

Роль воспаления в развитии митрального стеноза на фоне ревматической болезни сердца: результаты генетического и гистологического анализа

А.В. Сеницкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.А. Ключева,
А.О. Поддубняк, М.А. Асанов, М.Ю. Сеницкий

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Резюме. *Введение.* Ревматическая болезнь сердца – приобретенный порок сердца, развивающийся вследствие аутоиммунной реакции на грамположительную бактерию *Streptococcus pyogenes* у генетически предрасположенного хозяина. Несмотря на то, что в последние годы среди приобретенных пороков сердца преобладает дегенеративное поражение клапанов с кальцинозом, около 33 миллионов человек имеют установленный диагноз «ревматическая болезнь сердца». Цель исследования – изучение особенностей локальной экспрессии цитокинов и маркеров иммунных клеток в створках нативных митральных клапанов сердца со стенозом на фоне ревматической болезни сердца.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы створки нативных митральных клапанов сердца со стенозом, развившимся на фоне ревматической болезни сердца (n=19), и аортальных клапанов с кальцинирующим аортальным стенозом (n=21). Иммуногистохимическое окрашивание проводили на маркеры CD45, CD68, CD3, CD19, миелопероксидазу (myeloperoxidase, MPO) нейтрофилов, а также маркер эндотелия сосудов CD31. Измерение экспрессии генов осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Нативные створки клапанов сердца характеризовались наличием воспалительных инфильтратов, которые были представлены CD68+ CD45+, CD3+ и CD31+ клетками, а также очагами интенсивной неоваскуляризации. В митральных клапанах наблюдалась более высокая инфильтрация MPO+ и CD19+ клетками. Анализ экспрессии генов продемонстрировал гиперэкспрессию *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *TNFA* и вместе с тем снижение уровня мРНК *IL33*, *CCL4*, *CXCL1* в нативных клапанах сердца у пациентов с митральным стенозом на фоне ревматической болезни сердца.

Заключение. Проведенное исследование показало, что створки нативных митральных клапанов сердца со стенозом характеризуются локальным воспалительным ответом, очагами неоваскуляризации, агрессивной инфильтрацией нейтрофилами и В-лимфоцитами в противоположность аортальным клапанам с кальцинирующим аортальным стенозом.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, аортальный стеноз, экспрессия генов, иммунные клетки, воспаление

Для корреспонденции: Анна Викторовна Сеницкая. E-mail: seroav1991@gmail.com

Для цитирования: Сеницкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Ключева А.А., Поддубняк А.О., Асанов М.А., Сеницкий М.Ю. Роль воспаления в развитии митрального стеноза на фоне ревматической болезни сердца: результаты генетического и гистологического анализа. Клини. эксп. морфология. 2025;14(4):40–48. DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.40-48.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 0419-2022-0001).

Статья поступила 03.06.2025. Получена после рецензирования 16.06.2025. Принята в печать 27.06.2025.

Inflammation in mitral stenosis due to rheumatic heart disease: a genetic and histological study

A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Hryachkova, A.A. Klyueva,
A.O. Poddubnyak, M.A. Asanov, M.Yu. Sinitsky

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract. *Introduction.* Rheumatic heart disease is an acquired heart condition resulting from an autoimmune reaction to gram-positive *Streptococcus pyogenes* in a genetically predisposed host. Although in recent years degenerative valve diseases (such as aortic valve calcification) have become more common among acquired

heart defects, rheumatic heart disease remains a significant heart issue diagnosed in about 33 million people worldwide. We aimed to analyze local expression of cytokines and immune cell markers in the native mitral heart valves affected by stenosis caused by rheumatic heart disease.

Materials and methods. We studied native mitral valves affected by stenosis caused by rheumatic heart disease (n=19) and native aortic valves affected by calcific aortic stenosis (n=21). Immunohistochemical staining to the following markers was performed: CD45, CD68, CD3, CD19, myeloperoxidase (MPO), and CD31. Gene expression was analyzed with real-time quantitative polymerase chain reaction.

Results. In native valve leaflets, we detected inflammatory infiltrates represented by CD68+, CD45+, CD3+, and CD31+ cells. Moreover, the studied valves were characterized by intense neovascularization. Furthermore, a high infiltration of MPO+ and CD19+ cells was observed in the mitral valves. Gene expression analysis demonstrated the upregulation of *IL1B*, *IL6*, *IL8*, and *TNF α* and the downregulation of *IL33*, *CCL4*, and *CXCL1* in the native valves of patients with mitral stenosis caused by rheumatic heart disease.

