



## NLRP3 инфламмоса в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога

Рябов В. В.<sup>1,2</sup>, Гомбожапова А. Э.<sup>1,2</sup>, Самойлова Ю. О.<sup>1</sup>, Сиротина М. А.<sup>1</sup>, Малышева Д. А.<sup>2</sup>, Маслов Л. Н.<sup>1</sup>

В течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у трети больных наблюдается развитие вторичных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Первыми рандомизированными клиническими исследованиями, показавшими эффективность противовоспалительных стратегий в профилактике MACE, являются CANTOS, COLCOT и LoDoCo2. Эти исследования выделили эффективную терапевтическую мишень — NLRP3 инфламмосому. Результаты COLCOT и LoDoCo2 привели к тому, что колхицин стал первым противовоспалительным препаратом, который вошел в клинические рекомендации по лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Тем не менее, решение вопросов применения колхицина в рутинной клинической практике требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. В обзоре обсуждаются текущие знания о воспалении и NLRP3 инфламмосоме в патогенезе ИБС и ИМ, результаты и вопросы их применения в клинической кардиологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, воспаление, NLRP3 инфламмосома, колхицин.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400 "Характеристики инфламмосомного типа воспаления при атеротромбозе у больных острым инфарктом миокарда".

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбожапова А. Э.\* — к.м.н., н.с. и врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-1281-3714, Самойлова Ю. О. — м.н.с., врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7545-

7388, Сиротина М. А. — м.н.с. лаборатории экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4502-0836, Малышева Д. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0002-3351-4385, Маслов Л. Н. — д.м.н., зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6020-1598.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[gombzhapova@gmail.com](mailto:gombzhapova@gmail.com)

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD), CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study, COLCOT — Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, FDA — U. S. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), LoDoCo2 — Trial of Low-dose Colchicine 2, MACE — major adverse cardiac events (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), NETs — neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки).

Рукопись получена 17.10.2023

Рецензия получена 27.10.2023

Принята к публикации 28.12.2023



**Для цитирования:** Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Самойлова Ю. О., Сиротина М. А., Малышева Д. А., Маслов Л. Н. NLRP3 инфламмоса в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5649. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5649. EDN RYRTGM

## NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view

Ryabov V. V.<sup>1,2</sup>, Gombzhapova A. E.<sup>1,2</sup>, Samoilova Yu. O.<sup>1</sup>, Sirotnina M. A.<sup>1</sup>, Malysheva D. A.<sup>2</sup>, Maslov L. N.<sup>1</sup>

Within five years after myocardial infarction (MI), a third of patients have secondary major adverse cardiovascular events (MACEs). The first randomized clinical trials to show the effectiveness of anti-inflammatory strategies in the prevention of MACEs are CANTOS, COLCOT and LoDoCo2. These studies have identified an effective therapeutic target — the NLRP3 inflammasome. The results of COLCOT and LoDoCo2 led to colchicine becoming the first anti-inflammatory drug to be included in clinical guidelines for the treatment of patients with coronary artery disease (CAD). However, considering colchicine in routine clinical practice requires the cardiologist to have knowledge of the basic molecular mechanisms of inflammation in cardiovascular diseases. The review discusses current data on inflammation and the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of CAD and MI, results and issues of their application in clinical cardiology.

**Keywords:** coronary artery disease, myocardial infarction, inflammation, NLRP3 inflammasome, colchicine.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-25-00400.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;  
<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gombzhapova A. E.\* ORCID: 0000-0003-1281-3714, Samoilova Yu. O. ORCID: 0000-0001-7545-7388, Sirotnina M. A. ORCID: 0000-0002-4502-0836, Malysheva D. A. ORCID: 0009-0002-3351-4385, Maslov L. N. ORCID: 0000-0002-6020-1598.

\*Corresponding author:  
[gombzhapova@gmail.com](mailto:gombzhapova@gmail.com)

**Received:** 17.10.2023 **Revision Received:** 27.12.2023 **Accepted:** 28.12.2023

**For citation:** Ryabov V. V., Gombzhapova A. E., Samoilova Yu. O., Sirotnina M. A., Malysheva D. A., Maslov L. N. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5649. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5649. EDN RYRTGM

## Ключевые моменты

- Исследования CANTOS, COLCOL и LoDoCo2 выделили NLRP3 инфламмасому как эффективную терапевтическую мишень для снижения риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений.
- Активация NLRP3 инфламмасы происходит на всех этапах патогенеза инфаркта миокарда (ИМ).
- Колхицин стал первым противовоспалительным препаратом, который вошел в клинические рекомендации по лечению больных ИБС.
- Решение вопросов применения противовоспалительной терапии в рутинной клинической практике требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при ИБС и ИМ.

