианты, характеризуется высокой воспроизводимостью и минимальной ошибкой предсказания, демонстрирует наиболее высокий уровень значимости.

Таблица 12 – Характеристика моделей, определяющих риск развития ПОН

| Модель | Tr. Bal. Acc. | Test. Bal. Acc. | Se. | Cons. | Pre. |
|--|------------------|--------------------|------|-------|------|
| rs2234246, rs4711668, rs6910730, rs9471535, rs7768162 | 0,66 | 0,61 | 0,91 | 9/10 | 0,06 |

| | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs6910730, rs9471535, rs7768162 | 0,66 | 0,61 | 0,91 | 9/10 | 0,06 |
| rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs2234237, rs6910730, rs1817537, rs9471535, rs7768162 | 0,66 | 0,61 | 0,91 | 10/10 | 0,06 |

Примечание: Tr. Bal. Acc. (training balanced accuracy) – тренировочная сбалансированная точность, Test. Bal. Acc. (testing balanced accuracy) – тестируемая сбалансированная точность, Se. (sensitivity) – чувствительность, Sp. (specificity) – специфичность, Cons. (crossvalidation consistency) – повторяемость результата, Pre. (precision) – точность модели.

На основании полученной модели проведен кластерный анализ с построением дендрограммы и графа (рисунок12), где отражается вклад каждого анализируемого полиморфного варианта *TREM-1* с вероятностью развития ПОН в виде показателя энтропии, выраженного в процентах. При анализе ген-генных взаимодействиях установлено, что полиморфные варианты, ассоциированные с развитием ПОН (rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs1817537 и rs7768162) имеют между собой тесную взаимосвязь. Локусы rs7768162 и rs4711668 характеризуются сильным антагонистическим взаимодействием, что подтверждает их протективное действие в развитии ПОН. Для локусов rs2234246, rs3804277, rs1817537 характерно умеренное ослабление.

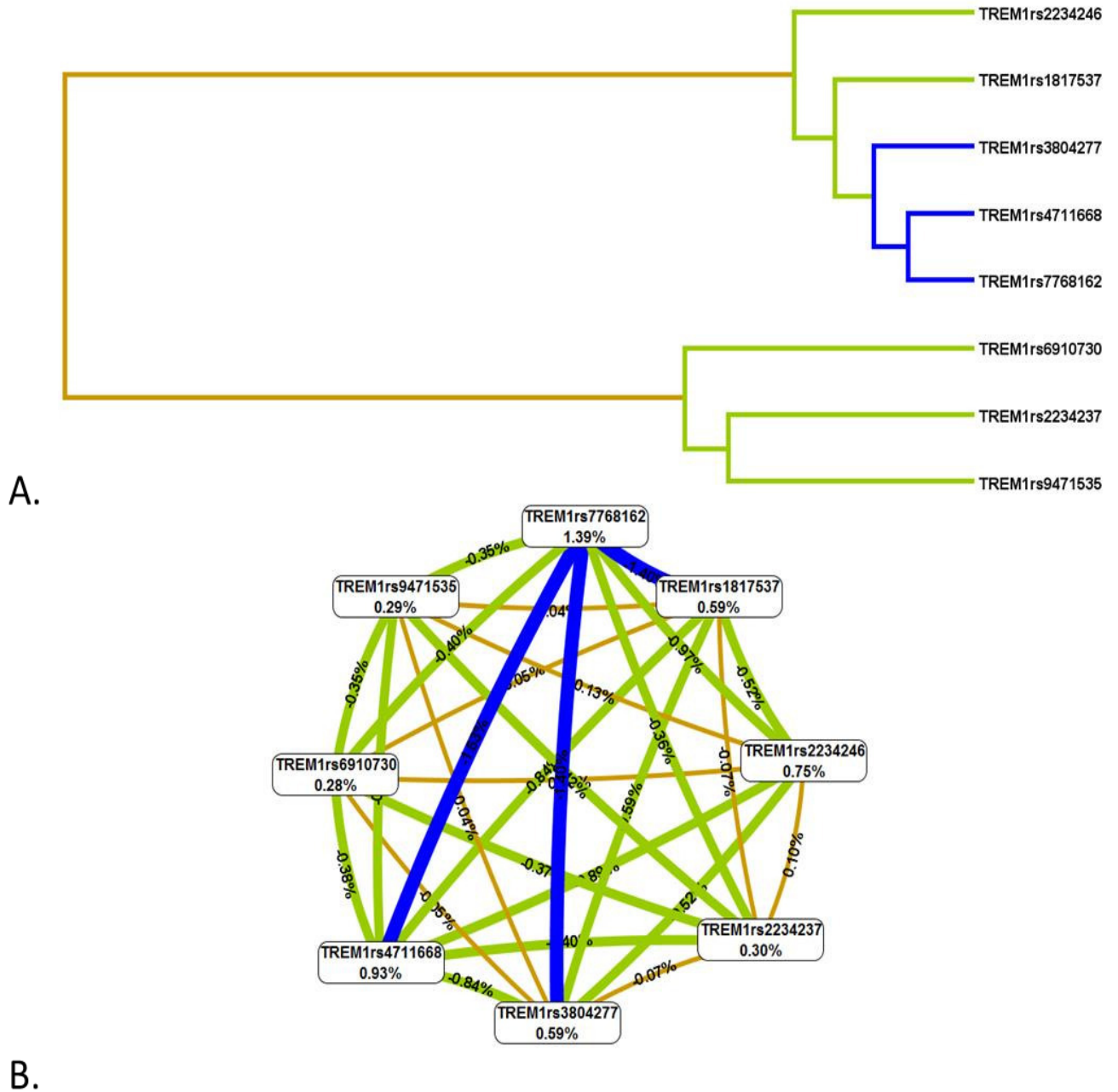


Рисунок 12 – Дендограмма (A) и граф (B) ген-генных взаимодействий *TREM-1* при развитии ПОН у пациентов после КШ

Примечание: 1. цвет линий отражает характер взаимодействия: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие; 2. длина линий отражает силу взаимодействия: короткие линии — сильное взаимодействие локусов, длинные — слабое взаимодействие; 3. сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

В настоящее время определена функциональная значимость *TREM-1* в развитии воспалительного ответа [Хуторная и др., 2017]. Однако, на сегодняшний день недостаточно информации по такому вопросу, как его генетическая изменчивость, в том числе и относительно предрасположенности к развитию послеоперационных осложнений хирургического лечения различных заболеваний. В настоящее время известно более 250 полиморфных вариантов гена *TREM-1*, однако абсолютное большинство полиморфизмов малоизучены. Количество научных публикаций с результатами исследований крайне ограничено [Хуторная и др., 2013].

Исследуемые в данной работе полиморфные сайты расположены по всему гену *TREM-1*, начиная с межгенных участков и заканчивая нетранслируемой 3' UTR областью. Результаты исследований разных авторов дают основание считать наличие функциональной значимости у некоторых из них во взаимосвязи с риском развития тех или иных патологий: неонатальной смертности [Velez et al., 2008], воспалительных заболеваний кишечника [Jung et al., 2011], пневмонии у пациентов с термическими ожогами [Rivera-Chávez et al., 2013], болезни Альцгеймера [Replogle et al., 2015; Saadipour, 2017]. Стоит отметить, что большая часть работ по изучению гена триггерного рецептора направлена на исследование септических заболеваний [Su et al., 2012; Peng et al., 2015]. Но имеются также работы, где не выявлено статистически значимой связи полиморфизма *TREM-1* с развитием сепсиса и его тяжестью [Chen et al., 2008; Runzheimer et al., 2019; Хуторная и др., 2023].

Также определено, что не имеют статистического подтверждения связи все 8 изучаемых полиморфных локусов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) с вероятностью возникновения инфекционного эндокардита в обследованной когорте этнически русских пациентов, проходящих хирургическое лечение по поводу коррекции приобретенного порока сердца [Понасенко и др., 2015], с формированием пороков и кальцификацией биопротезов митральных клапанов сердца [Понасенко и др.,

2019] и с развитием врожденных пороков сердца у детей, подвергшихся хирургической коррекции [Цепкина и др., 2019].

Однако, в исследовании по поиску ассоциативных связей полиморфных вариантов *TREM-1* с вероятностью возникновения ИБС в русской популяции установлена связь исследуемых локусов с риском развития ИБС [Понасенко и др., 2017]. Стоит отметить, что аллели G rs1817537, T rs2234246 и T rs3804277 *TREM-1* имеют статистически значимую корреляцию со сниженной вероятностью возникновения ИБС (ОШ=0,57, 95% ДИ=0,40-0,81; p=0,0013; ОШ=0,59, 95% ДИ=0,42-0,84; p=0,003 и ОШ=0,58, 95% ДИ=0,41-0,81; p=0,0014 соответственно), но при этом в настоящей работе показаны ассоциации данных полиморфных вариантов с повышенным риском развития ПОН после кардиохирургических вмешательств. И напротив, ранее было показано, что генотип T/T rs4711668 (ОШ=1,66, 95%ДИ=1,10-2,52; p=0,014) связан с повышенным риском развития ИБС, но после операции КШ обладает протективными свойствами в отношении развития ПОН. Возможно это связано с тем, что ключевым звеном, как в развитии атеросклероза, так и в развитии послеоперационных осложнений, является воспаление, которое протекает в данных процессах по «разным сценариям». Так, первом случае данный процесс хронический, а во втором немедленная реакция организма в ответ на повреждение. Поэтому, мы можем предположить, что при выработке молекул повреждения тканей и внедрении патогенов, межиндивидуальные различия в данных полиморфных локусах определяют различный характер течения воспалительного ответа [Хуторная и др., 2023].

Материалы данной подглавы изложены в следующих статьях: Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена *TREM-1* в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 147–155; *TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery* / M. V. Khutornaya, M. Yu. Sinitsky, A. V. Sinitskaya et al. // Immunological Investigations. – 2023. – Vol. 52, № 5. – P. 583-597; Значение генов врожденного иммунитета в развитии

критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. С. Радивилко и др. // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 15-27.

Резюме

На основании ПЦР-анализа между группами пациентов с ПОН и без ПОН впервые установлены значимые ассоциации по 5 полиморфным сайтам *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277, rs4711668, rs7768162). Выявлено, что с повышенным риском развития ПОН после планового оперативного вмешательства ассоциированы аллели G rs1817537, T rs2234246 и T rs3804277 гена *TREM-1*. Со сниженным риском развития ПОН обнаружены ассоциации по двум полиморфным локусам *TREM-1* rs4711668 и rs7768162. В исследовании не установлены статистически значимые связи между наследуемым гаплотипом и риском развития ПОН.

Полученные результаты также показывают, что генетическая предрасположенность в совокупности с модифицируемыми факторами риска ССЗ (ИМ, АГ), коморбидностью (ХОБЛ, ожирения) и половозрастными особенностями (возраст более 60 лет и мужской пол) усугубляет прогноз пациентов в раннем послеоперационном периоде после операции КШ.

Установлено, что из трех наиболее значимых моделей ген-генных взаимодействий полиморфных локусов *TREM-1* протективные эффекты имеет только одна модель: связь rs7768162 и rs4711668 с сильным антагонизмом.

Опираясь на полученные результаты, можно предположить, что полиморфные варианты гена *TREM-1* могут вносить вклад в формирование предрасположенности к развитию прогрессирующей ПОН после операции КШ.

3.2 Динамика концентрации sTREM-1 в сыворотке пациентов

Результаты определения концентрации sTREM-1 в периоперационном периоде КШ представлены на рисунке 13. Примечательно, что исходная концентрация sTREM-1 (перед хирургическим вмешательством) имела статистически значимые отличия между группами ($p < 0,0001$). У пациентов в группе с ПОН зарегистрированы концентрации sTREM-1, превышающие почти в 2 раза (307,5 (276,2; 452,7) пг/мл) таковые у пациентов без клинических признаков ПОН (155,3 (131,2; 200,6) пг/мл).

В раннем послеоперационном периоде (1 сутки после операции) концентрация sTREM-1 в крови увеличилась по сравнению с исходными данными у всех пациентов ($p < 0,0001$ для группы с ПОН и $p < 0,0001$ для группы без ПОН). В группе с ПОН отмечался прирост более чем в два раза, а в группе без ПОН в полтора. Но разрыв в концентрациях sTREM-1 между группами увеличился еще больше: в случае ПОН - 655,3 (556,4; 782,2) пг/мл, а у пациентов без ПОН - 238,9 (194,4; 326,1) пг/мл ($p < 0,0001$).