Conclusion. The native mitral valves affected by stenosis are characterized by a local inflammatory response, foci of neovascularization, and aggressive infiltration of neutrophils and B-lymphocytes compared to the aortic native valves affected by calcific aortic stenosis.

Keywords: rheumatic heart disease, mitral stenosis, aortic stenosis, gene expression, immune cells, inflammation

Corresponding author: Anna V. Sinitskaya. E-mail: cepoav1991@gmail.com

For citation: Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Hryachkova O.N., Klyueva A.A., Poddubnyak A.O., Asanov M.A., Sinitsky M.Yu. Inflammation in mitral stenosis due to rheumatic heart disease: a genetic and histological study. Clin. exp. morphology. 2025;14(4):40–48 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.40-48.

Funding. The study was carried out within the framework of to the fundamental project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (No. 0419-2022-0001).

Received 03.06.2025. **Received in revised form** 16.06.2025. **Accepted** 27.06.2025.

Введение

Ревматическая болезнь сердца (РБС) – приобретенный порок сердца, развивающийся в результате аутоиммунной реакции на грамположительную бактерию *Streptococcus pyogenes* у генетически предрасположенного хозяина [1]. Несмотря на то, что в последние годы среди приобретенных пороков сердца преобладает дегенеративное поражение клапанов с кальцинозом, около 33 миллионов человек имеют установленный диагноз «ревматическая болезнь сердца». Следствием РБС чаще всего является поражение митрального клапана сердца, в 80% случаев представленное его стенозом [2, 3], поражение аортального и трикуспидального клапана также встречается в практике, но намного реже [4]. Хроническое асептическое воспаление, сопровождающее течение РБС, имеет большое значение в предрасположенности и прогрессировании данного патологического состояния [5]. Активация Т- и В-лимфоцитов антигенами β -гемолитического стрептококка инициирует выработку антител против эпитопа бактерии, которые взаимодействуют с эндотелиальными белками, что в свою очередь приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекул внутриклеточной адгезии (ICAM-1) [6]. Гиперэкспрессия VCAM-1 способствует инфильтрации эндотелия клапана сердца Т-клетками. Показано, что белки М, пептидогликаны и нуклеиновые кислоты, связанные с β -гемолитическим стрептококком группы А, способны стимулировать макрофаги экспрессировать такие провоспалительные цитокины как (IL)-1 β и фактор некроза опухоли (TNF) [7], а сывороточные уровни

IL-6 и TNF- α напрямую коррелируют с тяжестью порока клапана сердца [8]. Наряду с этим у пациентов с РБС отмечено преобладание Т-хелперов (CD4+) над цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8+) [9]. Кроме сывороточных уровней цитокинов, коррелирующих с прогрессированием РБС, продемонстрированы ассоциации с полиморфными вариантами генов, кодирующих цитокины. Так, проведенные нами исследования выявили ассоциации аллельных вариантов генов *IL10* и *IL12RB1*, а также молекул врожденного иммунного ответа (*TLRs*) с повышенным риском развития РБС [10].

Неоваскуляризация может выступать неспецифическим воспалительным маркером в ряде патологических состояний, таких как инфекционный эндокардит, атеросклероз, сахарный диабет, некоторые виды онкологических заболеваний [11].

Важно отметить, что большинство исследований выполнено с использованием периферической крови пациентов с РБС и лишь небольшая часть из них посвящена изучению локальных воспалительных процессов непосредственно в тканях клапанного аппарата сердца. В связи с этим была сформулирована цель исследования, которая заключалась в изучении особенностей локальной экспрессии цитокинов и маркеров иммунных клеток в створках нативных митральных клапанов сердца со стенозом на фоне РБС.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили иссеченные во время кардиохирургического вмешательства створки нативных митральных и аортальных клапанов

сердца пациентов с РБС (n=21), а также кальцинирующим аортальным стенозом (КАС) (n=19). Диагноз установлен на основании комплексного клинического и инструментального обследования пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 1 от 26.01.2016), добровольное информированное согласие подписывали все участники.

Полученный в ходе оперативного вмешательства биопсийный материал погружали в 0,9% раствор NaCl. Для выделения РНК фрагменты створок помещали в лизирующий реагент тризол (Invitrogen, США) с дальнейшей гомогенизацией образцов на приборе FastPrep-24 5G с лизирующим матриксом D (MP Biomedicals, США). Концентрацию и чистоту выделенной РНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Invitrogen, США) с измерением индекса RIQ (RNA Integrity and Quality), используя набор реагентов Qubit RNA IQ Assay Kit (Invitrogen, США).