## Key messages

- The CANTOS, COLCOL and LoDoCo2 studies have identified the NLRP3 inflammasome as an effective therapeutic target for reducing the risk of coronary artery disease (CAD) and its complications.
- Activation of the NLRP3 inflammasome occurs at all stages of myocardial infarction (MI) pathogenesis.
- Colchicine became the first anti-inflammatory drug to be included in clinical guidelines for the treatment of patients with CAD.
- Considering anti-inflammatory therapy in routine clinical practice requires cardiologist's awareness on the basic molecular mechanisms of inflammation in CAD and myocardial infarction.

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее тяжелая форма ишемической болезни сердца (ИБС), которая ежегодно является причиной более трети смертей в развитых странах [1]. Модификация факторов риска, активное применение реперфузионной стратегии, назначение научно-обоснованных лекарственных средств привело к снижению заболеваемости и летальности при ИМ [2]. Тем не менее, ИБС остается ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире [2, 3]. Одной из основных составляющих нозологий является постинфарктная сердечная недостаточность (СН), которая диагностируется у 10-40% пациентов [4]. Более того, в течение 5 лет у трети больных, перенесших ИМ, развиваются вторичные серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiac events, MACE) [5]. Все это послужило причиной поиска дополнительных путей воздействия на бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Предметом научного интереса стала воспалительная реакция при ССЗ. Для объяснения развития вторичных MACE была выдвинута концепция "остаточного воспалительного риска". В ее основе лежит активность иммуновоспалительных процессов в атеросклеротической бляшке и окружающих тканях [6]. Один из авторов концепции, Paul Ridker, предположил, что свидетельством наличия остаточного воспалительного риска у больных ИБС является уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови  $>2$  мг/л на фоне терапии статинами. Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS, 2017), Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT, 2019) и Trial of Low-dose

Colchicine 2 (LoDoCo2, 2020) стали первыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), которые продемонстрировали эффективность противовоспалительных препаратов в профилактике MACE [6]. Эти исследования выделили NOD-, LRR- и pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) инфламмасому как эффективную терапевтическую мишень для снижения риска развития ИБС и ее осложнений. Результаты CANTOS, LoDoCo2 и COLCOT открыли дверь для изменений в подходе ведения пациентов с ССЗ и клинического применения противовоспалительной стратегии у больных ИБС. В 2021г применение колхицина было одобрено Европейским обществом кардиологов в качестве вторичной профилактики ССЗ — класс рекомендаций Ib, уровень доказательности A [7]. В июне 2023г Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрило колхицин как первый противовоспалительный препарат, доказавший снижение риска ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти у больных с установленным атеросклеротическим поражением или с несколькими факторами риска ССЗ. В июле 2023г колхицин вошел в руководство Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с хронической ИБС (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности B-R) [8]. Тем не менее, противовоспалительная терапия не может немедленно войти в ежедневную практику ведения больных с ССЗ. Врачам-кардиологам необходимо время для освоения нового подхода. Более того, предстоит ответить на важные вопросы. Кто будет являть-

ся респондером противовоспалительного лечения? В условиях полипрагмазии — нужно ли назначать его всем или проводить скрининг? В случае скрининга — какие биомаркеры использовать? Когда назначать противовоспалительную терапию — в индексную госпитализацию или на амбулаторном этапе? Это далеко не все вопросы. Однако становится ясным, что на сегодняшний день их решение требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при ИБС и ИМ. В этом обзоре мы обсуждаем текущие знания о воспалении и NLRP3 инфламмасоме в патогенезе ИБС и ИМ, результаты их применения в клинической кардиологии.