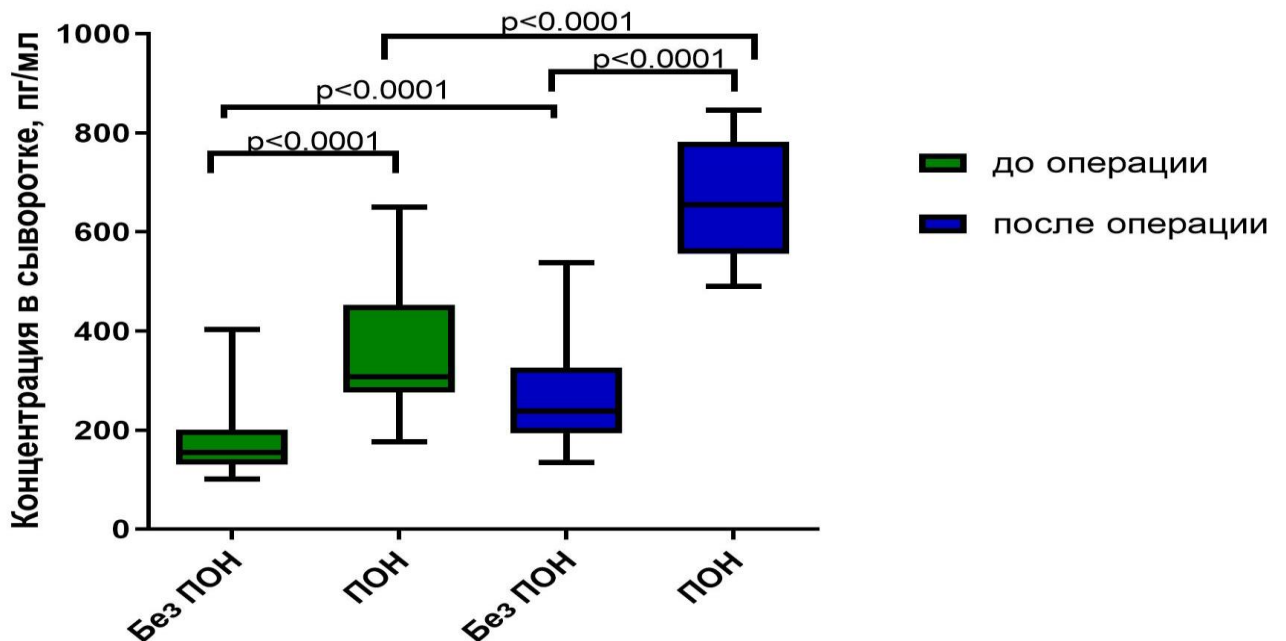


Рисунок 13 – Концентрация sTREM-1 в сыворотке кардиохирургических пациентов

Представленные данные демонстрируют значимые динамические изменения концентрации sTREM-1 как между исследуемыми группами в двух временных точках, так и внутри каждой группы. Полученные результаты показывают, что высокие значения концентрации sTREM-1 до операции (выше 200,0-250,0 пг/мл) способны прогнозировать вероятность осложненного раннего послеоперационного периода с неблагоприятным клиническим исходом.

Повышение концентрации sTREM-1 у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде связано с повышением экспрессии мембранной формы TREM-1 и дальнейшим запуском каскада реакций врожденного иммунитета в ответ на операционное вмешательство, связанные с гипоксией, ишемически-реперфузионными повреждениями тканей внутренних органов и активацией системного воспалительного ответа.

Полагаем, что увеличение sTREM-1 в 1 сутки послеоперационного периода в группе без ПОН связано с включением в данную группу пациентов с минимальными или выраженными признаками системного воспалительного ответа (но без признаков ПОН), который разрешился самопроизвольно или компенсирован медикаментозной поддержки.

При анализе литературных данных установлено, что sTREM-1 играет важную роль в развитии заболеваний как инфекционной (вирусных, бактериальных и грибковых), так и неинфекционной этиологии [Хуторная и др., 2023]. Так sTREM-1 продемонстрировал свое участие и прогностическую значимость при менингите [Determann et al., 2006], геморрагической лихорадке [Altay et al., 2016], пневмонии [Gibot et al., 2004; Palazzo et al., 2012] и других легочных инфекциях [Ramirez et al., 2011; Shi et al., 2013; Ye et al., 2014]. Результаты исследования последних событий показали, что концентрация sTREM-1 в плазме значительно повышены у пациентов с COVID-19 (161 (129–196) пг/мл) по сравнению со здоровыми людьми (104 (75–124)) пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, наблюдались более высокие концентрации sTREM-1 по сравнению с менее

тяжелыми пациентами с COVID-19, получающими медицинскую помощь в палатах (235 (176–319) пг/мл и 195 (139–283) пг/мл соответственно $p=0,017$). Анализ выживаемости показал, что пациенты с более высокими концентрациями sTREM-1 подвергаются более высокому риску летального исхода (ОШ=3,3, 95% ДИ 1,4–7,8) [de Nooijer et al., 2021].

В основном многие авторы демонстрируют полезность sTREM-1 в диагностике сепсиса, где рецептор закрепил роль потенциального биомаркера. Известно, что с помощью регистрации изменений уровня концентрации растворимого sTREM-1 можно прогнозировать выживаемость и смертность пациентов на ранней стадии сепсиса [Charles et al., 2016; Su et al., 2011; Zhang et al., 2011]. В исследовании Gibot с соавторами обнаружено, что умеренная доза циркулирующего sTREM-1 способствует выживаемости при сепсисе, в то время как высокие дозы прогнозируют активацию нейтрофильного респираторного взрыва и повышение рисков летальных исходов за счет гиперактивации воспалительных медиаторов [Gibot et al., 2005]. Таким образом, авторы обосновывают предположение об активном участии TREM-1 в регуляции септического ответа. В одной из недавних работ установлено, что концентрация sTREM-1 в сыворотке доношенных новорожденных с неонатальным сепсисом значительно выше, чем у неинфицированных ($p<0,01$) [Xiao et al., 2022]. Однако, концентрация sTREM-1 не отличалась у умерших детей с сепсисом от выживших ($p>0,05$). Следовательно, авторы предполагают, что sTREM-1 не является маркером прогноза «выживаемости» при неонатальном сепсисе, несмотря на статистически значимые результаты ROC-кривой в данном исследовании (AUC=0,925).

Учитывая очевидные последствия чрезмерной стимуляции через TREM-1, последние данные свидетельствуют о том, что высвобождение sTREM-1 необходимо для успешных антимикробных ответов. Также большинство авторов проводит множество работ по сравнению sTREM-1 с CRP (С-реактивный белок) и PCT (прокальцитонин) для определения биомаркера, который лучше предсказывает прогноз сепсиса [Su et al., 2012; Brenner et al., 2017].

Рядом зарубежных авторов проводилось изучение уровня сывороточных концентраций sTREM-1 у пациентами с неинфекционным СВО и инфекцией/сепсисом. Как пример, по результатам исследований Оку с соавторами [Oku et al., 2013] и Rivera-Chavez с соавторами [Rivera-Chavez et al., 2009] обнаружено, что уровни sTREM-1 в плазме у пациентов с сепсисом значительно выше, чем у пациентов с неинфекционным СВО. Таким образом, авторы утверждают, что sTREM-1 может быть полезным для ранней дифференцировки СВО от инфекции, для оценки тяжести заболевания и исхода у пациентов в хирургическом отделении интенсивной терапии не только с сепсисом, но и с СВО. Нужно отметить, что в отличие от их результатов, Jedynak с соавторами [Jedynak et al., 2019] считают sTREM-1 медиатором воспаления, не связанным с инфекцией. По результатам их исследования установлено, что у пациентов с сепсисом концентрация sTREM-1 выше по сравнению с пациентами с СВО, однако авторы не обнаружили статистических различий в концентрациях sTREM-1 между группами ($p=0,06$). В недавнем исследовании Asmaa Nasr El-Din с соавторами [Nasr El-Din et al., 2021] установлено, что значения sTREM-1 выше в группе с сепсисом, чем в группе СВО без инфекции как при поступлении ($p<0,0001$), так и на 7 сутки ($p<0,0001$). Однако, авторы обнаружили отсутствие статистически значимой разницы в средних концентрациях sTREM-1 между пациентами с подтвержденной посевом септицемией в первый день ($p=0,98$) и между обеими группами на седьмой день ($p=0,17$). На основании этого можно предположить, что sTREM-1 является активным участником воспаления не зависимо от наличия инфекционного агента.

Несмотря на высокую доказательность участия sTREM-1 в патогенезе инфекционных заболеваний, для нашей работы большой интерес представляют исследования, которые отображают участие sTREM-1 в воспалении неинфекционного генеза. Так в исследовании Essa с соавторами [Essa et al., 2015] обнаружено, что концентрации sTREM-1 значительно выше у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе. Также установлена связь sTREM-1 с подагрой [Lee et al., 2016], нейтропенией после химиотерапии [Kwofie et al., 2012], бронхоэктазами [Masekela et al., 2015], ревматоидным артритом [Molad et al., 2015].

Кроме того высокие концентрации sTREM-1 определяются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Phua et al., 2006]. Также, сывороточные концентрации sTREM-1 повышены у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, но его корреляция с активностью заболевания остается неопределенной [Park et al., 2009; Saurer et al., 2012]. Установлено, что концентрация sTREM-1 в плазме пациентов с острым коронарным синдромом при поступлении была значительно выше чем у пациентов с неспецифической болью в груди и контрольной группе ($539,4 \pm 330,3$ пг/мл против $432,5 \pm 196,4$ пг/мл против $230,1 \pm 85,5$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$) [Shiber et al., 2021]. Уровни sTREM-1 в плазме также значительно повышены у пациентов с тромботическими проявлениями антифосфолипидного синдрома (текущие и прошлые тромботические события) ($327,2 \pm 151,3$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($230,2 \pm 85,5$ пг/мл); $p = 0,003$ соответственно) [Edel Y. et al., 2019].

Исследование Hermus с соавторами [Hermus et al., 2011] показало, что sTREM-1 увеличивается у пациентов с ИБС и периферическим заболеванием артерий. Это исследование демонстрирует ключевую роль sTREM-1 в патогенезе атеросклероза как воспалительного процесса. Однако в работе D. Dai с соавторами [Dai et al., 2016] определено, что сывороточные концентрации sTREM-1 значительно ниже у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Авторы предположили, что TREM-1 может играть роль защитного фактора. В других исследованиях установлены высокие концентрации sTREM-1 у пациентов с заболеваниями периферических артерий [Gur et al., 2019]. В 2017 году Fang Wang с соавторами [Wang et al., 2017] обнаружили, что через год после операции КШ у пациентов с диагностированным рестенозом концентрации sTREM-1 в сыворотке была в 1,35 раз выше, чем у пациентов без рестеноза ($p = 0,001$). Adib-Conquy с соавторами [Adib-Conquy et al., 2007] в своем исследовании доказали, что повышение концентраций sTREM-1 может возникать у пациентов с неспецифическими активаторами воспалительной реакции (хирургическом вмешательстве с ИК, кровопотере, переливании крови, реанимации после остановки сердца) [Хуторная и др., 2023].

Ранее сообщалось о возможности использования sTREM-1 как маркера выраженности СВО и его осложнений в периоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда в условиях ИК [Матвеева и др., 2012]. В данном исследовании было зафиксировано увеличение сывороточных концентраций sTREM-1 в раннем послеоперационном периоде, которое демонстрирует свою значимость в отношении осложнений СВО неинфекционного генеза и возможных будущих осложнений у пациентов после операции КШ в условиях искусственного кровообращения. Однако, в данном исследовании увеличение концентрации sTREM-1 обнаружено в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 74,98 пг/мл (58,99-107,9) и 101,20 пг/мл (68,45-162,55) соответственно, по сравнению с дооперационным этапом, где значения составили 58,06 пг/мл (46,53-109,20) для пациентов группы с неосложненным послеоперационным периодом (n=57). Для пациентов с осложненным послеоперационным периодом (n=5) до операции значения sTREM-1 составили 67,46 пг/мл (54,71-77,90) в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 131,10 пг/мл (130,50-135,10) и 157,50 пг/мл (134,00-249,30), соответственно. Несмотря на то, что содержание sTREM-1 в сыворотке крови наиболее интенсивно нарастало в группе с осложнениями, тем не менее статистически значимых отличий между 1-и и 7-и сутками внутри групп не наблюдалось [Хуторная и др., 2019].

Заключая все выше изложенные данные, мы может рассматриваться sTREM-1 не только как диагностический маркер микробных инфекций, но и маркер для оценки тяжести заболевания при воспалительных заболеваниях [Хуторная и др., 2023].

Материалы данной подглавы изложены в следующих статьях: Роль растворимой формы триггерного рецептора (sTREM-1) в патогенезе полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 1. – С. 26-32; TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery / M. V. Khutornaya, M. Yu. Sinitsky, A. V. Sinitskaya et al. // Immunological Investigations. – 2023. – Vol. 52, № 5. – P. 583-597; Растворимая форма триггерного рецептора

миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина и др. // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 48-60.

Резюме

В дооперационном и раннем послеоперационном периодах обнаружены более высокие концентрации sTREM-1 у пациентов с развившейся ПОН в сравнении с пациентами без выраженных органных осложнений. Различия в концентрациях sTREM-1 между группами были значимы на протяжении всего интраоперационного периода ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно).