Уровень мРНК измеряли методом количественной полимеразной цепной реакции. Обратную транскрипцию осуществляли с помощью коммерческого набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo

Fisher Scientific, США). Количественную полимеразную цепную реакцию с геноспецифическими праймерами (табл. 1) проводили на приборе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Относительный уровень экспрессии генов был нормирован на гены «домашнего хозяйства» (*ACTB*, *GAPDH*, *B2M*).

Для проведения иммуногистохимического анализа использовали фрагменты створок нативных клапанов сердца, зафиксированных в среде для замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific, США). Срезы толщиной 6 мкм подготавливали на микротоме HM525 NX (Thermo Fisher Scientific, США), после чего последовательно располагали на предметных стеклах с адгезивным покрытием. Для подготовки срезов использовали центральную часть створки клапана сердца от основания до свободного края с поражением. В качестве первичных антител для проведения анализа были использованы следующие маркеры: панлейкоцитарный маркер CD45 (ab10558, Abcam, 1:4000, Великобритания), маркер макрофагов CD68 (ab227458, Abcam, 1:1000, Великобритания), маркер Т-лимфоцитов CD3 (ab16669, Abcam, 1:1500, Великобритания), маркер В-лимфоцитов CD19 (MA5-32544, Invitrogen, 1:1500, США), миелопе-

Таблица 1 | Table 1

Панель праймеров, используемых в исследовании для проведения количественной полимеразной цепной реакции | Primer panel used to perform quantitative polymerase chain reaction

Ген Gene	Прямой праймер (5'-3') Forward primer (5'-3')	Обратный праймер (5'-3') Reverse primer (5'-3')
<i>VCAM</i>	CGTCTTGGTCAGCCCTTCCT'	ACATTCATATACTCCCGCATCCTTC
<i>ICAM</i>	TTGGGCATAGAGACCCCGTT	GCACATTGCTCAGTTCATACACC
<i>PECAM</i>	AAGGAACAGGAGGGAGAGTATTA	GTATTTTGCTTCTGGGGACACT
<i>IL1B</i>	TGGCTTATTACAGTGGCAATG	GTGGTGGTCGGAGATTCTG
<i>IL6</i>	GGCACTGGCAGAAAACAACC	GCAAGTCTCCTCATTGAATCC
<i>CXCL8</i>	CAGAGACAGCAGAGCACA	AGTTCTTTAGCACTCCTTGGC
<i>IL12A</i>	GCCTTCACTCCCAAAAC	TGTCTGGCCTTCTGGAGCAT
<i>IL18</i>	TCGGGAAGAGGAAAGGAACCTC	CTACTGGTTTACAGCAGCCATCT
<i>IL33</i>	Hs00369209_g1	
<i>IL1R1</i>	GGCTGAAAAGCATAGAGGGAAC	CTGGGCTCACAATCACAGG
<i>TNF</i>	ATGAGCACTGAAAGCATGATCC	GAGGCTGATTAGAGAGAGGTC-
<i>CCL2</i>	TTCTGTGCCCTGCTGCTCATAG	AGGTGACTGGGGCATTGATTG
<i>CCL4</i>	ACCGCCTGCTGCTTTTCTTAC	GGATTCCTGGGATCAGCACA
<i>MIF1</i>	GGTGTCCGAGAAGTCAGGCA	GGGGCACGTTGGTGTTTACG
<i>CXCL1</i>	GCTTGCCTCAATCCTGCATCC	ACAATCCAGGTGGCCTCTGC
<i>ACTB</i>	CATCGAGCACGGCATCGTCA	TAGCACAGCCTGGACAGCAAC
<i>GAPDH</i>	AGCCACATCGCTCAGACAC	GCCCAATACGACCAAAATCC
<i>B2M</i>	TCCATCCGACATTGAAGTTG	CGGCAGGCATACTCATCTT

роксидаза нейтрофилов (ab208670, Abscam, 1:4000, Великобритания), маркер эндотелия сосудов CD31 (ab9498, Abscam, 1:500, Великобритания) применялся для оценки интенсивности неоваскуляризации. Для визуализации использовали коммерческий набор Novolink Polymer Detection Systems (Leica Biosystems, Германия) с докрасиванием гематоксилином. Исследуемые антитела разводили в 1% солевом растворе бычьего сывороточного альбумина. Окрашенные срезы заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды «Витрогель» (HM-VI-A250, «БиоВитрум», Россия). Сканирование осуществляли на автоматизированном лабораторном биологическом микроскопе MT5300L (Meiji Techno, США). Обработку гистологических слайдов и подготовку изображений проводили в программе QuPath v.0.4.1.