### Противовоспалительные стратегии в клинической кардиологии

Первым РКИ, ставшим доказательством концепции остаточного воспалительного риска, является CANTOS [9]. В этом исследовании проводилась оценка эффективности канакинумаба — высокоаффинного человеческого моноклонального антитела к интерлейкину-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) — у пациентов, перенесших ИМ и имевших уровень СРБ в сыворотке крови >2 мг/л, несмотря на прием статинов. Ранее канакинумаб был одобрен FDA для лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома и системного ювенильного идиопатического артрита. В CANTOS было показано, что подкожное введение препарата в дозе 150 мг 1 раз в 3 мес. приводит к снижению уровня СРБ и значительно более низкой частоте повторных MACE, чем введение плацебо, в отсутствие влияния на уровень липидов. Полученные результаты являлись статистически значимыми, но с позиции клинической значимости — довольно "скромными": частота развития первичной конечной точки для канакинумаба по сравнению с плацебо составила 3,86 и 4,50 событий на 100 человеко-лет, соответственно. Также в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий в смертности от всех причин. Вместе с тем применение канакинумаба сопровождалось более высокой частотой смертельных инфекций и сепсиса. Другим ограничением в использовании канакинумаба стала его стоимость. Совокупность этих причин привела к тому, что FDA отклонило заявку по использованию канакинумаба при ССЗ.

Вторым противовоспалительным препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в предотвращении MACE, стал колхицин, который до этого преимущественно применялся в лечении подагры. Этот препарат действует на воспаление через различные механизмы, среди которых наиболее охарактеризованным до недавнего времени являлся ингибирование полимеризации микротрубочек клеток путем связывания колхицина с белком тубулином [10].

Благодаря этому колхицин тормозит миграцию моноцитов и нейтрофилов в место повреждения, ингибирует внутриклеточный транспорт и, следовательно, высвобождение цитокинов и продукцию реактивных форм кислорода и различных протеолитических ферментов [10]. Колхицин препятствует активации тучных клеток, Т-клеток, гладкомышечных клеток, тромбоцитов и подавляет воспалительный ответ, способствуя переходу макрофагов в противовоспалительный фенотип [10]. Позднее было выявлено, что колхицин подавляет активацию NLRP3 инфламмасы, тем самым снижая высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [10]. В LoDoCo2 с участием пациентов с хронической ИБС риск MACE был значительно ниже в группе пациентов, которые получали 0,5 мг колхицина 1 раз/сут., чем в группе плацебо [11]. В COLCOT проводилась оценка влияния колхицина на частоту MACE у пациентов, перенесших ИМ в течение 30 дней до рандомизации [12]. На фоне его длительного перорального приема в дозе 0,5 мг также было отмечено снижение частоты развития MACE. При этом в группе больных, принимающих колхицин, отмечалось более частое развитие пневмоний.

Эти три исследования стали важным этапом на пути реализации потенциала противовоспалительных стратегий в кардиологии, при этом находя общую мишень для воздействия в NLRP3 инфламмасоме [6].

### Инфламماسома

Впервые понятие "инфламماسома" было введено в 2002г Fabio Martinon, Kimberly Burns и Jürg Tschopp в ходе изучения механизмов активации каспаз и образования активной формы ИЛ-1 $\beta$  [13]. Инфламмасы представляют собой крупные внутриклеточные многобелковые комплексы, опосредующие активацию каспазы-1, что приводит к секреции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. Важнейшими компонентами инфламмасы являются члены семейства Nod-подобных цитоплазматических рецепторов (NLR), включая NLRP1, NLRP3 и NLRC4, и адаптерный апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) [14]. Эти составляющие связывают микробные и эндогенные сигналы "опасности" с активацией каспазы-1.

### NLRP3 инфламماسома

NLRP3 инфламмасома является наиболее изученной из инфламмасом [15]. Она состоит из сенсора (NLRP3), адаптера (ASC) и эффектора (каспаза-1).

NLRP3 (криопирин) — это внутриклеточный сенсор, который способен обнаружить широкий спектр молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), и патоген-ассоциированных

молекулярных фрагментов (PAMPs), тем самым приводя к образованию и активации NLRP3-инфламмасомы [16]. При этом DAMPs инициируют неинфекционный воспалительный ответ, а PAMPs — воспалительный ответ на инфекционный возбудитель. Белок NLRP3 состоит из трех частей: аминоконцевой пириновый домен (PYD), центральный домен NACHT и карбоксиконцевой домен, богатый лейцином (leucine-rich repeat домен). Адаптер ASC имеет 2 домена — аминоконцевой (PYD) и карбоксиконцевой домен для рекрутирования каспазы (CARD). Эффектор каспаза-1 имеет аминоконцевой домен CARD, центральный большой каталитический домен и карбоксиконцевой малый каталитический домен.