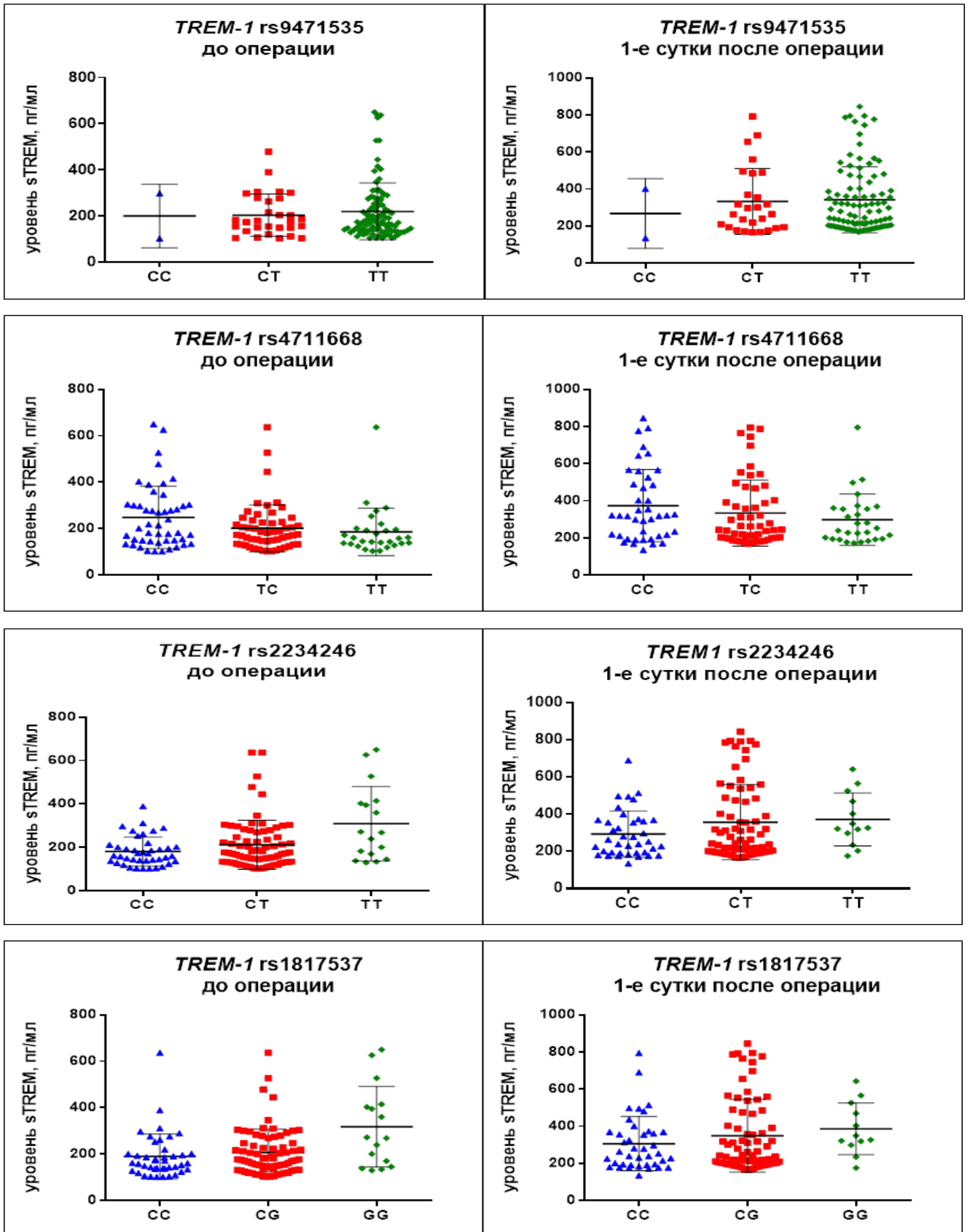
В данной работе впервые определена взаимосвязь sTREM-1 с развитием прогрессирующей ПОН у пациентов, подвергшихся операции КШ. Показано, что повышенная до операции концентрация sTREM-1 (выше 200,0-250,0 пг/мл) может являться независимым прогностическим фактором прогрессирующей ПОН в раннем послеоперационном периоде КШ.

3.3 Связь носительства редких аллелей в полиморфных сайтах *TREM-1* с высоким содержанием sTREM-1 у пациентов после КШ

Несмотря на то, что функциональная значимость триггерного рецептора в большей степени установлена, роль полиморфных вариантов данного гена в определении восприимчивости к различным заболеваниям еще недостаточно изучена и противоречива, как и вопрос о том, являются ли уровни sTREM-1 генетически регулируемыми [Хуторная и др., 2023].

Определено, что носительство редких аллелей в трех полиморфных сайтах rs2234246, rs3804277 и rs1817537 гена *TREM-1* связано с высоким содержанием

sTREM-1 в сыворотке крови пациентов на дооперационном этапе не зависимо от группы, пола и возраста пациентов ($p=0,0005$) (приложение Б). Установлено, что гомозиготный генотип по минорному аллелю T (T/T) rs2234246 *TREM-1* связан с более высоким уровнем sTREM-1 в сыворотке крови в сравнении с генотипами C/T ($p=0,0218$) и C/C ($p=0,0057$) в общей выборке пациентов. Гомозиготные генотипы по минорным аллелям двух других полиморфных сайтов (T/T rs3804277 и G/G rs1817537) также ассоциированы с повышением уровня сывороточного sTREM-1 (в сравнении с гетерозиготными генотипами $p=0,0167$ и гомозиготными генотипами по частому аллелю $p=0,0066$ соответственно). Связи между носительством определенных аллелей однонуклеотидных полиморфных сайтов *TREM-1* в общей когорте пациентов с уровнем сывороточных концентраций sTREM-1 после хирургического вмешательства не определено ($p \geq 0,05$). Таким образом можно предположить, что генотипы по минорному аллелю трех полиморфных локусов *TREM-1* могут непосредственно влиять на экспрессию sTREM-1 не зависимо от стрессового повреждающего фактора, в том числе, кардиохирургического вмешательства. Графики рассеяния определяемых сывороточных концентраций sTREM-1 у пациентов в зависимости от носительства аллельных вариантов *TREM-1* с привязкой к временным точкам исследования представлены на рисунке 14.



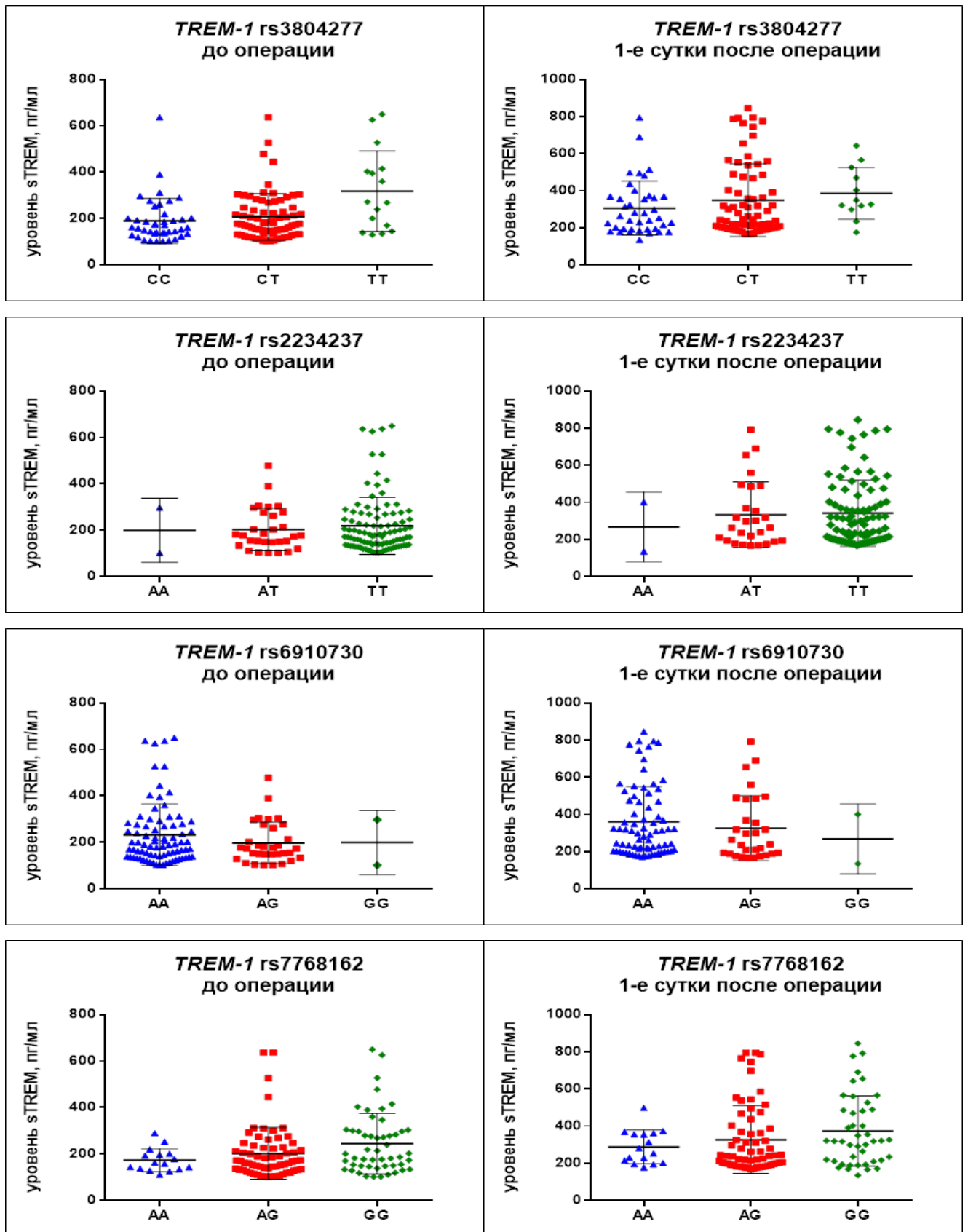


Рисунок 14 – Связь между генотипами полиморфных вариантов гена *TREM-1* с количественным содержанием sTREM-1

Однако, полученная взаимосвязь высоких сывороточных концентраций sTREM-1 с носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах *TREM-1* не подтверждается при статистическом анализе после разделения пациентов по группам (с ПОН или без ПОН) как на дооперационном, так и в раннем послеоперационном периодах ($p \geq 0,05$). Полученные результаты связаны с тем, что концентрация sTREM-1 внутри групп значительно не менялась. Статистической значимости также не определено между взаимосвязью генотипов полиморфных вариантов гена *TREM-1* и уровнем высоких сывороточных концентраций sTREM-1 в общей когорте пациентов в отношении временных точек (до операции и 1 сутки после операции) ($p \geq 0,05$). В этом случае подтверждается гипотеза о том, что не один из генотипов 8 полиморфных локусов гена *TREM-1* не блокирует увеличение уровня sTREM-1 в ответ на стресс операции.

В тоже время, при сравнении групповых показателей, обнаружено, что у пациентов группы с ПОН, являющихся носителями гомозиготных и гетерозиготных генотипов по редкому аллелю полиморфных вариантов rs2234246, rs1817537, rs3804277, среднее значение сывороточных концентраций sTREM-1 статистически значимо выше по сравнению аналогичными у пациентов без ПОН, как до операции, так и в 1-е сутки после операции. Зависимость сывороточных концентраций sTREM-1 от генотипов rs1817537, rs2234246 и rs3804277 *TREM-1* у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода и с ПОН представлены в таблице 13.

На сегодняшний день количество работ по определению взаимосвязи высоких концентраций sTREM-1 с полиморфизмом гена *TREM-1* и носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах при любых патологических процессах крайне ограничено. В 2012 L. Su с соавторами в своем исследовании изучали ассоциацию прогноза сепсиса с изменением концентрации уровня в сыворотке крови sTREM-1 и его полиморфизма. Концентрация sTREM-1 в группе выживших пациентов была статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у умерших. Полиморфный локус rs2234237 гена *TREM-1* был в значительной степени связан с высоким риском развития сепсиса ($p < 0,05$). С помощью логистической регрессии

было показано, что sTREM-1 и rs2234237 *TREM-1* являются маркерами в прогнозе сепсиса. Тем не менее, не было обнаружено никакой связи между полиморфным вариантом rs2234237 гена *TREM-1* и увеличением уровня концентрации sTREM-1 [Su et al., 2012]. В одной из работ [Aldasoro Arguinano et al., 2017] опубликовано первое и значимое исследование о взаимосвязи полиморфного локуса rs2234246 гена *TREM-1* с уровнем sTREM-1. Среди исследуемых авторами 10 SNV гена *TREM-1* определено, что минорный аллель Т rs2234246 ассоциирован с увеличением уровня концентрации sTREM-1 в когорте здорового населения европейского происхождения ($p=0,003$). Таким образом, авторы предполагают, что носительство минорного аллеля Т rs2234246 гена *TREM-1* можно рассматривать как фактор риска, в то время как носительство аллеля С может быть защитным фактором. Авторы предполагают, что вариант rs2234246 *TREM-1* влияет на экспрессию гена и регулирует синтез и уровни белка, так как генетическая область данного полиморфизма подвержена более высоким уровням экспрессии *TREM-1*. Согласно результатам одного из последних исследований [Xiao et al., 2022] определено, что аллельный вариант С>Т rs2234246 *TREM-1* связан с повышенным уровнем sTREM-1 в сыворотке крови у инфицированных новорожденных детей ($p<0,01$) [Хуторная и др., 2019] .

Материалы данной подглавы изложены в следующих статьях: *TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery* / М. В. Хуторная, М. Ю. Синицкий, А. В. Синицкая et al. // *Immunological Investigations*. – 2023. – Vol. 52, № 5. – P. 583-597; *Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования* / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина и др. // *Общая реаниматология*. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 48-60.

Резюме

В данной работе определена взаимосвязь уровня циркулирующей sTREM-1 и носительства редких аллелей полиморфных вариантов гена *TREM-1* с выраженностью ПОН у пациентов после КШ.

Установлено, что концентрация sTREM-1 зависит от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных сайтах гена *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277). Так, носительство гомозиготного генотипа по редкому аллелю, в данных полиморфных вариантах, связано с более высокой концентрацией sTREM-1 на дооперационном этапе ($p=0,0005$) в сравнении с гетерозиготными генотипами и гомозиготными генотипами по частому аллелю. В раннем послеоперационном периоде данная взаимосвязь не обнаружена, так как, по видимому, носительство редких аллелей непосредственно влияет на экспрессию sTREM-1 независимо от факта хирургического вмешательства.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что динамика концентраций sTREM-1, зависящая от носительства определенных аллельных вариантов, вносит значимый вклад в формирование ПОН в раннем послеоперационном периоде КШ.