Статистический анализ полученных результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad

Software, США). Нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова–Смирнова. Сравнение между двумя независимыми группами осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, в обеих группах наблюдалось преобладание женщин с медианой возраста 66 лет (60; 73) для пациентов с митральным стенозом и 68 лет (60; 71) для пациентов с КАС. Следует отметить, что обе группы не различались по основным клиническим характеристикам, однако среди пациентов с митральным стенозом наблюдался более высокий процент встречаемости фибрилляции предсердий (60%) по сравнению с пациентами с КАС (25%), но он не достигал статистической значимости (табл. 2).

Таблица 2 | Table 2

Клиническая характеристика пациентов | Clinical characteristics of patients

Показатель Index		Пациенты с митральным стенозом (n=20) Patients with mitral stenosis	Пациенты с кальцинирующим аортальным стенозом (n=19) Patients with calcific aortic stenosis	p-value
Средний возраст, Ме (Q1; Q3) Average age, Ме (Q1; Q3)		64,50 (59,00; 71,75)	67 (60,50; 70,50)	0,363
Пол Sex	мужской, n (%) male, n (%)	4 (20)	8 (40)	0,300
	женский, n (%) female, n (%)	16 (80)	12 (60)	
Индекс массы тела, Ме (Q1; Q3) BMI, Ме (Q1; Q3)		28,00 (25,78; 33,10)	26,50 (24, 55; 29, 33)	0,308
Ожирение, n (%) Obesity, N (%)		6 (30)	3 (15)	0,225
Фракция выброса, Ме (Q1; Q3) Ejection fraction, М (Q1; Q3)		66,00 (60,50; 69,00)	64,00 (60; 67,75)	0,608
Пораженный клапан Affected valve		Митральный клапан Mitral valve	Аортальный клапан Aortic valve	–
Легочная гипертензия, n (%) Pulmonary hypertension, n (%)		7 (35)	6 (30)	0,499
Гипертоническая болезнь, n (%) Arterial hypertension, n (%)		14 (70)	17 (85)	0,225
Коронарный атеросклероз, n (%) Coronary artery disease, n (%)		5 (25)	8 (40)	0,250
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) Chronic heart failure, n (%)		20 (10)	19 (95)	0,499
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности NYHA Class	II	7 (35)	11 (55)	0,170
	III	13 (65)	9 (45)	
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)		12 (60)	5 (25)	0,055
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) Acute ischemic stroke, n (%)		5 (25)	0	–
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes, n (%)		6 (30)	4 (20)	0,358

Имунофенотипирование продемонстрировало наличие воспалительных инфильтратов во всех изучаемых нативных створках митральных, а также аортальных клапанов, которые были представлены макрофагами (CD68+), клетками лейкоцитарного ряда (CD45+) и единичными Т-клетками (CD3+). Кроме того, кальцинированные аортальные клапаны характеризовались отсутствием нейтрофилов и В-лимфоцитов, в то время как в митральных клапанах наблюдалась более высокая инфильтрация МРО+ и CD19+ клетками. Следует отметить, что во всех створках в фиброзном слое отмечено наличие CD31+ клеток, а вместе с тем очагов интенсивной неоваскуляризации (рис.).

