

Инфламмосомы — новый потенциальный биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор)

Тимофеев Ю. С.^{1,3}, Метельская В. А.^{1,2}, Рахмонова Ш. М.^{1*}, Борисова А. Л.¹, Джиева О. Н.^{1,3}, Драпкина О. М.^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Цель обзора — провести анализ публикаций, посвященных исследованиям белков инфламмосомного профиля у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в качестве потенциальных диагностических маркеров. Инфламмосомы представляют собой цитоплазматические высокомолекулярные белковые комплексы, активация которых приводит к развитию воспаления посредством высвобождаемых провоспалительных цитокинов. К наиболее изученным типам инфламмосом относят NLRP3-инфламмосомы, которые вовлечены в развитие системного и локального воспаления, в том числе в миокарде. В состав NLRP3-инфламмосомы входят рецепторный/сенсорный белок NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3), адапторный белок ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) и эффекторный белок — фермент каспаза-1. Рецепторный белок NLRP3, являясь структурным компонентом инфламмосомы NLRP3, выполняет функцию внутриклеточного паттерн-распознающего рецептора, который распознает патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные сигналы опасности (danger-associated molecular patterns, DAMPs, молекулы поврежденных клеток). Активация данного рецептора приводит к сборке инфламмосом NLRP3, с последующим высвобождением интерлейкин-1 β и интерлейкин-18. В обзоре приводятся данные о строении и классификации инфламмосомы NLRP3, рассмотрены пути ее активации, в том числе при ХСН, обсуждается роль инфламмосомы NLRP3 в патогенезе ХСН в сочетании с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Особое внимание в обзоре уделено анализу результатов исследований биомаркеров инфламмосомного профиля, возможности их количественного определения и применения с целью улучшения диагностики, прогнозирования и персонализации лечения ХСН. Накопленные данные клинических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о необходимости комплексного анализа белков инфламмосомного профиля у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфламмосома, NLRP3, биомаркер, цитокины, хроническое низкоинтенсивное воспаление.



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Рахмонова Ш. М., Борисова А. Л., Джиева О. Н., Драпкина О. М. Инфламмосомы — новый потенциальный биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2026;22(1):52-59. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3220. EDN: PXNUVM

Inflammasomes: a novel potential biomarker for chronic heart failure (review)

Timofeev Yu. S.^{1,3}, Metelskaya V. A.^{1,2}, Rakhmonova Sh. M.^{1*}, Borisova A. L.¹, Dzhioeva O. N.^{1,3}, Drapkina O. M.^{1,3}

¹National Medical Research Center for therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

The objective of this review is to analyze publications about biochemical studies of inflammasome profile proteins in patients with heart failure as diagnostic markers and promising therapeutic targets. Inflammasomes are cytoplasmic high-molecular protein complexes, which activation leads to the development of inflammation through the release of proinflammatory cytokines. The most studied types of inflammasomes are NLRP3 inflammasomes, which contribute to the development of systemic and local inflammation, including in the myocardium. The NLRP3 inflammasome comprises the receptor/sensor protein NLRP3 (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3), the adaptor protein ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD), and the effector protein caspase-1. The NLRP3 receptor protein, as a structural component of the NLRP3 inflammasome, functions as an intracellular pattern-recognition receptor that detects pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and danger-associated molecular patterns (DAMPs, molecules from damaged cells). Activation of this receptor triggers the assembly of the NLRP3 inflammasome, leading to the release of interleukin-1 β and interleukin-18. The article presents data on studies of inflammasome profile biomarkers and the possibility of their use in order to improve diagnostics, prognosis and personalisation of treatment of heart failure. The accumulated data of clinical and experimental studies convincingly indicate the necessity for further comprehensive analysis of inflammasome profile proteins in patients with heart failure.

Keywords: chronic heart failure, inflammasome, NLRP3, biomarker, cytokines, chronic low-grade inflammation.

For citation: Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Rakhmonova Sh. M., Borisova A. L., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Inflammasomes: a novel potential biomarker for chronic heart failure (review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2026;22(1):52-59. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3220. EDN: PXNUVM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shahlo_rm@mail.ru

Received/Поступила: 08.07.2025

Review received/Рецензия получена: 09.08.2025

Accepted/Принята в печать: 02.02.2026

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является конечной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний. В структуре сердечной недостаточности >70% от всех случаев составляет ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). В популяции среди лиц >60 лет встречаемость этой патологии составляет 4,9% [1]. В Российской Федерации частота данной патологии в течение 20-летнего наблюдения с 1998 по 2017 гг. увеличилась с 6,1 до 8,2% [2]. Прогнозируется, что с учетом увеличения продолжительности жизни, возрастанием распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД-2), частота выявления ХСНсФВ будет расти.