Таблица 13 – Сывороточные концентрации sTREM-1 у пациентов с ПОН и без ПОН в зависимости от носительства аллельных вариантов rs2234246, rs1817537 и rs3804277 *TREM-1*

| SNV | Генотип | До операции | | p | 1-сутки после операции | | p |
|-----------|---------|-------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| | | Пациенты с ПОН (n=30) | Пациенты без ПОН (n=102) | | Пациенты с ПОН (n=30) | Пациенты без ПОН (n=102) | |
| rs2234246 | CC | 276,2 (266; 361,1) | 158 (132,5; 194,6) | 0,111 | 592,9 (495,8; 690) | 239,5 (191,5; 359,4) | 0,496 |
| | CT | 303,4 (278,5; 444,3) | 153,4 (128,4; 200,5) | <0,0001 | 721,1 (561,6; 790,6) | 220,2 (194,4; 317,7) | <0,0001 |
| | TT | 415,3 (360,1; 626) | 176,6 (137,4; 247,6) | 0,045 | 566,5 (526,3; 645,2) | 320,9 (227; 362,9) | 0,956 |
| rs1817537 | CC | 276,2 (269,4; 513,1) | 153,9 (131,2; 191,9) | 0,0143 | 690 (495,8; 795,5) | 239,5 (191,5; 358,7) | 0,078 |
| | CG | 301,8 (270,6; 371,3) | 155,3 (128,8; 202,5) | <0,0001 | 696,7 (560,2; 787) | 220 (194,9; 316,3) | <0,0001 |
| | GG | 415,3 (360,1; 626) | 170,5 (136,4; 255,9) | 0,050 | 566,5 (526,3; 642,5) | 322,3 (266,8; 376,4) | 0,999 |
| rs3804277 | CC | 276,2 (269,4; 513,1) | 153,9 (131,2; 191,9) | 0,0143 | 690 (495,8; 795,5) | 239,5 (191,5; 358,7) | 0,078 |
| | CT | 301,8 (270,6; 371,3) | 155,3 (128,8; 202,5) | <0,0001 | 696,7 (560,2; 787) | 220 (194,9; 316,3) | <0,0001 |
| | TT | 415,3 (360,1; 626) | 170,5 (136,4; 255,9) | 0,050 | 566,5 (526,3; 642,5) | 322,3 (266,8; 376,4) | 0,999 |

Примечание: Концентрация sTREM-1 в сыворотке (пг/мл) представлена в виде Me (25Q; 75Q), p – уровень значимости, SNV – полиморфный вариант, ПОН – полиорганная недостаточность.

3.4 Патогенетическая роль TREM-1 в механизме формирования полиорганной недостаточности после КШ

Продолжается поиск и расширение списка маркеров неблагоприятного течения послеоперационного периода, например развития ПОН, которые встраиваются в шкалы оценки и алгоритмы работы врачей. Специфичного маркера не существует, поскольку в развитие данного патологического состояния вовлечено множество факторов, обуславливающих его течение и исход [Gourd et al., 2020; Хуторная и др., 2023]. Проведение исследований на молекулярном и клеточном уровнях показателей врожденного иммунитета, на примере триггерного рецептора, может расширить наши знания о патогенезе данного критического состояния. До настоящего времени функциональная значимость sTREM-1 и генетическая изменчивость в отношении предрасположенности к развитию послеоперационных осложнений не изучались ни в одной популяции. Учитывая тяжесть и высокую летальность в этой категории пациентов, важным моментом остается определение риска, профилактика и раннее интенсивное лечение [Хуторная и др., 2017].

В работе, при проведении регрессионного анализа между двумя независимыми показателями, такими как концентрация sTREM-1 в сыворотке пациентов и оценка тяжести ПОН по шкале SOFA, установлена средняя положительная взаимосвязь типа «увеличение концентрации sTREM-1 - увеличение оценки по шкале SOFA» в 1 сутки после операции ($r=0,39$; $p<0,0001$). На дооперационном этапе такой взаимозависимости не обнаружено ($r=0,03$; $p=0,75$).

Использование sTREM-1 в качестве предиктора развития ПОН после кардиохирургической операции оценивали с помощью построения ROC-кривой (рисунок 15). При этом, AUC под ROC-кривой на дооперационном этапе составила 0,884 (95% ДИ=0,825-0,943; $p<0,0001$ при стандартной ошибке 0,030), а в первые сутки после операции - 0,913 (95% ДИ=0,860-0,966; $p<0,0001$ при стандартной

ошибке 0,027), что указывает на возможность использования sTREM-1 в качестве маркера ПОН.

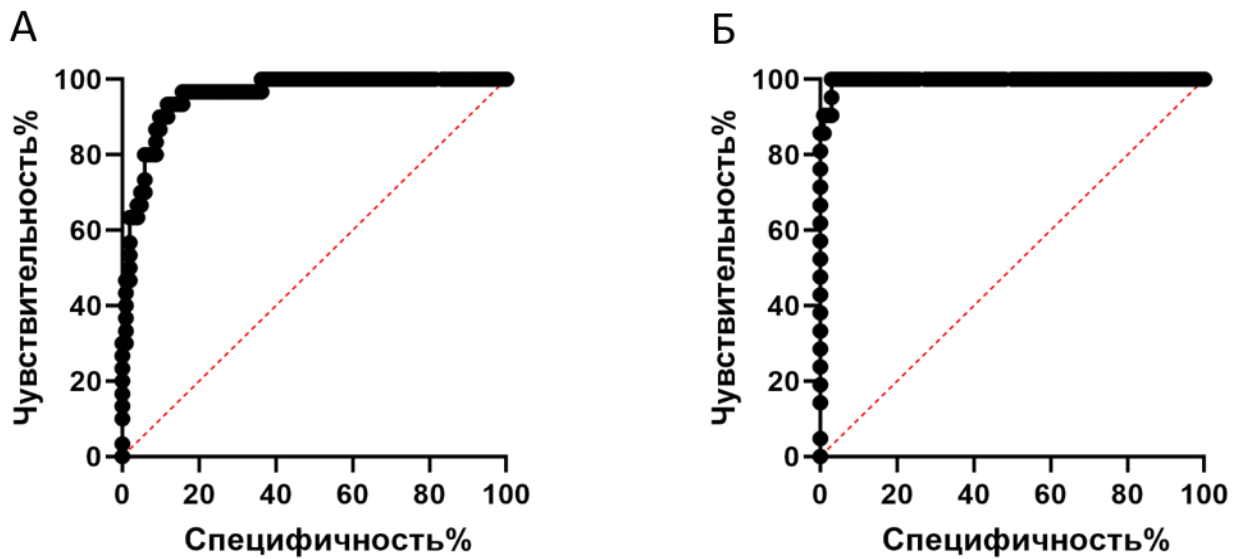


Рисунок 15 – ROC-кривые моделей прогнозирования развития ПОН

Примечание: А – дооперационный этап; Б – первые сутки после операции.

С целью выявления независимых предикторов развития ПОН использовали бинарную логистическую регрессию. В виде потенциальных предикторов риска развития ПОН оценивали 24 варианта 12 клинических факторов, встречающихся с наибольшей частотой в группе исследования, и геномные маркеры - 24 генотипа 8 полиморфных сайтов гена *TREM-1* (таблица 14). Зависимой переменной в прогностической модели являлся диагностированный синдром ПОН. Переменные вводились в модель при p менее 0,05, а исключались при p более 0,1.

В результате определено, что из 48 факторов риска определены три фактора, имеющие статистически значимую прогностическую ценность: генотип T/T rs2234246 *TREM-1*, наличие ХОБЛ в анамнезе и возраст 60 лет и старше.

Таблица 14 – Результаты бинарной логистической регрессии

| Переменная | ОШ (95% ДИ) | p |
|-------------|------------------|-------|
| Мужской пол | 0,81 (0,30-2,16) | 0,669 |
| Женский пол | 1,24 (0,46-3,33) | |

Продолжение таблицы 14

| | | |
|---|-------------------|--------------|
| Возраст до 60 лет | 0,46 (0,21-1,01) | 0,037 |
| Возраст 60 лет и старше | 2,34 (1,05-5,21) | |
| Наличие АГ в анамнезе | 0,66 (0,19-2,27) | 0,508 |
| Отсутствие АГ в анамнезе | 1,52 (0,44-5,24) | |
| Наличие значимых нарушений ритма в анамнезе | 1,01 (0,44-2,34) | 0,984 |
| Отсутствие значимых нарушений ритма в анамнезе | 0,99 (0,43-2,30) | |
| Наличие ИМ в анамнезе | 0,88 (0,37-2,11) | 0,772 |
| Отсутствие ИМ в анамнезе | 1,14 (0,47-2,73) | |
| Наличие ожирения в анамнезе | 1,01 (0,46-2,23) | 0,985 |
| Отсутствие ожирения в анамнезе | 0,99 (0,45-2,19) | |
| Наличие СД 2 типа в анамнезе | 1,33 (0,55-3,19) | 0,523 |
| Отсутствие СД 2 типа в анамнезе | 0,75 (0,31-1,90) | |
| Стеноз внутренней сонной артерии менее 50% | 0,77 (0,29-2,10) | 0,621 |
| Стеноз внутренней сонной артерии более 50% | 1,29 (0,48-3,48) | |
| Наличие ХОБЛ в анамнезе | 6,71 (1,61-28,06) | 0,009 |
| Отсутствие ХОБЛ в анамнезе | 0,15 (0,03-0,59) | |
| Наличие ОНМК в анамнезе | 2,36 (0,77-7,15) | 0,130 |
| Отсутствие ОНМК в анамнезе | 0,42 (0,14-1,29) | |
| Наличие ХБП в анамнезе | 1,58 (0,36-7,02) | 0,548 |
| Отсутствие ХБП в анамнезе | 0,63 (0,14-2,81) | |
| Наличие статуса курения | 1,15 (0,51-2,58) | 0,743 |
| Отсутствие статуса курения | 0,87 (0,39-1,97) | |
| Носительство генотипа C/C rs2234246 <i>TREM-1</i> | 1,55 (0,56-4,28) | 0,392 |
| Носительство генотипа C/T rs2234246 <i>TREM-1</i> | 0,64 (0,23-1,77) | 0,391 |
| Носительство генотипа T/T rs2234246 <i>TREM-1</i> | 3,10 (1,05-9,19) | 0,042 |
| Носительство генотипа C/C rs4711668 <i>TREM-1</i> | 1,67 (0,74-3,78) | 0,212 |
| Носительство генотипа T/C rs4711668 <i>TREM-1</i> | 0,95 (0,79-1,15) | 0,626 |
| Носительство генотипа T/T rs4711668 <i>TREM-1</i> | 0,31 (0,06-1,45) | 0,138 |

| | | |
|---|------------------|-------|
| Носительство генотипа C/C rs3804277 <i>TREM-1</i> | 3,60 (1,33-9,69) | 0,268 |
| Носительство генотипа C/T rs3804277 <i>TREM-1</i> | 0,68 (0,25-1,88) | 0,459 |
| Носительство генотипа T/T rs3804277 <i>TREM-1</i> | 1,46 (0,53-4,06) | 0,459 |
| Носительство генотипа T/T rs2234237 <i>TREM-1</i> | 1,86 (0,81-4,22) | 0,138 |
| Носительство генотипа A/T rs2234237 <i>TREM-1</i> | 0,53 (0,23-1,21) | 0,137 |
| Носительство генотипа A/A rs2234237 <i>TREM-1</i> | 0,00 (0,00-NA) | - |
| Носительство генотипа A/A rs6910730 <i>TREM-1</i> | 1,79 (0,79-4,08) | 0,160 |
| Носительство генотипа A/G rs6910730 <i>TREM-1</i> | 0,55 (0,24-1,26) | 0,160 |
| Носительство генотипа G/G rs6910730 <i>TREM-1</i> | 0,00 (0,00-NA) | - |
| Носительство генотипа C/C rs1817537 <i>TREM-1</i> | 2,03 (0,57-7,20) | 0,268 |
| Носительство генотипа C/G rs1817537 <i>TREM-1</i> | 0,68 (0,24-1,88) | 0,459 |
| Носительство генотипа G/G rs1817537 <i>TREM-1</i> | 1,47 (0,53-4,06) | 0,459 |
| Носительство генотипа T/T rs9471535 <i>TREM-1</i> | 1,83 (0,81-4,17) | 0,145 |
| Носительство генотипа C/T rs9471535 <i>TREM-1</i> | 0,54 (0,23-1,23) | 0,144 |
| Носительство генотипа C/C rs9471535 <i>TREM-1</i> | 0,00 (0,00-NA) | - |
| Носительство генотипа G/G rs7768162 <i>TREM-1</i> | 0,65 (0,30-1,42) | 0,287 |
| Носительство генотипа A/G rs7768162 <i>TREM-1</i> | 1,51 (0,70-3,28) | 0,287 |
| Носительство генотипа A/A rs7768162 <i>TREM-1</i> | 0,00 (0,00-NA) | - |

Примечание: NA – нет данных, p – уровень значимости, АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ – отношение шансов, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек.

Качество бинарной классификации оценивали с помощью построения ROC-кривой (рисунок 16). Правильность классификации пациентов по группам (с/без ПОН) с применением оценочных критериев составляет 95,07%. При этом, площадь под ROC-кривой равнялась 0,742 (95% ДИ 0,705-0,777; p=0,0003 при стандартной

ошибке 0,054), что является удовлетворительным показателем классифицирующей модели.