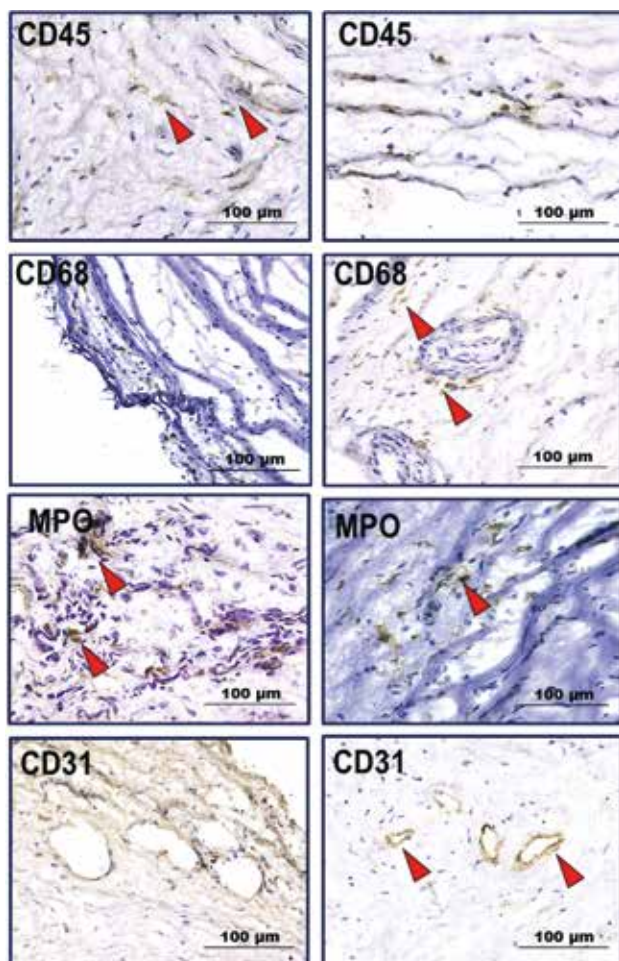
Анализ экспрессии генов, кодирующих основные провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также некоторые хемокины, продемонстрировал

гиперэкспрессию генов *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *TNFa*, а также снижение уровня мРНК *IL33*, *CCL4*, *CXCL1* в нативных клапанах сердца у пациентов с митральным стенозом на фоне РБС по сравнению с аортальными клапанами, пораженными КАС (табл. 3). Показано увеличение экспрессии гена *PECAM1* в 8 раз и снижение экспрессии *VCAM1* в митральных клапанах сердца по сравнению с аортальными.

Обсуждение

Ревматическая болезнь сердца – патологическое состояние, ассоциированное с поражением его клапанных структур и развивающееся вследствие аномальной аутоиммунной реакции на β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) [12]. На поверхности β -гемолитического стрептококка группы А

Фрагменты створок клапанов сердца с ревматической болезнью сердца |
Fragments of heart valve leaflets with rheumatic heart diseases



Фрагменты створок клапанов сердца с кальцинирующим аортальным стенозом |
Fragments of heart valve leaflets with calcific aortic stenosis

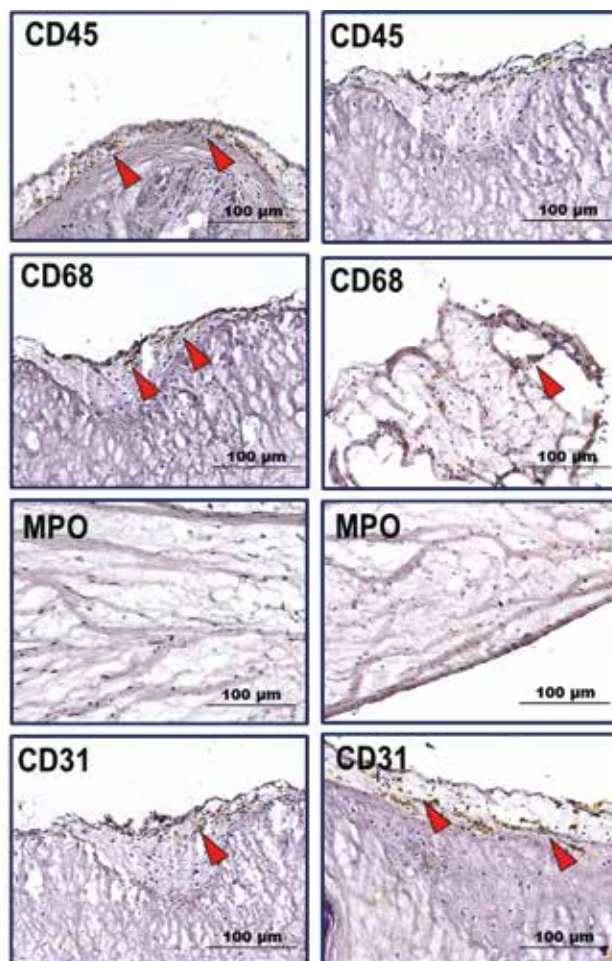


Рис. Результаты иммунофенотипирования клеток в исследуемых створках нативных клапанов сердца с ревматической болезнью сердца и кальцинирующим аортальным стенозом на маркеры CD45, CD68, МРО, CD31. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 100$. Положительное окрашивание на исследуемые маркеры обозначено стрелками