Диагноз ХСНсФВ не всегда однозначен — несмотря на использование в клинической практике европейского (HFA-PEFF — Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography and natriuretic peptide, Functional testing, Final etiology) и американского (H2FPEF — Heavy, Hypertensive, Atrial fibrillation, Pulmonary hypertension, Elder, Filling pressure) алгоритмов диагностики ХСНсФВ, объединяющих в себе клинические, эхокардиографические критерии и биохимический маркер N-концевой промозговой натрийуретический пептид, трудности в установлении диагноза сохраняются. Это может быть связано с не всегда полноценной оценкой всех необходимых параметров эхокардиографии врачами функциональной диагностики, неспецифичностью клинических признаков (слабость — 59%, отеки нижних конечностей — 45%, ортопноэ — 22%, расширение яремных вен — 17%, мелкопузырчатые хрипы при аускультации легких — 11% и т.д.) [3], а также с относительно низкой отрицательной прогностической ценностью натрийуретических пептидов при ХСНсФВ [4], особенно у пациентов с ожирением и/или нарушением функции почек. Очевидно, что для уточнения диагноза требуется комплексная оценка клинико-инструментальных и лабораторных параметров.

ХСНсФВ — это гетерогенное заболевание, часто ассоциирующееся с фибрилляцией предсердий (ФП), артериальной гипертензией (АГ), СД-2 и ожирением, пожилым возрастом, женским полом [5]. При сосуществовании вышеупомянутых заболева-

ний с ХСНсФВ есть общий фактор в виде хронического низкоинтенсивного воспаления, которое запускает и сопровождает непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе, приводящих к развитию ХСН. В пользу этого свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов при ХСН, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, а также С-реактивный белок, причем уровень этих соединений в крови прямо коррелирует с тяжестью ХСН [6].

В последние годы наряду с вышеперечисленными провоспалительными цитокинами внимание исследователей привлекает NLRP3-инфламмосома (nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3) — цитоплазматический высокомолекулярный белковый комплекс, активация которого сопровождается продукцией активных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-18 и приводит к развитию воспаления [7].

Цель обзора — провести анализ публикаций, посвященных биохимическим исследованиям белков инфламмосомного профиля у больных с ХСН в качестве потенциальных диагностических маркеров.

Методология исследования

Проведен поиск и анализ источников в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по ключевым словам: «хроническая сердечная недостаточность, ХСН» (heart failure, HF), «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНсФВ» (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), «инфламмосома NLRP3» (inflammasome NLRP3). Проводился поиск по каждому биологическому маркеру инфламмосомного профиля: «интерлейкин-1 β , ИЛ-1 β » (Interleukin-1 β , IL-1 β), «интерлейкин-18, ИЛ-18» (Interleukin-18, IL-18), «каспаза-1» (Caspase-1). Глубина поиска для зарубежных и отечественных работ составила 24 года, с 2000 по 2024 гг. Таким образом, в обзор включено 52 источника, содержащие данные актуальных экспериментальных, лабораторных, оригинальных клинических исследований и систематических обзоров. Настоящий обзор является нарративным и не соответствует критериям PRISMA.

Результаты

Биохимические особенности инфламмосомы NLRP3

NLRP3-инфламмосома состоит из трех компонентов: это рецепторный белок NLRP3 (NOD-, LRR- и pyrin domain-containing protein 3), адапторный белок ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) и эффекторный белок — фермент каспаза-1. Строение инфламмосомы NLRP3 представлено на рис.

Рецепторный паттерн-распознающий белок NLRP3 содержит 3 домена: NACHT (нуклеотид-связывающий и олигомеризующий домен); LRR (богатый лейциновыми повторами домен); PYD (пириновый домен). Адапторный белок ASC включает в себя 2 взаимодействующих субдомена PYD и CARD. Паттерн-распознающие рецепторы (PRR, pattern recognition receptors) играют ключевую роль в формировании инфламмосом [8]. Все перечисленные белки находятся в цитоплазме в неактивной фор-

ме до тех пор, пока не подвергнутся воздействию триггерных факторов. Их активация сопровождается конформационными изменениями и способствует инициации сборки инфламмосом [9]. При запуске сборки инфламмосомы PYD-домен паттерн-распознающего рецептора NLRP3 взаимодействует с PYD-доменом адапторного белка ASC, в то время как CARD-домен адапторного белка ASC взаимодействует с CARD-доменом эффекторного белка каспазы-1. Следовательно, адапторный белок ASC является «мостом», связывающим паттерн-распознающий рецептор NLRP3 и эффекторный белок каспазу-1 [10].