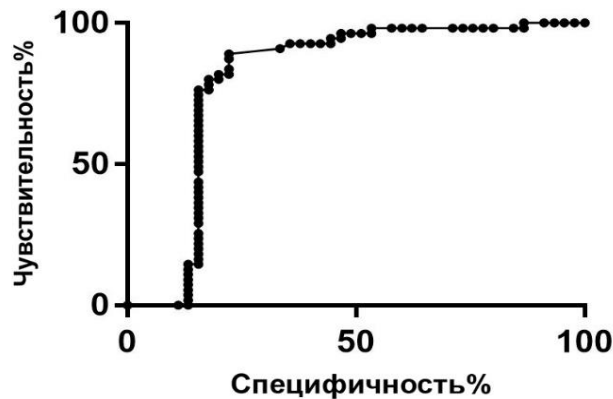


Рисунок 16 – Оценка качества прогностической модели ПОН

На основании полученных результатов, мы можем предположить, что высокие концентрации sTREM-1 и полиморфизм в определенных локусах гена TREM-1 вносят значимый вклад в патогенез развития прогрессирующей ПОН у пациентов после КШ.

Материалы данной подглавы изложены в следующих статьях: Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена TREM-1 в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 147–155; TREM-1 as a marker of multiple organ failure in cardiac surgery / M. V. Khutornaya, M. Yu. Sinitsky, A. V. Sinitskaya et al. // Immunological Investigations. – 2023. – Vol. 52, № 5. – P. 583-597; Значение генов врожденного иммунитета в развитии критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. С. Радивилко и др. // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 15-27.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Типичное патофизиологическое течение раннего послеоперационного периода у пациентов кардиохирургического профиля характеризуется системным воспалением, вызванным в ответ на операционную травму и ишемически-реперфузионное повреждение тканей. Однако избыточный неконтролируемый системный воспалительный ответ приводит к опасному для жизни критическому состоянию – полиорганной недостаточности, которая увеличивает длительность пребывания пациента в отделении реанимации и высокий риск летального исхода (от 50 до 80%). Такие осложнения зачастую не связаны с техническими сложностями операционных вмешательств, а условиями для их развития могут быть не только возраст пациента, коморбидный фон, особенности терапии и респираторной поддержки. Ключевым этиопатологическим фактором индукционной фазы комплексного патологического процесса, приводящего, в конечном счете, к нарушению функции органов и систем, является нарушение функции иммунного реагирования. Особенности реакций иммунной системы у конкретного индивидуума в определенной степени обусловлены генетически и реализуются через активацию врожденного иммунитета.

Одними из ключевых компонентов врожденного иммунитета является триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках первого типа. Чрезмерная активация/реагирование TREM-1 на послеоперационную стимуляцию способны формировать и поддерживать избыточный воспалительный ответ, приводя к повреждению органов и тканей. Ген, кодирующий этот белок, характеризуется структурной консервативностью, выработанной в процессе эволюции. Тем не менее, существуют различные варианты данного гена, которые могут приводить к изменению структуры и экспрессии кодируемых им белков, что, в свою очередь, определяет характер протекания иммунного ответа. На сегодняшний день большое количество работ подтверждают участие TREM-1 в активации врожденного иммунитета и формировании избыточной воспалительной

реакции при септических заболеваниях и осложнениях. При этом, встречаются единичные исследования, посвященные роли *TREM-1* в развитии СВО и его осложнений, а также не определены ключевые гены, их полиморфизмы и механизмы регуляции, что определяет актуальность данного исследования.

В данной научно-исследовательской работе выдвинута гипотеза, что вариабельность в определенных локусах гена *TREM-1* может оказывать значимое влияние на уровень концентрации sTREM-1 в крови и ухудшать течение раннего послеоперационного периода, приводя к формированию ПОН. На основании этого, целью диссертационной работы стало определение патогенетической значимости триггерного рецептора *TREM-1* в предрасположенности к развитию полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования.

Для решения поставленной цели в исследование включены 680 пациентов с диагнозом хронической ИБС со стенокардией и хронической сердечной недостаточностью, которые были госпитализированы в НИИ КПССЗ для подготовки к проведению плановому оперативному вмешательству на коронарных артериях. На основании течения раннего послеоперационного периода все пациенты сформировали две группы исследования: пациенты с прогрессирующей ПОН (n=30) и без клинически выраженных признаков ПОН (n=650). Пациентам проводилась оценка вклада наследственной компоненты на основании анализа частоты встречаемости аллельных вариантов локусов гена *TREM-1* и определение динамики концентрации sTREM-1 до операции и в 1 сутки после операции.

В ходе выполнения диссертационного исследования и предполагаемой патогенетической значимости триггерного рецептора в формировании прогрессирующей ПОН установлены ассоциации полиморфных сайтов rs1817537, rs2234246, rs3804277 гена *TREM-1* с риском развития прогрессирующей ПОН после операции КШ. Выявлено, что с повышенным риском развития ПОН после планового оперативного вмешательства ассоциированы аллели G rs1817537, T rs2234246 и T rs3804277 гена *TREM-1*. Со сниженным риском развития ПОН обнаружены ассоциации по двум полиморфным локусам *TREM-1* rs4711668 и rs7768162.

В работе выявлена связь между концентрацией sTREM-1 выше 250 пг/мл до операции КШ с развитием тяжелой ПОН в раннем послеоперационном периоде. Также определено, что в 1-сутки после оперативного вмешательства на сердца, концентрация sTREM-1 выше у пациентов с развившейся ПОН в сравнении с пациентами без выраженных органных осложнений.

Установлено, что динамика концентрации sTREM-1 зависит от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных локусах TREM-1 (rs1817537, rs2234246, rs3804277). Носительство гомозиготного генотипа по редкому аллелю, в данных полиморфных вариантах, связано с более высокой концентрацией sTREM-1 на дооперационном этапе ($p=0,0005$) в сравнении с гетерозиготными генотипами и гомозиготными генотипами по частому аллелю.

Опираясь на полученные результаты, мы можем предположить, что высокие концентрации sTREM-1 и полиморфизм в определенных локусах гена *TREM-1* вносят значимый вклад в патогенез развития прогрессирующей ПОН у пациентов после КШ.

Таким образом, опираясь на литературные данные и данные собственного исследования, составлена концептуальная схема патогенеза ПОН с включением основных предполагаемых маркеров (наличие рискованных аллелей G rs1817537, T rs2234246, T rs3804277 TREM-1 и концентрации sTREM-1 более 200-250 пг/мл) и показывающая роль иммуногенетических факторов в предрасположенности к развитию прогрессирующей ПОН (рисунок 17).

В представленной на рисунке схеме отражено, что TREM-1 принимает непосредственное участие в запуске иммунных и воспалительных реакций, инициированных кардиохирургическим вмешательством. Для благоприятного течения послеоперационного периода его активация должна быть балансирующей. Однако чрезмерная активация рецептора приводит к дегрануляции, активации фагоцитоза, стимуляции респираторного взрыва и повышению секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , M-CSF) и хемокинов (IL-8, MCP-1, MCP-3, MIP-1 α), а также снижению секреции противовоспалительных цитокинов (IL-10). Амплифицирующее действие TREM-1

приводит к сверхактивной провоспалительной реакции СВО и иммунологическому дисбалансу с продолжительным и чрезмерным воспалением. Нарушается микроциркуляция, повышается проницаемость микрососудов, развивается выраженная вазодилатация и активация системы свертывания крови, что в дальнейшем приводит к эндотелиальной и эпителиальной дисфункции, усилению прокоагуляции, что в конечном итоге выражается полиорганной недостаточностью.

Результаты выполненного диссертационного исследования позволяют охарактеризовать рецептор TREM-1 как значимого участника развития прогрессирующей ПОН в раннем послеоперационном периоде КШ. А также помогают приблизиться к пониманию роли TREM-1 в патогенезе ПОН, открывая перспективы для дальнейших исследований. Полученные данные могут использоваться в разработке или дополнении диагностических алгоритмов прогнозирования и профилактики ПОН.

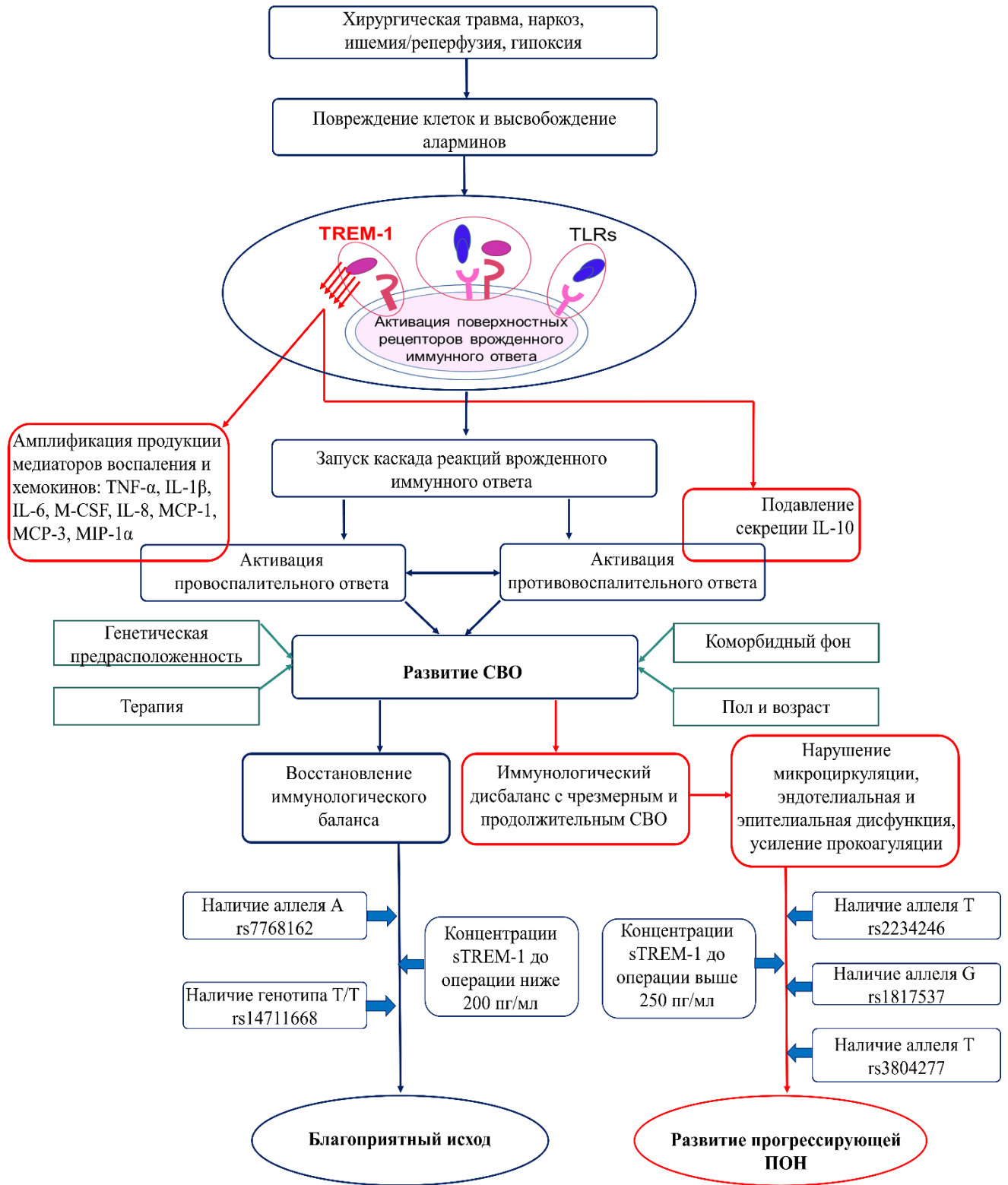


Рисунок 17 – Концептуальная схема патогенеза ПОН с акцентом на молекулярно-генетические факторы

ВЫВОДЫ

1. Носительство аллелей T rs3804277, G rs1817537 и T rs2234246 гена *TREM-1* ассоциировано с развитием прогрессирующей ПОН после перенесенной операции коронарного шунтирования.
2. Послеоперационная ПОН, характеризующаяся прогрессирующим течением и исходным уровнем шкалы SOFA более 4 баллов, коррелирует с концентрацией sTREM-1 250 пг/мл и выше в дооперационном периоде.
3. Уровень и динамика концентрации sTREM-1 зависят от носительства редких аллельных вариантов в трех полиморфных локусах *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277) и ассоциированы с риском развития прогрессирующей ПОН.
4. Полиморфизм гена *TREM-1* и динамика концентраций sTREM-1 обладают предикторным потенциалом и могут быть использованы для расчета вероятности риска развития ранней прогрессирующей ПОН после операции коронарного шунтирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для прогнозирования, диагностики и мониторинга ПОН в раннем послеоперационном периоде КШ пациентам рекомендуется на этапе предоперационной подготовки проводить забор венозной крови для проведения ИФА и ПЦР-анализа по маркеру TREM-1.