Fig. Immunophenotyping of cells in the native valves affected by rheumatic heart disease and calcific aortic stenosis for markers CD45, CD68, MPO, and CD31. IHC, $\times 100$. The arrows indicate positive staining for the markers

Таблица 3 | Table 3

Уровень мРНК в нативных створках клапанов сердца | mRNA levels in native heart valve

Ген Gene	Пациенты с кальцинирующим аортальным стенозом Patients with calcific aortic stenosis	Пациенты с митральным стенозом Patients with mitral stenosis	p-value	Кратность изменения Fold change
<i>VCAM1</i>	0,09030	0,003335	0,0252	0,03
<i>ICAM1</i>	0,8659	0,06472	0,0758	0,74
<i>PECAM1</i>	0,1236	0,9945	0,0345	8,04
<i>IL1B</i>	0,001070	0,004046	0,0074	3,78
<i>IL6</i>	0,01722	0,05126	0,0069	2,97
<i>IL8</i>	0,04596	0,1473	0,030	3,20
<i>IL12A</i>	0,02078	0,001650	0,5973	0,07
<i>IL18</i>	0,1361	0,1985	0,8095	1,45
<i>IL33</i>	2,814	0,02761	0,0170	0,009
<i>IL1R1</i>	0,1393	0,1273	0,444	0,93
<i>TNF</i>	0,001695	0,01435	0,0385	8,46
<i>CCL2</i>	0,8225	1,358	0,99	1,65
<i>CCL4</i>	1,121	0,009455	0,0003	0,08
<i>MIF1</i>	0,8696	0,4964	0,069	0,57
<i>CXCL1</i>	0,4125	0,006564	0,0010	0,015

присутствуют три типа белковых антигенов: белки М, Т и R. Белок М имеет наибольшее структурное сходство с некоторыми белками хозяина, например сердечным миозином, ламинином, виментином и тропмиозином [13]. Патологические механизмы осложнений, которые развиваются после инфицирования гемолитическим стрептококком, остаются не до конца изученными, но стоит отметить, что одной из причин, запускающих аутоиммунную реакцию, может служить антигенная мимикрия между антигенами стрептококка и белками хозяина [14]. Аутореактивные антитела ответственны за активацию белков комплемента, развитие воспаления и последующее повреждение клапанов у генетически предрасположенных людей [9]. Продемонстрировано, что в очагах воспаления и активной неоваскуляризации с повышенной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов происходит процесс минерализации клапана [15]. Иммуногистохимическое окрашивание, проведенное в нашем исследовании, показало очаги интенсивной неоваскуляризации (присутствие CD31+) в нативных митральных створках клапанов сердца со стенозом.

Кроме того, также отмечена гиперэкспрессия гена *PECAM1*, кодирующего белок CD31, что может указывать на локальный воспалительный ответ, так как неоваскуляризация рассматривается как вероятный неспецифический маркер воспаления. Данные литературы свидетельствуют о том, что воспаление, а также гемодинамическое повреждение створок вносят свой вклад в прогрессирование РБС [16].

Важным звеном при инфицировании β -гемолитическим стрептококком группы А является запуск врожденного иммунного ответа (с участием дендритных клеток, нейтрофилов, а также макрофагов) [12]. Нейтрофилы способны разрушать бактерии посредством нейтрофильных ловушек, а также путем фагоцитоза и дегрануляции антимикробного пептида [17]. В проведенном нами исследовании отмечена более сильная инфильтрация МРО+ клетками, являющимися маркером нейтрофилов, створок митрального клапана, в то время как в аортальном клапане данные клетки отсутствовали. Наряду с этим еще одной отличительной чертой стенозированных митральных клапанов стало присутствие В-лимфоцитов (CD19+),

при том, что в аортальных клапанах, пораженных КАС и инфекционным эндокардитом, они не детектировались [18]. По результатам оценки экспрессии генов в нативных клапанах сердца нами продемонстрировано увеличение уровня мРНК *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *TNFa*, кодирующих основные противовоспалительные цитокины, что свидетельствует о развитии локального воспаления. Согласно исследованиям, воспалительные инфильтраты в митральном клапане сердца при РБС у пациентов с терминальной стадией заболевания в основном представлены мононуклеарными клетками (Т-лимфоцитами (CD4, CD8), макрофагами и В-клетками) [9].

