

Колесникова Елена Викторовна,
БУЗ ВО «ВГКБ №20», Воронеж

Мячина Ольга Владимировна,
д.м.н., доцент,
ФГБОУ «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»,
Воронеж

АНАЛИЗ ШАПЕРОНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Аннотация: Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом многих сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к необратимым структурным и функциональным нарушениям. Ранее выявление ХСН позволит начать своевременное лечение и минимизировать риск возможных осложнений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, шапероноподобная активность, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Молекулярные шапероны – это уникальная структура, способствующая правильной организации белков (фолдингу) при первичном синтезе и восстанавливающая поврежденную конформацию пептида в результате действия повреждающих факторов [1]. Изначально, такое свойство шаперонов было открыто при воздействии высоких температур, поэтому другое их название – белки теплового шока (heat shock proteins, HSP) или стресс-белки. Повышение активности шаперонов – это физиологическая реакция организма, обеспечивающая защиту от стрессового агента [2], а нарушение шаперонной активности приводит к сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям [3].

В зависимости от молекулярной массы, измеряемой в килодальтонах (кДа), выделяют HSP с высокой массой (более 100 кДа), HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 40 и малые HSP (менее 34 кДа) [1]. Применительно к сердечно-сосудистой системе наиболее изучены и имеют большую доказательную базу в отношении развития атеросклеротических поражений HSP 70, HSP 60 [4].

Ряд белков в организме, например фактор ингибирования миграции макрофагов или α -кристаллин, обладают шапероноподобной активностью, то есть могут выполнять функции восстановления поврежденных клеточных элементов [5].

Учитывая текущие доказательства диагностического потенциала маркеров системного повреждения, дальнейшее их изучение, в особенности в контексте клинических различий, является оправданным научным направлением.

Материалы и методы. Были обследованы 67 пациентов с установленным диагнозом «ХСН», находящихся под диспансерным наблюдением врача-кардиолога амбулаторно-поликлинического звена. Выполнены: клинический и биохимический анализы крови с определением уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тест с 6-минутной ходьбой, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Анализ шапероноподобной активности в плазме крови проводили с помощью дитиотреитол (ДТТ)-индуцированной агрегации инсулина. Для этого к 1,5 мл фосфатного буферного раствора (pH=6,84) добавляли 150 мкл инсулина (Актрапид, Novo Nordic), 3 мкл плазмы крови, инкубировали 5 минут при температуре 420С. Затем в пробу добавляли 120 мкл дитиотреитола. Восстановление дисульфидных связей в инсулине дитиотреитолом приводило



к высвобождению β -цепей, проявляющих склонность к агрегации. Регистрацию агрегации проводили при длине волны 430 нм на спектроколориметре Spekol 210 при температуре 420С.

Результаты. Все пациенты были разделены на следующие группы: по уровню фракции выброса (ФВ), по стадии ХСН, по функциональному классу (ФК). В исследуемых группах проведен корреляционный анализ шапероноподобной активности с средним уровнем NT-proBNP (таблица 1).

Таблица 1

Корреляционный анализ шапероноподобной активности
(коэффициент парной корреляции, r)

Критерий		NT-proBNP
ФВ	$\geq 50\%$	не знач.
	40-49%	-0,46
	$< 40\%$	не знач.
ФК	I	0,32
	II	-0,59
	III	не знач.
Стадия	I	0,58
	IIА	-0,44
	IIБ	не знач.

По данным, представленным в таблице 1, была обнаружена зависимость между шапероноподобной активностью и уровнем NT-proBNP в исследуемых группах. При этом умеренная обратная связь между показателями была выявлена у пациентов с промежуточной фракцией выброса (40-49%) и IIА стадией ХСН, а значимая обратная – у больных с II функциональным классом. Значение коэффициента корреляции (r) в группе ФК I и стадии ХСН I указывало на наличие прямой связи между шапероноподобной активностью и натрийуретическим пептидом, при этом сила связи достигала умеренного и значимого уровня соответственно.

Обсуждение. Корреляционный анализ с уровнем NT-proBNP демонстрирует прямую связь между показателями в группе пациентов с более благоприятным функциональным статусом (ФК I и стадия ХСН I). В данном случае имеет место закономерное течение адаптивных реакций организма на стрессовый агент, которым, несомненно, является сердечная недостаточность, а именно наблюдается увеличение шапероноподобной активности. Возникновение структурных нарушений миокарда параллельно приводит к росту концентрации натрийуретического пептида в крови пациента. Дальнейшие нарушения сердечно-сосудистой функции (снижение ФВ, ухудшение функционального класса, прогрессирование стадии ХСН) вызывают дезадаптивные перестройки системы регуляции, что мы и наблюдаем в случае с пациентами с ФВ 40-49%, ФК II и /или ХСН IIА, у которых активность шапероноподобных белков снижена, а процессы ремоделирования, оцениваемые по уровню NT-proBNP, усугубляются.

Заключение. Изучение шапероноподобной активности у пациентов с ХСН позволило сделать вывод о наличии некоторых, достаточно значимых закономерностей. Структурные и функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы сопровождаются патологией на клеточном, биохимическом уровнях. Для объективной оценки патогенетических механизмов развития заболевания необходимо использовать разные показатели, так называемый мультимаркерный подход, что может способствовать повышению диагностической и прогностической точности исследования у пациентов с ХСН.



Список литературы:

1. Hagymasi, A. T. Heat-Shock Proteins / A. T. Hagymasi, J. P. Dempsey, P. K. Srivastava // Curr Protoc. – 2022. – Vol. 2, № 11. – P. 592.
2. Choudhary, D. Studying heat shock proteins through single-molecule mechanical manipulation / D. Choudhary, L. Mediani, S. Carra // Cell Stress Chaperones. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 615-628.
3. Lyon, M. S. Extracellular heat shock proteins in neurodegenerative diseases: New perspectives / M. S. Lyon, C. Milligan // Neurosci Lett. – 2019. – Vol. 711.- P. 134462.
4. Liu, D. Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Molecular Mechanisms to Diagnostic and Therapeutic Opportunities / D. Liu, X. Han, Z. Zhang [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 151.
5. Sumaiya, K. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies / K. Sumaiya, D. Langford, K. Natarajaseenivasan // Pharmacol Ther. – 2022. – Vol. 233. – P. 108024.