Выявление редких аллелей T rs2234246, G rs1817537 и T rs3804277 *TREM-1* указывает на возможный риск развития ПОН. Высокий риск развития ПОН определяется при носительстве генотипа T/T rs2234246 *TREM-1* в совокупности с возрастным порогом 60 лет и старше и наличием у пациента в анамнезе ХОБЛ. Повышение концентрации sTREM-1 выше 250,0 пг/мл до операции является неблагоприятным признаком возможных тяжелых осложнений. Пациент относится к группе «повышенного риска» развития ПОН в раннем послеоперационном периоде и требует повышенного контроля традиционных клинико-лабораторных показателей в первые часы после операции. При уровне sTREM-1 выше 550,0 пг/мл через 18-20 часов после операции пациент относится к группе «высокого риска» развития ПОН и требует использования дополнительных методов органопротекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AIC (Akaike information criterion) – критерий для выбора наиболее вероятной модели наследования

APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) – шкала оценки тяжести состояния пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии

DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) – эндогенные молекулярные паттерны, связанные с повреждением

EuroSCORE (European System for cardiac. operative risk evaluation) – шкала для расчета риска летального исхода при операциях на сердце

HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) – закон Харди-Вайнберга в популяционной генетике

MAF (Minor allele frequency) – частота минорного аллеля

POSSUM (Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity) – шкала расчета вероятности летального исхода и послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство

PRRs (Pathogen recognizing receptors) – паттерн-распознающие рецепторы

SNV (Single-nucleotide variant) – однонуклеотидный вариант

SOFA (Sequential organ failure assessment; ранее Sepsis-Related organ failure assessment) – шкала оценки органной недостаточности

sTREM-1 (Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1) – растворимая форма триггерного рецептора экспрессируемого на миелоидных клетках-1 типа

SYNTAX Score (Synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) – шкала оценки тяжести коронарного стеноза

TLR (Toll-like receptor) – Toll-подобные рецепторы

TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1) – триггерный рецептор экспрессируемый на миелоидных клетках-1 типа

АГ – артериальная гипертензия

БЦА – брахицефальные артерии

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК (ON-PUMP) – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФА (ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay) – иммуноферментный анализ

КШ – коронарное шунтирование

НИИ КПССЗ – Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – оптическая плотность

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОН – полиорганная недостаточность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СВО – системный воспалительный ответ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимова, Х. П. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения / Алимова Х. П., Алибекова М. Б // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 75-80.
2. Анализ системного воспалительного ответа при использовании различных методик искусственного кровообращения / А. В. Гончарук, Д. В. Федерякин, А. В. Анохин и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2017. – Т. 5, № 1 (15). – С. 78-83.
3. Восстановление критических пациентов-системный подход (мини-обзор) / Е. В. Григорьев, А. А. Михайлова, Д. Л. Шукевич и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 116-124.
4. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике / В. В. Мороз, Т. В. Смелая, А. М. Голубев, Л. Е. Сальникова // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – № 4. – С. 5-12.
5. Генетические исследования для медицины экстремальных ситуаций (обзор литературы) / Н. Ю. Пономарёва, В. Г. Митьковский, Е. Н. Ямпольская, А. В. Кочетков // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. № 4. – С. 63-74.
6. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор) / А. В. Понасенко, М. Ю. Синицкий, М. В. Хуторная, О. Л. Барбараш // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 48-59.
7. Динамика поверхностной экспрессии триггерного рецептора, экспрессируемого миелоидными клетками-1 (TREM-1) на различных субпопуляциях моноцитов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда / В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, М. Н. Чернова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 85, № 3-2. – С. 116-120.
8. Значение генов врожденного иммунитета в развитии критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования / М. В.

- Хуторная, А. В. Понасенко, А. С. Радивилко и др. // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 15-27.
9. Механизмы участия провоспалительных и апоптотических факторов в инициации повреждения легких при экстремальных состояниях / А. В. Кубышкин, Л. В. Анисимова, Е. Ю. Бессалова и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 4-10.
 10. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы) / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников и др. // Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48-57.
 11. Николаев, А. Ю. Факторы риска и подходы к профилактике синдрома полиорганной недостаточности (обзор литературы) / А. Ю. Николаев, Н. Н. Филатова // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 82-87.
 12. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 49-62.
 13. Особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 TREM-1 у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца / А. В. Цепкина, М. В. Хуторная, А. В. Шабалдин, А. В. Понасенко // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 5-12.
 14. Особенности сочетаний полиморфных локусов гена триггерного рецептора, экспрессируемого миелоидными клетками (TREM-1), со спорадическими врожденными пороками сердца без хромосомных заболеваний / А. В. Шабалдин, А. В. Цепкина, С. А. Шмулевич и др. // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 507-518.
 15. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор) / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 37-49.

16. Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена TREM1 в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 147–155.
17. Петрова, О. Е. Полиорганная недостаточность в практике педиатрической реаниматологии: обновленные патофизиология и прогноз / Е. О. Петрова, Е. В. Григорьев // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 82-87.
18. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности / А. С. Радивилко, Е. В. Григорьев, Д. Л., Шукевич, Г. П. Плотников // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 15-21.
19. Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина и др. // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 48-60.
20. Растворимая форма триггерного рецептора, экспрессированного на миелоидных клетках (sTREM-1), - потенциальный маркер тяжести системного воспалительного ответа / В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 6. – С. 91-95.
21. Роль растворимой формы триггерного рецептора (sTREM-1) в патогенезе полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств / М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая, М. Ю. Сеницкий и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 1. – С. 26-32.
22. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета / В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев, А. В. Понасенко // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 70-74.

23. Рыбка, М. М. Аспекты патогенеза синдрома полиорганной недостаточности у кардиохирургических пациентов / М. М. Рыбка // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – Т. 13. – №. 2. – С. 65-74.
24. Связь полиморфизма гена TOLL-подобного рецептора 2 с риском развития митральных пороков сердца / А. В. Понасенко, М. В. Хуторная, А. Г. Кутихин и др. // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 24-32.
25. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом / А. В. Понасенко, А. Г. Кутихин, М. В. Хуторная и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 331-338.
26. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с риском развития ишемической болезни сердца в русской популяции / А. В. Понасенко, А. С. Головкин, М. В. Хуторная и др. // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 34-39.
27. Серебрякова, Е. Н. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы / Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников, Г. А. Глазырина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 60-66.
28. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения / М. А. Бабаев, А. А. Еременко, Н. М. Минболатова, С. Л. Дземешкевич // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 119-123.
29. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / под ред. Академика РАМН Л. С. Барбараша, Е. В. Григорьева. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2013. – 149 с.
30. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / Л. А. Кричевский, В. Ю. Рыбаков, А. А. Дворянкин, Д. Н. Проценко // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2021. – № 3. – С. 94-102.
31. Старикова, А. И. Патогенез синдрома полиорганной недостаточности: механизм формирования синдрома гиперметаболизма при распространенном перитоните / А. И. Старикова // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2018. – Т. 29, № 1-2. – С. 12-15.

32. Тарасова, М. В. Экспрессия рецепторов нейтрофилов TREM-1 при atopическом дерматите / М. В. Тарасова, С. Г. Морозов // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. – 2019. – С. 177-181.
33. Фролова, Э. Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э. Б. Фролова, М. Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 87-93.
34. Хуторная, М. В. Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа / М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. С. Головкин // Медицина в Кузбассе. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 14-18.
35. Юдин, Г. В. Комплексный подход к профилактике органной дисфункции у кардиохирургических больных / Г. В. Юдин // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т. 23, № 1. – С. 44-51.
36. A TREM-1 Polymorphism A/T within the Exon 2 Is Associated with Pneumonia in Burn-Injured Patients / F. A. Rivera-Chávez, R. M. Huebinger, A. Burris et al. // International Scholarly Research Notices. – 2013. – Vol. 2013. – P. 431739.
37. A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology / J. M. Replogle, G. Chan, C. C. White et al. // Annals of neurology. – 2015. – Vol. 77, № 3. – P. 469-477.
38. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system / W. A. Knaus, J. E. Zimmerman, D. P. Wagner et al. // Critical care medicine. – 1981. – Vol. 9, № 8. – P. 591-597.
39. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease: Inhibitory effect of sTREM-1 on TNF- α - and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells / D. Dai, W. Xiong, Q. Fan et al. // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 37. – P. e4693.
40. Association of myeloid cells of triggering receptor-1 with left ventricular systolic dysfunction in BALB/c mice with sepsis / G. Zhou, L. Ye, L. Zhang et al. // Mediators of inflammation. – 2014. – P. 391492.

41. Blocking triggering receptor expressed on myeloid cells-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation / T. Liu, Y. Zhou, P. Li et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 39473.
42. Bone, R.C. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone // *Critical Care Medicine*. – 1992. – Vol. 20. – P. 864-874.
43. Bouchon, A. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes / A. Bouchon, J. Dietrich, M. Colonna // *The Journal of Immunology*. – 2000. – Vol. 164, № 10. – P. 4991-4995.
44. Brooks, M. J. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients / M. J. Brooks, R. Sutton, S. Sarin // *Journal of British Surgery*. – 2005. – Vol. 92, № 10. – P. 1288-1292.
45. Chalikias, G., Triggering receptor expressing on myeloid cells (TREM)-1 and acute myocardial infarction: An association vs. causality conundrum / G. Chalikias, D. N. Tziakas // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 344. – P. 222-223.
46. Colonna, M. The biology of TREM receptors / M. Colonna // *Nature Reviews Immunology*. – 2023. – P. 1-15.
47. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease / J. J. Park, J. H. Cheon, B. Y. Kim et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2009. – Vol. 54, № 7. – P. 1525-1531.
48. Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils / J. F. Doppeide, C. Doppler, M. Scheer et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 229, № 2. – P. 396-403.

49. Crystal structure of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.47 Å / M. S. Kelker, T. R. Foss, W. Peti et al. // *Journal of molecular biology*. – 2004. – Vol. 342, № 4. – P. 1237-1248.
50. Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1 / S. Radaev, M. Kattah, B. Rostro et al. // *Structure*. – 2003. – Vol. 11. – № 12. – P. 1527-1535.
51. Cutting edge: identification of neutrophil PGLYRP1 as a ligand for TREM-1 / C. B. Read, J. L. Kuijper, S. AHjorth et al. // *The Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 194, № 4. – P. 1417-1421.
52. Data on the expression and role of TREM-1 in the development of in-stent restenosis / F. Wang, C. Li, F. Ding et al. // *Data in brief*. – 2018. – Vol. 16. – P. 604-607.
53. Dendritic cells expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 correlate with plaque stability in symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis / V. Rai, V. H. Rao, Z. Shao, D. K. Agrawal // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0154802.
54. Diagnostic effectiveness of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, severe sepsis and septic shock / M. Jedynek, A. Siemiatkowski, R. Milewski et al. // *Archives of Medical Science*. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 713-721.
55. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases: a preliminary observational study / P. Ramirez, P. Kot, V. Marti et al. // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 1-8.
56. Diagnostic value of sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid in ICU patients with bacterial lung infections: a bivariate meta-analysis / J. X. Shi, J. S. Li, R. Hu et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e65436.
57. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in lower respiratory tract infections: A meta-analysis / W. Ye, Y. Hu, R. Zhang, K. Ying // *Respirology*. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 501-507.

58. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study / L. X. Su, L. Feng, J. Zhang et al. // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15. – P. 1-10.
59. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS / R. Oku, S. Oda, T. A. Nakada et al. // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 112-117.
60. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis / L. Su, C. Liu, C. Li et al. // *Inflammation*. – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 1833-1843.
61. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study / J. Zhang, D. She, D. Feng et al. // *BMC infectious diseases*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 1-7.
62. Early prediction of MODS interventions in the intensive care unit using machine learning / C. Liu, Z. Yao, P. Liu et al. // *Journal of Big Data*. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 1-18.
63. Eiseman, B. Multiple organ failure / B. Eiseman, R. Beart, L. Norton // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1977. – Vol. 144, № 3. – P. 323-326.
64. Elevated levels of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with IBD do not correlate with intestinal TREM-1 mRNA expression and endoscopic disease activity / L. Saurer, S. Rihs, M. Birrer et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2012. – Vol. 6, № 9. – P. 913-923.
65. Elevated plasma level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is associated with inflammation activity and is a potential biomarker of thrombosis in primary antiphospholipid syndrome / Y. Edel, V. Kliminski, E. Pokroy-Shapira et al. // *Arthritis research & therapy*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 1-10.
66. Elevated plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 level in patients with acute coronary syndrome (ACS): a biomarker of disease severity and outcome / S. Shiber, V. Kliminski, K. Orvin et al. // *Mediators of Inflammation*. – 2021. – P. 8872686.

67. Endogenous signals released from necrotic cells augment inflammatory responses to bacterial endotoxin / R. E. Mezayen, M. E. Gazzar, M. C. Seeds et al. // *Immunology letters*. – 2007. – Vol. 111, № 1. – P. 36-44.
68. Essa, E. S. sTREM-1 in patients with chronic kidney disease on hemodialysis / E. S. Essa, K. M. A. Elzorkany // *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 123, № 11. – P. 969-974.
69. Evaluation and validation of the detection of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 by enzyme-linked immunosorbent assay / A. Hasibeder, P. Stein, R. Brandwijk et al. // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 15381.
70. Evaluation of circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) to predict risk profile, response to antimicrobial therapy, and development of complications in patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia: a pilot study / L. Kwofie, B. L. Rapoport, H. Fickl et al. // *Annals of hematology*. – 2012. – Vol. 91, № 4. – P. 605-611.
71. Evaluation of sTREM1 and suPAR biomarkers as diagnostic and prognostic predictors in sepsis patients / A. Nasr El-Din, A. R. Abdel-Gawad, W. Abdelgalil, N. F. Fahmy // *Infection and Drug Resistance*. – 2021. – P. 3495-3507.
72. Expression of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in childhood CF and non-CF bronchiectasis / R. Masekela, R. Anderson, K. de Boeck et al. // *Pediatric pulmonology*. – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 333-339.
73. Fifty years of coronary artery bypass grafting / L. Melly, G. Torregrossa, T. Lee et al. // *Journal of thoracic disease*. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1960-1967.
74. Ford, J. W. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease / J. W. Ford, D. W. McVicar // *Current opinion in immunology*. – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 38-46.
75. Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis / J. Joffre, S. Potteaux, L. Zeboudj et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, № 25. – P. 2776-2793.