Эффекторная функция данных клеток и как следствие их вклад в патогенез РБС ассоциированы с профилем секретируемых цитокинов и других медиаторов, которые способствуют дифференцировке интерстициальных клеток в коллагенпродуцирующие миофибробласты [19]. Продемонстрировано, что лимфоциты вносят свой вклад в патогенез РБС посредством выработки антител на начальных этапах заболевания, однако некоторые исследователи предполагают, что они могут выполнять роль эффекторных клеток, которые участвуют в развитии хронического поражения [20]. Показана роль IL-1 в аутоиммунных заболеваниях, особенно при острой ревматической лихорадке [21]. В одном из популяционных исследований представлена ассоциация аллельных вариантов генов *IL-1Ra* и *IL-6* с предрасположенностью к развитию РБС [22]. Инфильтрация тканей клапанов сердца макрофагами также имеет большое патогенетическое значение и принимает участие в развитии стеноза как митральных, так и аортальных клапанов сердца. Известно, что провоспалительные макрофаги (M1) способны проявлять свой эффекторный потенциал, активируя инфламмасому NLRP3 [23, 24], результатом чего является увеличение экспрессии IL-1 β и IL-18, важных молекул, вовлеченных в патогенез ревматических заболеваний [25]. В нашем исследовании продемонстрировано увеличение экспрессии *IL-1 β* в 3 раза, а для *IL-18* уровень мРНК не изменялся в створках митральных клапанов, полученных от пациентов с РБС, по сравнению с аортальными клапанами. Показано, что IL-1 β способствует высвобождению матриксных металлопротеиназ, рекрутингу и пролиферации резидентных фибробластов, а также секреции TGF- β и IL-6, вследствие чего может развиваться фиброз тканей [26].

Заключение

Проведенное исследование показало, что створки нативных митральных клапанов сердца со стенозом характеризуются локальным воспалительным ответом, очагами неоваскуляризации, а также агрессивной инфильтрацией нейтрофилами и В-лимфоцитами в противоположность аортальным клапанам с кальцинирующим аортальным стенозом.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, М.Ю. Синицкий.
Сбор и обработка материала – О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.В. Хуторная, М.А. Асанов, А.А. Клюева.
Написание текста – А.В. Синицкая, М.В. Хуторная.
Редактирование – М.Ю. Синицкий.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, M.Yu. Sinitsky.
Collected the data and performed the analysis – O.N. Hryachkova, A.O. Poddubnyak, M.V. Khutornaya, M.A. Asanov, A.A. Klyueva.
Wrote the paper – A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya.
Edited the manuscript – A.V. Sinitskaya.

Литература/References

1. *Fishbein GA, Fishbein MC.* Mitral valve pathology. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):61. DOI: 10.1007/s11886-019-1145-5.
2. *Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л.* Фенотип современного пациента с приобретенными пороками клапанов сердца: обзор литературы. *CardioСоматика.* 2023;14(4):269–282. DOI: 10.17816/CS601825.
Dren EV, Lyapina IN, Pecherina TB, Barbarash OL. Phenotype of a modern patient with valvular heart disease: literature review. *CardioSomatics.* 2023;14(4):269–282 (In Russ.). DOI: 10.17816/CS601825.
3. *Harb SC, Griffin BP.* Mitral valve disease: a comprehensive review. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(8):73. DOI: 10.1007/s11886-017-0883-5.
4. *Lambova S.* Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993–1005. DOI: 10.4330/wjc.v6.i9.993.
5. *Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M et al.* Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(12):853–64. DOI: 10.1038/s41569-021-00570-z.
6. *Lumngwena EN, Skatulla S, Blackburn JM, Ntusi NAB.* Mechanistic implications of altered protein expression in rheumatic heart disease. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):357–68. DOI: 10.1007/s10741-020-09993-1.
7. *Valderrama JA, Riestra AM, Gao NJ, LaRock CN, Gupta N, Ali SR et al.* Group A streptococcal M protein activates the NLRP3 inflammasome. *Nat Microbiol.* 2017;2(10):1425–34. DOI: 10.1038/s41564-017-0005-6.
8. *Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, Beaton A, Ribeiro VT, Gollob KJ et al.* Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int J Cardiol.* 2019;289:107–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.04.063.
9. *Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzynska M, Rysz J.* The role of inflammation and oxidative stress in rheumatic heart disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15812. DOI: 10.3390/ijms232415812.
10. *Sinitskaya AV, Khutornaya MV, Hryachkova ON, Asanov MA, Poddubnyak AO, Ponosenko AV et al.* Inflammatory response genes' polymorphism associated with risk of rheumatic heart disease. *J Pers Med.* 2024;14(7):753. DOI: 10.3390/jpm14070753.
11. *Wallby L, Steffensen T, Jonasson L, Broqvist M.* Inflammatory characteristics of stenotic aortic valves: a comparison between