При стимуляции молекулы NLRP3 олигомеризуются между собой благодаря взаимодействиям доменов NACHT. Олигомер NLRP3 рекрутирует ASC путем PYD-PYD взаимодействия и образует спиралевидные филаменты ASC [15]. Филаменты ASC сливаются в единую макромолекулярную структуру, известную как ASC speck. Эта структура рекрутирует каспазу-1 путем CARD-CARD взаимодействия и обеспечивает саморасщепление и активацию каспазы-1.

#### Активация NLRP3 инфламмасомы

Сборка и активация NLRP3 инфламмасомы происходит в два этапа, первый из которых — прайминг, а второй — непосредственная активация. Основной функцией прайминга является повышение экспрессии компонентов инфламмасомы. Это может быть вызвано распознаванием различных PAMPs и DAMPs, Toll-подобными или Nod-подобными рецепторами, либо такими цитокинами, как фактор некроза опухоли и ИЛ-1 $\beta$  [6]. При этом активируется ядерный фактор- $\kappa$ B и происходит транскрипция генов компонентов инфламмасомы [17, 18]. Другая функция прайминга — это индукция посттрансляционных модификаций NLRP3, таких как убиквитинирование, фосфорилирование и сумоилирование. Посттрансляционные модификации позволяют NLRP3 оставаться в ауто-супрессивной стабильной форме до тех пор, пока не будет инициирован второй этап.

Второй этап происходит после распознавания активатора NLRP3 и заключается в полной активации и формировании инфламмасомы. Этот этап включает в себя отток ионов калия (K<sup>+</sup>) или хлорида (Cl<sup>-</sup>), поток ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>), разрушение лизосом, митохондриальную дисфункцию, метаболические изменения, разборку аппарата Гольджи [16]. В этих условиях серин-треониновая киназа NEK7 активирует NLRP3, и происходит формирование инфламмасомы [15]. Сборка NLRP3 инфламмасомы приводит к активации каспазы-1, высвобождению ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, дальнейшей стимуляции образования ИЛ-6 и СРБ [6].

#### NLRP3 инфламмазома и пироптоз

NLRP3 инфламмазома принимает участие в процессе пироптоза — программируемом виде воспалительной гибели клеток [19]. В отличие от апоптоза, пироптоз связан с набуханием клеток, увеличением проницаемости мембраны и разрывом клетки, что, в свою очередь, приводит к внеклеточному высвобождению медиаторов воспаления [19]. Потеря целостности клеточной мембраны опосредуется белком гасдермином D [20]. Гасдермин D имеет аминоконцевой домен, короткий центральный связывающий участок и карбоксиконцевой домен автоингибирования. Каспаза-1 расщепляет гасдермин, удаляя его карбоксильный конец, тем самым освобождая его от внутримолекулярного ингибирования [21]. После расщепления аминоконцевой домен олигомеризуется внутри клеточной мембраны и образует поры, тем самым вызывая гибель клетки изнутри [20]. Пores гасдермина D проницаемы для макромолекул и опосредуют внеклеточное высвобождение активных форм ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и активной каспазы-1. Кроме того, каспаза-1 расщепляет несколько белков, участвующих в цикле Кребса, что приводит к резкому снижению выработки клеточной энергии, что приводит к набуханию и разрыву клетки [21]. Пироптоз, как правило, индуцируется в моноцитах/макрофагах, но может происходить и в других типах клеток — эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах [15, 19].

#### NLRP3 инфламмазома, атеросклероз и ИМ

Еще в начале 2000-х годов стало известно, что у больных ИБС отмечается повышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, более выраженное при остром коронарном синдроме (ОКС) [22]. Одновременно, в доклинических исследованиях было показано, что у апоЕ-дефицитных мышей отсутствие ИЛ-1 $\beta$  приводит к уменьшению площади атеросклеротического поражения аорты [23].

Непосредственная роль NLRP3 инфламмасомы в атерогенезе впервые была продемонстрирована в работе Duewell P, et al. в 2010г [24]. Авторы показали, что у апоЕ-дефицитных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, ранние атеросклеротические поражения содержали кристаллы холестерина, которые увеличивались по мере прогрессирования заболевания. Кристаллы холестерина были ко-локализованы с компонентами NLRP3 инфламмасомы и способствовали высвобождению ИЛ-1 $\beta$ . У мышей с дефицитом рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), подвергнутых пересадке костного мозга с дефицитом NLRP3, ASC или ИЛ-1 $\alpha/\beta$  отмечалось снижение уровня ИЛ-18 и менее выраженное прогрессирование раннего атеросклероза. Позже обнаружили, что у Apoe<sup>-/-</sup>/Каспаза-1<sup>-/-</sup> мышей, получавших диету с высоким



содержанием жиров, площадь атеросклеротического поражения аорты и количество макрофагов в бляшках были значительно меньше, чем у Apoe-/- мышей при отсутствии разницы в уровне общего холестерина [25].