76. Genetic transmission of serum IgE levels / M. N. Blumenthal, K. Namboodiri, N. Mendell et al. // *American Journal of Medical Genetics*. – 1981. – Vol. 10, № 3. – P. 219-228.
77. Gibot, S. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection / S. Gibot, A. Cravoisy // *Clinical medicine & research*. – 2004. – T. 2. – № 3. – P. 181-187.
78. Gingras, M. C. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development / M. C. Gingras, H. Lapillonne, J. F. Margolin // *Molecular immunology*. – 2002. – Vol. 38. – № 11. – P. 817-824.
79. Gourd, N. M. Multiple organ dysfunction syndrome / N. M. Gourd, N. Nikitas // *Journal of intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 1564-1575.
80. Hatakeyama, N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection / N. Hatakeyama, N. Matsuda // *Current pharmaceutical design*. – 2014. – Vol. 20, № 36. – P. 5766-5778.
81. <http://snpinfoniahs.nih.gov/snpinfoniahsfunc.htm>
82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>
83. <https://snp-nexus.org>
84. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TREM1>
85. Idelalisib impairs TREM-1 mediated neutrophil inflammatory responses / A. Alflen, N. Stadler, P. Aranda Lopez et al. // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5558.
86. Identification of a novel splice variant isoform of TREM-1 in human neutrophil granules / S. Baruah, K. Keck, M. Vrenios et al. // *The Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 195. – № 12. – P. 5725-5731.
87. Identification of genes and pathways associated with multiple organ dysfunction syndrome by microarray analysis / C. Gu, W. Qiao, L. Wang et al. // *Molecular Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 31-40.
88. Inactivation of DAP12 in PMN inhibits TREM1-mediated activation in rheumatoid arthritis / X. Chen, E. A. Eksioglu, J. D. Carter et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0115116.

89. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients / M. M. Churpek, F. J. Zadravec, C. Winslow et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 192, № 8. – P. 958-964.
90. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection / M. Adib-Conquy, M. Monchi, C. Goulenok et al. // *Shock*. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 406-410.
91. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells / F. Wang, C. Li, F. H. Ding et al. // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 267. – P. 10-18.
92. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19 / A. H. de Nooijer, I. Grondman, S. Lambden et al. // *Bioscience Reports*. – 2021. – Vol. 41, № 7. – P. BSR20210940.
93. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) in airway epithelial cells by 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 / I. Rigo, L. McMahon, P. Dhawan et al. // *Innate immunity*. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 250-257.
94. Inflammatory mediators across the spectrum of ankle-brachial index / D. O. Gur, O. Gur, S. Guzel et al. // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 351-361.
95. Klesney-Tait, J. The TREM receptor family and signal integration / J. Klesney-Tait, I. R. Turnbull, M. Colona // *Nature immunology*. – 2006. – Vol. 7, № 12. – P. 1266-1273.
96. Lack of an Association between the Functional Polymorphism TREM-1 rs2234237 and the Clinical Course of Sepsis among Critically Ill Caucasian Patients-A Monocentric Prospective Genetic Association Study / J. Runzheimer, C. Mewes, B. Büttner et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 301.

97. Lack of association between TREM-1 gene polymorphisms and severe sepsis in a Chinese Han population / Q. Chen, H. Zhou, Wu S. et al. // *Human immunology*. – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 220-226.
98. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery / E. M. Helander, M. P. Webb, B. Menard et al. // *Current pain and headache reports*. – 2019. – Vol. 23. – P. 1-8.
99. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes / V. Gómez-Piña, A. Soares-Schanoski, A Rodríguez-Rojas et al. // *J Immunol*. – 2007. - Vol. 179. - № 6. – P. 4065-4073.
100. Molloy, E. J. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) family and the application of its antagonists / E. J. Molloy // *Recent patents on anti-infective drug discovery*. – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 51-56.
101. Monosodium urate crystal-induced triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is associated with acute gouty inflammation / J. Lee, S. Y. Lee, J Lee et al. // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 156-161.
102. Multiple organ dysfunction after trauma / E. Cole, S. Gillespie, P. Vulliamy et al. // *Journal of British Surgery*. – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 402-412.
103. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass / E. Squicciarro, A. Stasi, R. Lorusso, D. Paparella // *Artificial Organs*. – 2022. – Vol. 46, № 4. – P. 568-577.
104. Nguyen, A. H. Chronic inflammation and cancer: Emerging roles of triggering receptors expressed on myeloid cells / A. H. Nguyen, I. G. Berim, D. K. Agrawal // *Expert review of clinical immunology*. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 849-857.
105. Novel ligands and modulators of triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family: 2015-2020 updates / H. Singh, V. Rai, S. K. Nooti, D. K. Agrawal // *Expert opinion on therapeutic patents*. – 2021. – Vol. 31, № 6. – P. 549-561.
106. Novel serum biomarkers in carotid artery stenosis: useful to identify the vulnerable plaque? // L. Hermus, J. H. Schuitemaker, R. A. Tio et al. // *Clinical biochemistry*. – 2011. – Vol. 44, № 16. – P. 1292-1298.

107. Pelham, C. J. Triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family modulators: a patent review / C. J. Pelham, A. N. Pandya, D. K. Agrawal // Expert opinion on therapeutic patents. – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1383-1395.
108. Performance of sequential organ failure assessment and simplified acute physiology score II for post-cardiac surgery patients in intensive care unit / F. Xu, W. Li, C. Zhang, R. Cao // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 774935.
109. Pharmacological inhibition of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 limits reperfusion injury in a porcine model of myocardial infarction / J. Lemarié, A. Boufenzer, B. Popovic et al. // ESC Heart Failure. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 90-99.
110. Preterm birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants / D. R. Velez, S. J. Fortunato, P. Thorsen et al. // PloS One. – 2008. – Vol. 3, № 9. – P. e3283.
111. Prospective international validation of the predisposition, infection, response and organ dysfunction (PIRO) clinical staging system among intensive care and general ward patients / T. Cardoso, P. P. Rodrigues, C. Nunes et al. // Annals of Intensive Care. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-7.
112. Real time quantitative PCR / C. A. Heid, J. Stevens, K. J. Livak, P. M. Williams // Genome Research. – 1996. – Vol. 6, № 10. – P. 986-994.
113. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia / L. C. Chen, J. D. Laskin, M. K. Gordon, D. L. Laskin // Experimental and molecular pathology. – 2008. – Vol. 84, № 2. – P. 145-155.
114. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and inflammatory bowel diseases in the Korean population / E. S. Jung, S. W. Kim, C. M. Moon et al. // Life sciences – 2011. – Vol. 89, № 9-10. – P. 289-294.
115. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and septic shock in a Chinese Han population / L. S. Peng, J. Li, G.

- S. Zhou et al. // *World Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 123.
116. Rivera-Chavez, F. A. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit / F. A. Rivera-Chavez, J. P. Minei // *Surgical Infections*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 435-439.
117. Role of TREM-1 in cardiovascular diseases / M. Vandestienne, J. Joffre, J. Lemarié, H. Ait-Oufella // *Medecine Sciences: M/S*. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 32-37.
118. Role of TREM-1 in endothelial dysfunction during experimental sepsis / A. Boufenzar, N. Sennoun, Y. Bouazza et al. // *Critical Care*. – 2012. – Vol. 16. – P. 1-58.
119. Role of TREM-1 in response to *Aspergillus fumigatus* infection in corneal epithelial cells / L. Hu, Z. Du, G. Zhao et al. // *International Immunopharmacology*. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 288-293.
120. Saadipour, K. TREM1: a potential therapeutic target for Alzheimer's disease / K. Saadipour // *Neurotoxicity research*. – 2017. – Vol. 32. – P. 14-16.
121. Schaefer, L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns / L. Schaefer // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, № 51. – P. 35237-35245.
122. Scott, M. C. Defining and diagnosing sepsis / M. C. Scott // *Emergency Medicine Clinics*. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 1-9.
123. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia / R. M. Determann, J. L. Millo, S. Gibot et al. // *Intensive care medicine*. – 2005. – Vol. 31. – P. 1495-1500.
124. Serum sTREM-1 level is quite higher in Crimean Congo hemorrhagic fever, a viral infection / F. A. Altay, N. Elaldi, G. Ç. Şentürk et al. // *Journal of Medical Virology*. – 2016. – Vol. 88, № 9. – P. 1473-1478.
125. Sharif, O. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection / O. Sharif, S. Knapp // *Immunobiology*. – 2008. – Vol. 213. – № 9-10. – P. 701-713.

126. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis / P. E. Charles, R. Noel, F. Massin et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – P. 1-12.
127. Silencing triggering receptors expressed on myeloid cells-1 impaired the inflammatory response to oxidized low-density lipoprotein in macrophages / H. Li, F. Hong, S. Pan et al. // *Inflammation*. – 2016. – Vol. 39. – P. 199-208.
128. Smith, K. Puls-elektrofo-rez and methods of work with the big molecules of DNA / K. Smith, C. Klike, C. Cantor // *The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English*. M, World. – 1990. – P. 58-94.
129. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study / T. Brenner, F. Uhle, T. Fleming et al. // *Biomarkers*. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 63-69.
130. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report / G. Horonenko, J. C. Hoyt, R. Robbins et al. // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 58-63.
131. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: A biomarker for bacterial meningitis / R. M. Determann, M. Weisfelt, J. de Gans et al. // *Intensive care medicine*. – 2006. – Vol. 32. – P. 1243-1247.
132. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia / S. Gibot, A. Cravoisy, B. Levy et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 5. – P. 451-458.
133. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia / S. J. Palazzo, T. A. Simpson, J. M. Simmons et al. // *Respiratory care*. – 2012. – Vol. 57, № 12. – P. 2052-2058.
134. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections / J. Phua, E. S Koay, D. Zhang et al. // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 695-702.
135. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a biomarker of anti-CCP-positive, early rheumatoid arthritis / Y. Molad, S. Ofer-Shiber, E. Pokroy-Shapira et

- al. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 557-564.
136. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment / A. Alam, Z. Hana, Z. Jin et al. // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 37. – P. 547-556.
137. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation / P. R. Lawler, D. L. Bhatt, L. C. Godoy et al. // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 113-131.
138. Tessarz A. S. The TREM-1/DAP12 pathway / A. S. Tessarz, A. Cerwenka // *Immunology letters*. – 2008. – Vol. 116, – № 2. – P. 111-116.
139. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases / S. Gao, Y. Yi, G. Xia et al. // *Autoimmunity Reviews*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 25-35.
140. The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44 / R. J. Allcock, A. D. Barrow, S. Forbes et al. // *European journal of immunology*. – 2003. – Vol. 33. – № 2. – P. 567-577.
141. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications / V. Corral-Velez, J.C. Lopez-Delgado, N. L. Betancur-Zambrano et al. // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 367-370.
142. The relationship between vitamin D receptor gene and TREM-1 gene polymorphisms and the susceptibility and prognosis of neonatal sepsis / L. Xiao, S. Que, L. Mu, R. Zheng // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – Vol. 36, № 5. – P. e24405.
143. The role of danger signals in the pathogenesis and perpetuation of critical illness / K. C. Ma, E. J. Schenck, M. A. Pabon, A. M. Choi // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 197, № 3. – P. 300-309.
144. The role of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in non-bacterial infections / A. de Oliveira Matos, P. H. dos Santos Dantas, M. Figueira

- Marques Silva-Sales, H. Sales-Campos // *Critical reviews in microbiology*. – 2020. – Vol. 46, № 3. – P. 237-252.
145. The role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in central nervous system diseases / C. Zhang, X. Kan, B. Zhang et al. // *Molecular Brain*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 84.
146. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L Vincent, R. Moreno, J. Takala et al. // *Intensive Care Med*. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707-710.
147. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M. A. Morel, A. P. Kappetein et al. // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 219-227.
148. The triggering receptor expressed on myeloid cells-1: a new player during acute myocardial infarction / L. Jérémie, B. Amir, D. Marc, G. Sébastien // *Pharmacological research*. – 2015. – Vol. 100. – P. 261-265.
149. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis / S. Gibot, A. Cravoisy, M. N. Kolopp-Sarda et al. // *Critical care medicine*. – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 792-796.
150. Transcriptional regulation of mouse TREM-1 gene in RAW264. 7 macrophage-like cells / H. Hosoda, H. Tamura, S. Kida et al. // *Life sciences*. – 2011. – Vol. 89, № 3-4. – P. 115-122.
151. TREM-1 amplifies corneal inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection by modulating Toll-like receptor signaling and Th1/Th2-type immune responses / M. Wu, A. Peng, M. Sun et al. // *Infection and immunity*. – 2011. – Vol. 79, № 7. – P. 2709-2716.
152. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock / A. Bouchon, F. Facchetti, M. A. Weigand et al. // *Nature*. – 2001. – Vol. 410, № 6832. – P. 1103-1107.

153. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives / A. Tammaro, M. Derive, S. Gibot et al. // *Pharmacology & therapeutics*. – 2017. – Vol. 177. – P. 81-95.
154. TREM-1 expression in macrophages is regulated at transcriptional level by NF- κ B and PU. 1 / H. Zeng, M. Ornatowska, M. S. Joo et al. // *European journal of immunology*. – 2007. – Vol. 37, № 8. – P. 2300-2308.
155. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines / J. Kuai, B. Gregory, A. Hill et al. // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48. – № 11. – P. 1352-1358.
156. TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction / A. Boufenzer, J. Lemari'e, T. Simon et al. // *Circulation research*. – 2015. – Vol. 116, № 11. – P. 1772-1782.
157. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils / K. Carrasco, A. Boufenzer, L. Jolly et al. // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 460-472.
158. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin / A. A. Aldasoro Arguinano, S. Dadé, M. Stathopoulou et al. // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0182226.
159. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors / R. J. Arts, L. A. Joosten, J. van der Meer et al. // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 209-215.
160. TREM-1; is it a pivotal target for cardiovascular diseases? / K. T. Kouassi, P. Gunasekar, D. K. Agrawal, G. P. Jadhav // *Journal of cardiovascular development and disease*. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 45.
161. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients / I. Wong-Baeza, N. Gonzalez-Roldan, E. Ferat-Osorio et al. // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2006. – Vol. 145, № 3. – P. 448-455.
162. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: implication for a role of TREM-1 in *Helicobacter pylori* infection / B.