- rheumatic and nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:895215. DOI: 10.1155/2013/895215.
12. *Ambari AM, Setianto B, Santoso A, Radi B, Dwiputra B, Susilowati E et al.* Angiotensin converting enzyme Inhibitors (ACEIs) decrease the progression of cardiac fibrosis in rheumatic heart disease through the inhibition of IL-33/sST2. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:115. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00115.
 13. *Toor D, Sharma N.* T cell subsets: an integral component in pathogenesis of rheumatic heart disease. *Immunol Res.* 2018;66(1):18–30. DOI: 10.1007/s12026-017-8978-z.
 14. *Rafeek RAM, Sikder S, Hamlin AS, Andronicos NM, McMillan DJ, Sriprakash KS et al.* Requirements for a robust animal model to investigate the disease mechanism of autoimmune complications associated with ARF/RHD. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:675339. DOI: 10.3389/fcvm.2021.675339.
 15. *Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI et al.* Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation.* 2005;111(24):3296–301. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.473165.
 16. *Kanagasingam A, Francis GR, Komagarajah B, Ladchumanan D, Sivapramyan A, Packiyarajah P et al.* Pattern of rheumatic valvular involvement and its contribution towards valvular malfunction in young adults. *Ceylon Med J.* 2019;64(3):91–7. DOI: 10.4038/cmj.v64i3.8951.
 17. *Döhrmann S, Cole JN, Nizet V.* Conquering neutrophils. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):e1005682. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005682.
 18. *Синицкая А.В., Костюнин А.Е., Асанов М.А., Хуторная М.В., Поддубняк А.О., Понасенко А.В.* Гистопатологические параллели в нативных створках аортальных клапанов и биопротезах митральных клапанов при инфекционном эндокардите и приобретенных пороках развития. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(2):166–174. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-166-174.
 - Siniitskaya AV, Kostunin AE, Asanov MA, Khutorная MV, Poddubnyak AO, Ponasenko AV.* Histopathological parallels in infective endocarditis and degenerative defects of native heart valves and their bioprostheses. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(2):166–174 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-166-174.
 19. *Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E.* Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:612716. DOI: 10.3389/fcvm.2020.612716.
 20. *Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP et al.* Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol.* 2004;165(5):1583–91. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63415-3.
 21. *Dinarelli CA.* Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117(14):3720–32. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
 22. *Azevedo PM, Merriman TR, Topless RK, Wilson NJ, Crengle S, Lennon DR.* Association study involving polymorphisms in IL-6, IL-1RA, and CTLA4 genes and rheumatic heart disease in New Zealand population of Māori and Pacific ancestry. *Cytokine.* 2016;85:201–6. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.029.
 23. *He Y, Hara H, Núñez G.* Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(12):1012–21. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
 24. *Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д., Лохонина А.В., Писарюк А.С., Гусарова Т.А. и др.* Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α при инфекционном эндокардите. *Терапевтический архив.* 2024;96(4):342–348. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202711.
 - Kotova EO, Moiseeva AY, Kobalava ZhD, Lokhonina AV, Pisaryuk AS, Gusarova TA et al.* Proinflammatory cytokines IL-6, IL-1β, TNF-α in infective endocarditis. *Therapeutic archive.* 2024;96(4):342–348 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202711.
 25. *Yi YS.* Role of inflammasomes in inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22(1):1–15. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.1.1.
 26. *Gasse P, Riteau N, Vacher R, Michel ML, Fautrel A, di Padova F et al.* IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One.* 2011;6(8):e23185. DOI: 10.1371/journal.pone.0023185.

Информация об авторах

Анна Викторовна Синицкая – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Мария Владимировна Хуторная – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Оксана Николаевна Хрячкова – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Анастасия Александровна Ключева – младший научный сотрудник, лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Алена Олеговна Поддубняк – лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Максим Айдарович Асанов – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Максим Юрьевич Синицкий – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Author information

Anna V. Sinitskaya – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Maria V. Khutornaya – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

Oksana N. Hryachkova – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0002-6620-5960>

Anastasia A. Klyueva – Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0009-0008-8957-5041>

Alena O. Poddubnyak – Laboratory Assistant, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0001-7388-356X>

Maxim A. Asanov – Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0002-0747-2495>

Maxim Yu. Sinitsky – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Genome Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
<https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>