Далее в ряде клинических работ изучалась экспрессия различных компонентов NLRP3 инфламмасы. Повышенная экспрессия NLRP3, ASC, каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 наблюдалась в макрофагах и пенистых клетках при каротидном атеросклерозе [26]. У больных ИБС также было выявлено повышение экспрессии NLRP3 и ИЛ-1 $\beta$  в мононуклеарных клетках периферической крови [27]. Причем более высокие уровни экспрессии отмечались у пациентов с ОКС [27].

К основным факторам, активирующим NLRP3 инфламмасому в контексте атерогенеза, относят гипоксию, кристаллы холестерина, окисленные ЛНП, нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs) [28].

Первоначально была показана роль гипоксии в ангиогенезе бляшки, образовании пенистых клеток и формировании некротического ядра бляшки [29]. Позже было установлено, что гипоксия увеличивает экспрессию компонентов NLRP3 инфламмасы и способствует ее активации в макрофагах человека [30].

Помимо этого, NLRP3 инфламмоса является связующим звеном между отложением липидов и липопротеинов в артериальной стенке и воспалением, способствующим возникновению и прогрессированию атеросклероза [31]. Местное и системное воспаление, сопровождающее процесс атерогенеза, вызывает дисфункцию липопротеинов высокой плотности (ЛВП), которая характеризуется снижением способности ЛВП к эффлюксу (выведению) холестерина [32]. Дисфункция ЛВП вызывает накопление свободного холестерина в клеточной мембране и внеклеточном пространстве, что приводит к образованию кристаллов холестерина. Кристаллы холестерина могут перфорировать фиброзную покрывку, а также вызывать повреждение артериальной стенки, тем самым усиливая воспалительную реакцию, что в итоге может привести к разрыву или эрозированию бляшки [32]. В контексте атерогенеза кристаллы холестерина являются основным триггером активации NLRP3 инфламмасы [24]. Точные механизмы этой активации еще до конца не изучены, однако можно выделить следующие. Кристаллы холестерина способствуют высвобождению NETs нейтрофилами, что в дальнейшем вызывает активацию NLRP3 инфламмасы в макрофагах и еще больше образования NETs [31]. NETs представляют собой крупные внеклеточные паутинообразные структуры, содержащие ДНК, гистоны, протеазы и миелопероксидазу [31]. Эти структуры игра-

ют важную роль в патогенезе атеротромбоза [31]. Помимо этого, кристаллы холестерина вызывают повреждение лизосом в макрофагах и последующую активацию NLRP3 инфламмасы, что приводит к выработке атерогенных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. Повреждение лизосом, в свою очередь, может препятствовать аутофагии, которая имеет свойство подавлять активность NLRP3 инфламмасы, способствуя ее деградации в лизосомах [33]. Также кристаллы холестерина вызывают активацию NLRP3 инфламмасы путем повышения экспрессии CD36. Увеличение количества рецептора CD36 на мембране макрофагов усиливает поглощение окисленных ЛНП макрофагами, способствуя внутриклеточной кристаллизации холестерина и активации NLRP3 инфламмасы [34].

### **Противовоспалительные стратегии в клинической кардиологии: потенциал, проблемы, пути решения**

Канакинумаб и колхицин действуют на разных уровнях NLRP3 пути. Канакинумаб имеет конкретный таргет, а именно специфически ингибирует ИЛ-1 $\beta$ , предотвращая его связывание с рецептором ИЛ-1, активацию внутриклеточного ядерного фактора NF- $\kappa$ B и путей митоген-активируемой протеинкиназы [35]. Колхицин — препарат более широкого спектра действия. Помимо антинейтрофильных эффектов, колхицин ингибирует экспрессию гена пирина, тем самым замедляя сборку NLRP3 [36]. Кроме того, воздействуя на формирование микротрубочек, колхицин препятствует внутриклеточному транспорту адапторного белка ASC, который имеет значение для ко-локализации белков NLRP3 [37]. Также колхицин блокирует каспаза-1-опосредованную активацию про-ИЛ-1 $\beta$  наряду с уменьшением образования P2X7-ассоциированных пор и снижением потока калия, что является важным компонентом NLRP3 ответа [6].