- Schmausser, S. Endrich, D. Beier et al. // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2008. – Vol. 152, № 1. – P. 88-94.
163. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) inhibition in atherosclerosis / A. Panagopoulos, S. Samant, J. J. Bakhos et al. // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 238. – P. 108182.
164. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival / M. P. Radsak, H. R. Salih, H. G. Rammensee et al. // *The Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 172, № 8. – P. 4956-4963.
165. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1: a new player in platelet aggregation / L. Jolly, J. Lemarié, K. Carrasco et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 117, № 09. – P. 1772-1781.
166. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study / L. Su, B. Han, C. Liu et al. // *BMC infectious diseases*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 1-10.
167. Wang, Y. S. TREM-1 is a positive regulator of TNF- α and IL-8 production in U937 foam cells / Y. S. Wang, X. J. Li, W. O. Zhao // *Bosnian journal of basic medical sciences*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 94-101.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А – Связь полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития ПОН
после КШ

| Модель наследования | Генотипы | без ПОН (n=650), n (%) | с ПОН (n=30), n (%) | ОШ (95% ДИ) | P | AIC |
|--------------------------|----------|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------|-------|
| rs2234246 (n=680) | | | | | | |
| Кодоминантная | C/C | 229 (35,2) | 4 (13,3) | 1,00 | 0,028 | 256 |
| | C/T | 302 (46,5) | 19 (63,3) | 3,73 (1,23-11,33) | | |
| | T/T | 119 (18,3) | 7 (23,3) | 3,42 (0,96-12,14) | | |
| Доминантная | C/C | 229 (35,2) | 4 (13,3) | 1,00 | 0,0076 | 254,1 |
| | C/T-T/T | 421 (64,8) | 26 (86,7) | 3,64 (1,24-10,73) | | |
| Рецессивная | C/C-C/T | 531 (81,7) | 23 (76,7) | 1,00 | 0,52 | 260,8 |
| | T/T | 119 (18,3) | 7 (23,3) | 1,35 (0,56-3,29) | | |
| rs4711668 (n=678) | | | | | | |
| Кодоминантная | C/C | 238 (36,7) | 18 (60) | 1,00 | 0,019 | 255,2 |
| | T/C | 258 (39,8) | 10 (33,3) | 0,57 (0,25-1,27) | | |
| | T/T | 152 (23,5) | 2 (6,7) | 0,18 (0,04-0,78) | | |
| Доминантная | C/C | 238 (36,7) | 18 (60) | 1,00 | 0,023 | 255,9 |
| | T/C-T/T | 410 (63,3) | 12 (40) | 0,42 (0,20-0,89) | | |
| Рецессивная | C/C-T/C | 496 (76,5) | 28 (93,3) | 1,00 | 0,015 | 255,1 |
| | T/T | 152 (23,5) | 2 (6,7) | 0,22 (0,05-0,97) | | |
| rs3804277 (n=680) | | | | | | |
| Кодоминантная | C/C | 238 (36,6) | 5 (16,7) | 1,00 | 0,064 | 257,7 |
| | C/T | 295 (45,4) | 18 (60) | 2,99 (1,07-8,32) | | |
| | T/T | 117 (18) | 7 (23,3) | 2,82 (0,86-9,29) | | |

| | | | | | | |
|--------------------------|---------|------------|-----------|-----------------------------------|--------------|-------|
| Доминантная | C/C | 238 (36,6) | 5 (16,7) | 1,00 | 0,019 | 255,7 |
| | C/T-T/T | 412 (63,4) | 25 (83,3) | 2,94 (1,09-7,92) | | |
| Рецессивная | C/C-C/T | 533 (82) | 23 (76,7) | 1,00 | 0,53 | 260,8 |
| | T/T | 117 (18) | 7 (23,3) | 1,34 (0,55-3,27) | | |
| rs2234237 (n=680) | | | | | | |
| Кодоминантная | T/T | 502 (77,2) | 21 (70) | 1,00 | 0,32 | 260,9 |
| | A/T | 132 (20,3) | 9 (30) | 1,58 (0,69-3,60) | | |
| | A/A | 16 (2,5) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| Доминантная | T/T | 502 (77,2) | 21 (70) | 1,00 | 0,4 | 260,5 |
| | A/T-A/A | 148 (22,8) | 9 (30) | 1,43 (0,63-3,26) | | |
| Рецессивная | T/T-A/T | 634 (97,5) | 30 (100) | 1,00 | 0,28 | 260 |
| | A/A | 16 (2,5) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| rs6910730 (n=680) | | | | | | |
| Кодоминантная | A/A | 502 (77,2) | 21 (70) | 1,00 | 0,36 | 261,2 |
| | A/G | 133 (20,5) | 9 (30) | 1,50 (0,65-3,44) | | |
| | G/G | 15 (2,3) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| Доминантная | A/A | 502 (77,2) | 21 (70) | 1,00 | 0,47 | 260,7 |
| | A/G-G/G | 148 (22,8) | 9 (30) | 1,36 (0,60-3,12) | | |
| Рецессивная | A/A-A/G | 635 (97,7) | 30 (100) | 1,00 | 0,28 | 260,1 |
| | G/G | 15 (2,3) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| rs1817537 (n=680) | | | | | | |
| Кодоминантная | C/C | 238 (36,6) | 5 (16,7) | 1,00 | 0,064 | 257,7 |
| | C/G | 295 (45,4) | 18 (60) | 2,99 (1,07-8,32) | | |
| | G/G | 117 (18) | 7 (23,3) | 2,82 (0,86-9,29) | | |
| Доминантная | C/C | 238 (36,6) | 5 (16,7) | 1,00 | 0,019 | 255,7 |
| | C/G-G/G | 412 (63,4) | 25 (83,3) | 2,94 (1,09-7,92) | | |
| Рецессивная | C/C-C/G | 533 (82) | 23 (76,7) | 1,00 | 0,53 | 260,8 |
| | G/G | 117 (18) | 7 (23,3) | 1,34 (0,55-3,27) | | |

| rs9471535 (n=677) | | | | | | |
|--------------------------|---------|------------|----------|-----------------------------------|--------------|-------|
| Кодоминантная | T/T | 498 (77) | 21 (70) | 1,00 | 0,33 | 260,8 |
| | C/T | 133 (20,6) | 9 (30) | 1,56 (0,68-3,55) | | |
| | C/C | 16 (2,5) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| Доминантная | T/T | 498 (77) | 21 (70) | 1,00 | 0,42 | 260,4 |
| | C/T-C/C | 149 (23) | 9 (30) | 1,41 (0,62-3,22) | | |
| Рецессивная | T/T-C/T | 631 (97,5) | 30 (100) | 1,00 | 0,28 | 259,9 |
| | C/C | 16 (2,5) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| rs7768162 (n=677) | | | | | | |
| Кодоминантная | G/G | 249 (38,5) | 18 (60) | 1,00 | 0,002 | 250,6 |
| | A/G | 288 (44,5) | 12 (40) | 0,66 (0,31-1,41) | | |
| | A/A | 110 (17) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |
| Доминантная | G/G | 249 (38,5) | 18 (60) | 1,00 | 0,043 | 257 |
| | A/G-A/A | 398 (61,5) | 12 (40) | 0,46 (0,21-0,98) | | |
| Рецессивная | G/G-A/G | 537 (83) | 30 (100) | 1,00 | 8e-04 | 249,8 |
| | A/A | 110 (17) | 0 | 0,00 (0,00-NA) | | |

Примечание: AIC – критерий для выбора наиболее вероятной модели наследования, NA – нет данных, n – абсолютное число, P – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ПОН – полиорганный недостаток, ОШ – отношение шансов; цвет: красный – рисковый эффект, зеленый – протективный эффект.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б – Сывороточные концентрации sTREM-1 в зависимости от носительства аллельного полиморфизма гена *TREM-1* в общей выборке пациентов, подвергшихся операции КШ (n=132)

| Генотип | sTREM-1 до операции | P | sTREM-1 в 1 сутки после операции | P |
|------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| rs2234246 | | | | |
| для всех | | P=0,0005 | | P=0,149 |
| C/C | 162,5 (137,3; 207,3) | P _{CC,CT} =0,2518 | 252,9 (192; 369,2) | P _{CC,CT} =0,2613 |
| C/T | 176,0 (133,5; 270,5) | P_{CT,TT}=0,0218 | 264,6 (200,6; 485,7) | P _{CT,TT} =0,298 |
| T/T | 269,1 (158,1; 409,3) | P_{TT,CC}=0,0057 | 327,3 (266,8; 497,9) | P _{TT,CC} =0,0682 |
| rs1817537 | | | | |
| для всех | | P=0,0005 | | P=0,2915 |
| C/C | 161,8 (136,2; 206,8) | P _{CC,CG} =0,2682 | 258,3 (192,6; 369,5) | P _{CC,CG} =0,4581 |
| C/G | 177,4 (133,5; 252,4) | P_{CG,GG}=0,0167 | 261,8 (200,6; 475) | P _{CG,GG} =0,1472 |
| G/G | 270,7 (151,9; 412,3) | P_{GG,CC}=0,0066 | 338,4 (304; 512,1) | P _{GG,CC} =0,0591 |
| rs3804277 | | | | |
| для всех | | P=0,0005 | | P=0,2915 |
| C/C | 161,8 (136,2; 206,8) | P _{CC,CT} =0,2682 | 258,3 (192,6; 369,5) | P _{CC,CT} =0,4581 |
| C/T | 177,4 (133,5; 252,4) | P_{CT,TT}=0,0167 | 261,8 (200,6; 475) | P _{CT,TT} =0,1472 |
| T/T | 270,7 (151,9; 412,3) | P_{TT,CC}=0,0066 | 338,4 (304; 512,1) | P _{TT,CC} =0,0591 |
| rs4711668 | | | | |
| для всех | | P=0,05 | | P=0,2117 |
| C/C | 207,6 (146,3; 302,6) | P _{CC,TC} =0,0962 | 319,5 (210,2; 508) | P _{CC,TC} =0,3388 |
| T/C | 174,8 (132,3; 228,9) | P _{TC,TT} =0,3037 | 253,7 (200,5; 418,6) | P _{TC,TT} =0,5745 |
| T/T | 158 (135,6; 198,5) | P _{TT,CC} =0,052 | 246,2 (194,5; 360) | P _{TT,CC} =0,202 |

| | | | | |
|------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| rs7768162 | | | | |
| для всех | | P=0,0554 | | P=0,1916 |
| A/A | 160,3 (135,2; 199,6) | $P_{AA,AG}=0,6327$ | 267,1 (205,2; 360) | $P_{AA,AG}=0,8494$ |
| A/G | 169,9 (132,1; 232,2) | $P_{AG,GG}=0,0515$ | 242,5 (196,3; 402,6) | $P_{AG,GG}=0,1481$ |
| G/G | 200,8 (148,1; 300,1) | $P_{GG,AA}=0,0635$ | 320,9 (212,7; 488,6) | $P_{GG,AA}=0,2751$ |
| rs6910730 | | | | |
| для всех | | P=0,595 | | P=0,7599 |
| A/A | 182,2 (137,3; 269,2) | $P_{AA,AG}=0,5305$ | 281,2 (203,4; 403,2) | $P_{AA,AG}=0,3201$ |
| A/G | 173,9 (141; 269,4) | $P_{AG,GG}=0,7092$ | 251,6 (189,5; 482,6) | $P_{AG,GG}=0,5363$ |
| G/G | 199,6 (101,7; 297,4) | $P_{GG,AA}=0,7098$ | 268 (135; 401) | $P_{GG,AA}=0,5556$ |
| rs2234237 | | | | |
| для всех | | P=0,7901 | | P=0,8308 |
| A/A | 199,6 (101,7; 297,4) | $P_{AA,AT}=0,6815$ | 268 (135; 401) | $P_{AA,AT}=0,5468$ |
| A/T | 177,4 (144,6; 276,8) | $P_{AT,TT}=0,8121$ | 264,6 (193,7; 485,7) | $P_{AT,TT}=0,589$ |
| T/T | 176,7 (137,1; 265,2) | $P_{TT,AA}=0,7177$ | 280,4 (202,7; 411,8) | $P_{TT,AA}=0,552$ |
| rs9471535 | | | | |
| для всех | | P=0,7901 | | P=0,8308 |
| C/C | 199,6 (101,7; 297,4) | $P_{CC,CT}=0,6815$ | 268 (135; 401) | $P_{CC,CT}=0,5468$ |
| C/T | 177,4 (144,6; 276,8) | $P_{CT,TT}=0,8121$ | 264,6 (193,7; 485,7) | $P_{CT,TT}=0,589$ |
| T/T | 176,7 (137,1; 265,2) | $P_{TT,CC}=0,7177$ | 280,4 (202,7; 411,8) | $P_{TT,CC}=0,552$ |

Примечание: Концентрация sTREM-1 в сыворотке (пг/мл) представлена в виде Me (25Q; 75Q), P – уровень значимости.