В условиях ишемии миокарда активация инфламмасы NLRP3 происходит под воздействием активных форм кислорода. Пироптоз рассматривается как одно из проявлений воспалительного ответа на реперфузионное повреждение миокарда и как возможная причина неблагоприятного ремоделирования сердца после инфаркта. Экспериментальные исследования показали, что стратегии, подавляющие активацию NLRP3 инфламмасы в раннем реперфузионном периоде после ИМ, уменьшают общий размер инфаркта и предотвращают развитие неблагоприятного ремоделирования миокарда [38]. В клинических условиях известно, что лечение канакинумабом больных, перенесших ИМ, приводило к снижению количества госпитализаций по поводу СН и уменьшению связанных с ней смертельных случаев [39]. На сегодняшний день эти данные являются самым

убедительным доказательством, подтверждающим предполагаемую роль NLRP3 инфламасомы и ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе прогрессирования постинфарктной СН [19].

Безусловно, результаты клинических исследований последних лет говорят о большом потенциале противовоспалительных стратегий. Однако вопросы, с которыми мы будем сталкиваться при назначении противовоспалительных молекул, являются по-прежнему актуальными. Их можно рассмотреть на примере колхицина. Одним из вопросов является изучение "восприимчивости" пациентов к положительным эффектам противовоспалительной терапии. Кому препарат принесет большую пользу? Каковы основания для назначения дополнительного препарата, которым должны руководствоваться врачи-кардиологи? В одном случае это могут быть больные с рецидивами MACE, несмотря на проводимую оптимальную терапию. В другом — все больные с установленным атеросклерозом при отсутствии противопоказаний — по аналогии с комплексной моделью лечения СН. В пользу этого могут говорить результаты недавнего исследования, согласно которым у больных, принимавших статины, остаточный воспалительный риск лучше предсказывал вероятность сердечно-сосудистой смерти, чем остаточный холестеринный риск [40]. Еще одним показанием к назначению колхицина может быть уровень высокочувствительного СРБ в плазме крови  $>2$  мг/л на фоне терапии статинами. Вместе с тем надо сказать, что в COLCOT и LoDoCo2 уровень СРБ не являлся основанием для включения больных в исследования [11, 12]. Более того, уровень СРБ не является специфичным маркером конкретного состояния.

Следующий вопрос в применении колхицина — это время начала его приема. На сегодня это препарат преимущественно для больных хронической ИБС. Да, в COLCOT включались пациенты в течение 30 дней после инфаркта, но подавляющее большинство из них были рандомизированы через 15 дней, т.е. после стабилизации состояния [12]. Данные о применении колхицина при ОКС пока ограничены и носят противоречивый характер [41, 42]. Возможно, это связано с тем, что механизмы, которые приводят к нестабильности атеросклеротической бляшки — разрыву или эрозии бляшки с тромбозом — отличаются друг от друга и до сих пор полностью не изучены, в т.ч. и место занимаемое NLRP3 инфламасомой [43]. При разрыве тонкая фиброзная оболочка, покрывающая богатое липидами ядро бляшки, разрывается, обнажая содержимое бляшки в просвет сосуда, вызывая тромбоз, который приводит к нарушению кровотока в коронарном сосуде. Эрозию же рассматривают как преимущественно эндотелиальную патологию, нарушение механизма апоптоза эндотелия, когда фиброзная покрывка

не повреждается, но рядом с зоной "оголения" эндотелия формируется тромб [43]. При эрозии воспалительный процесс, вероятно, выражен меньше, чем при разрыве бляшки. Исходя из этого, противовоспалительная стратегия у данной группы пациентов может не иметь ожидаемого успеха. Дальнейшие исследования различий в механизмах, приводящих к нестабильности атеросклеротической бляшки, являются важным компонентом в разработке персонализированного подхода к назначению противовоспалительной терапии больным с ССЗ. Так, различию в подходах к ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от морфологического субстрата атеротромбоза посвящено исследование EROSION [44]. В нем 78,3% пациентов со стенозом коронарной артерии  $<70\%$ , имеющих по данным оптической когерентной томографии в качестве субстрата эрозированную атеросклеротическую бляшку, через 1 мес. консервативной антитромботической терапии достигли конечной точки — более чем 50% уменьшения объема тромба. При этом через 1 год консервативной терапии 92,5% пациентов не имели MACE [45]. Эти данные продемонстрировали, что пациенты с эрозией атеросклеротической бляшки представляют собой отдельную группу пациентов, у которой может иметь преимущество неинвазивный подход к лечению.

Другой серьезный вызов для противовоспалительных стратегий в лечении больных с ССЗ — это поиск баланса между пользой и побочными эффектами. Наиболее частыми побочными эффектами являются диарея, рвота, миалгии. К редким, но более серьезным, относятся подавление ростков кроветворения и миотоксичность, включая рабдомиолиз. Помимо этого, может увеличиваться риск развития инфекционных состояний, в частности, пневмоний. Противопоказаниями к приему колхицина являются тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Таким образом, актуальными остаются исследования, направленные на поиск более специфических биомаркеров для оценки соотношения пользы и риска противовоспалительного лечения.

Изучение воспалительного процесса, протекающего в атеросклеротической бляшке у больных ИМ, является сложной задачей. Одним из инструментов, позволяющим охарактеризовать воспаление при атеросклерозе у больных ИМ, может стать тромбоаспирация с последующим исследованием тромбоасpirата. Чрескожная аспирация тромба и определение воспалительных маркеров в крови дает возможность изучить воспалительный процесс, протекающий при атеросклерозе *in vivo*. В настоящее время рутинное проведение тромбоаспирации у больных ИМ не рекомендуется ввиду не установленной пользы и риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее тромбоаспирация по-прежнему

может быть рассмотрена в случае выраженного остаточного тромбоза [46]. На сегодняшний день данные о воспалительных характеристиках состава артериальных тромбов и их ассоциациях с клинической картиной и прогнозом пациентов, перенесших ИМ, носят крайне лимитированный характер. Так, Nordeng J, et al. в 2021 г выявили положительную корреляцию между уровнем экспрессии в тромбоаспирате NLRP3, рецепторов к ИЛ-6 и уровнем сердечного тропонина у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (n=33) [47].

### Заключение

Ассоциация "NLRP3 инфламмазома — ИЛ-1 $\beta$  — ИЛ-6 — ИЛ-18 — СРБ" занимает важное место в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Она принимает участие как в атерогенезе и дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и в процессах постинфарктного ремоделирования сердца. РКИ противовоспалительных молекул последних лет выделили именно NLRP3 инфламмазому как эффективную терапевтическую мишень для лечения больных ССЗ.

Одобрение колхицина FDA и первые клинические рекомендации по применению колхицина у больных со стабильной ИБС стали новым этапом в кардиологии. Впервые врач-кардиолог имеет возможность влиять не только на остаточный липидный и тромботический риск, но и на воспалительный компонент — т.е. целостно воздействовать на патофизиологию атеросклероза.

С позиции врача-кардиолога важным вопросом является определение показаний для назначе-

ния противовоспалительного лечения для каждого конкретного пациента, получение убедительных оснований для введения дополнительного препарата в свою рутинную практику. Более того, побочные эффекты противовоспалительной терапии, коморбидность и полипрагмазия подчеркивают целесообразность предварительного отбора пациентов, которые смогут получить пользу от назначения противовоспалительных агентов. Другим вопросом остается исследование роли NLRP3 инфламмазома и эффективности колхицина при острой ишемии миокарда. Поэтому актуальными остаются направления по изучению и разработке клинико-иммунологического фенотипирования больных, стратификации пациентов с учетом концепции остаточного тромботического, липидного и воспалительного риска, выявлению новых маркеров сосудистого воспаления. Вклад в это может внести мультимодальная визуализация коронарного русла у больных ИМ, а также тромбоаспирация с последующим комплексным молекулярным исследованием материала. Все это требует от врача-кардиолога понимания основ молекулярных механизмов воспалительной реакции и продолжения тесного взаимодействия со специалистами по фундаментальной кардиологии и иммунологии.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400 "Характеристики инфламмазного типа воспаления при атеротромбозе у больных острым инфарктом миокарда".

### Литература/References

- Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. The Lancet. 2017; 389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
- Camacho X, Neckoff L, Wright FL, et al. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1.95 million events in 80.4 million people in four countries. Lancet Public Health. 2022;7(3):e229-e239. doi:10.1016/S2468-2667(22)00006-8.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361-71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Ritsinger V, Nyström T, Saleh N, et al. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: A nationwide study in the SWEDEHEART registry. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(17):1890-901. doi:10.1177/2047487319901063.
- Steen DL, Khan I, Andrade K, et al. Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 2022;11(9):e022198. doi:10.1161/JAHA.121.022198.
- Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, et al. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. Cardiovasc Res. 2021;117(2):411-22. doi:10.1093/cvr/cvaa211.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. Eur Heart J. 2021;42(28):2745-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab221.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
- Martinson F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$ . Mol Cell. 2002; 10(2):417-26. doi:10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
- Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Núñez G. The inflammasome: a caspase-1 activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. Nat Immunol. 2009;10(3):241-7. doi:10.1038/ni.1703.
- Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. JACC Basic Transl Sci. 2021;7(1):84-98. doi:10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
- Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):477-89. doi:10.1038/s41577-019-0165-0.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- $\kappa$ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J Immunol Baltim Md 1950. 2009;183(2):787-91. doi:10.4049/jimmunol.0901363.
- Xing Y, Yao X, Li H, et al. Cutting Edge: TRAF6 Mediates TLR/IL-1R Signaling-Induced Nontranscriptional Priming of the NLRP3 Inflammasome. J Immunol Baltim Md 1950. 2017;199(5):1561-66. doi:10.4049/jimmunol.1700175.
- Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):203-14. doi:10.1038/nrcardio.2017.161.

20. Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*. 2016;535(7610):153-8. doi:10.1038/nature18629.
21. Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526(7575):660-5. doi:10.1038/nature15514.
22. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, et al. Interleukin 18 in acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc*. 2000;84(6):668. doi:10.1136/heart.84.6.668.
23. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 $\beta$  decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):656-60. doi:10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3.
24. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61. doi:10.1038/nature08938.
25. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(2):162-8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.07.058.
26. Parnell Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003031. doi:10.1161/JAHA.115.003031.
27. Niyonzima N, Bakke SS, Gregersen I, et al. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2020;60:102985. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102985.
28. Jin Y, Fu J. Novel Insights Into the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012219. doi:10.1161/JAHA.119.012219.
29. Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, Libby P. Moderate Hypoxia Potentiates Interleukin-1 $\beta$  Production in Activated Human Macrophages. *Circ Res*. 2014;115(10):875-83. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304437.
30. Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Hypoxia But Not Inflammation Augments Glucose Uptake in Human Macrophages. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):603-14. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.044.
31. Hofbauer TM, Ondracek AS, Lang IM. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Thrombosis. In: von Eckardstein A, Binder CJ, eds. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Springer; 2022.
32. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management — The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):192-201. doi:10.1001/jamacardio.2022.3926.
33. Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 $\beta$  production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol*. 2012;13(3):255-63. doi:10.1038/ni.2215.
34. Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPAR $\gamma$  signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation. *Redox Biol*. 2017;11:350-64. doi:10.1016/j.redox.2016.12.005.
35. Rondeau JM, Ramage P, Zurini M, Gram H. The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1 $\beta$ . *mAbs*. 2015;7(6):1151-60. doi:10.1080/19420862.2015.1081323.
36. Nidorf SM, Eikelboom JW, Thompson PL. Targeting cholesterol crystal-induced inflammation for the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):45-52. doi:10.1177/1074248413499972.
37. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454-60. doi:10.1038/ni.2550.
38. Liu Y, Lian K, Zhang L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(5):415. doi:10.1007/s00395-014-0415-z.
39. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
40. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*. 2023;401(10384):1293-301. doi:10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
41. Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of Colchicine on Myocardial Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-69. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056177.
42. Nogic J, Mehta O, Tong D, et al. Colchicine in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2023;12(1):171-81. doi:10.1007/s40119-022-00298-y.
43. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2019;124(1):150-60. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.
44. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J*. 2017;38(11):792-800. doi:10.1093/eurheartj/ehw381.
45. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography—Based Management in Plaque Erosion). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):e005860. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860.
46. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;ehad191. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
47. Nordeng J, Schandiz H, Solheim S, et al. The Inflammasome Signaling Pathway Is Actively Regulated and Related to Myocardial Damage in Coronary Thrombi from Patients with STEMI. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:e5525917. doi:10.1155/2021/5525917.