На мембране лейкоцитов наблюдается широкая экспрессия Toll-подобных рецепторов, активация которых приводит к фосфорилированию и лизису ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB и высвобождению активной молекулы NF-κB. В свою очередь, NF-κB проникает в ядро клетки и запускает транскрипцию предшественников ИЛ (про-ИЛ-1β, про-ИЛ-18) и NLRP3 [11]. Запускается сборка инфламмосомы NLRP3, при этом входящая в ее состав

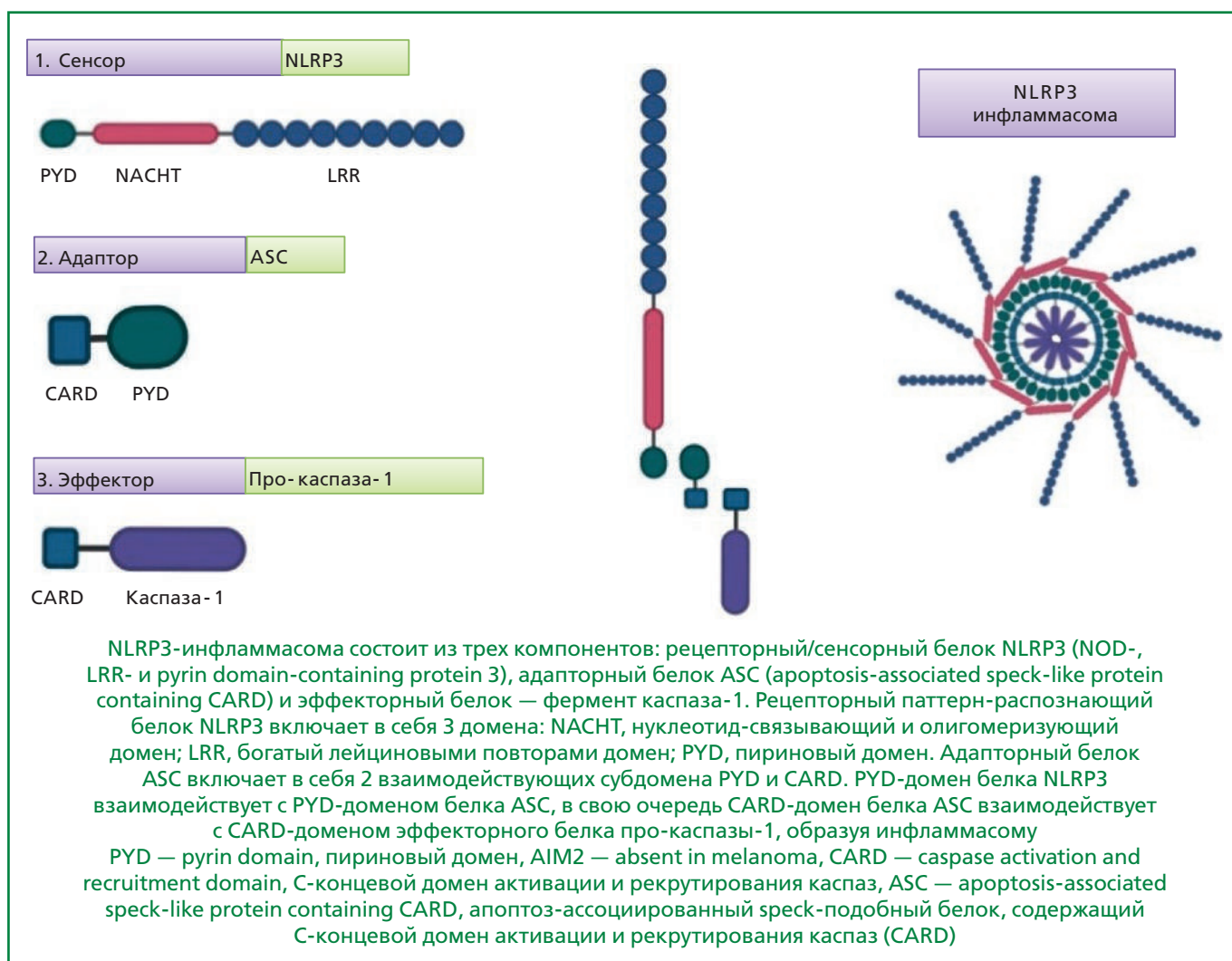


Рисунок. Строение инфламмосомы NLRP3.

каспаза-1 осуществляет гидролиз про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 и их трансформацию в зрелые формы ИЛ-1 β и ИЛ-18 [12]. Примечательно, что сборка инфламмосом NLRP3 происходит не только в лейкоцитах, но и в клетках сердечно-сосудистой системы: эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [8].

Существует ряд эндогенных стимулирующих факторов, способствующих экспрессии белков, входящих в комплекс инфламмосомы NLRP3, среди которых можно выделить: изменения внутриклеточной концентрации ионов (K^+ и Ca^{2+}), активные формы кислорода (АФК) и молекулы поврежденных клеточных органелл.

Изменения внутриклеточной концентрации ионов

Было обнаружено, что снижение внутриклеточной концентрации ионов K^+ приводит к созреванию и высвобождению ИЛ-1 β [13]. Блокада K^+ оттока посредством увеличения его внеклеточной концентрации способствует подавлению активации NLRP3 инфламмосомы; наряду с этим снижение внутриклеточной концентрации K^+ активирует сборку инфламмосомы NLRP3. Активация инфламмосом NLRP3 может осуществляться и посредством взаимодействия молекулы аденозинтрифосфата с пуринергическими рецепторами (P2X7R), стимуляция которых сопровождается оттоком ионов K^+ , способствующим активации инфламмосомы NLRP3 [14]. Ионы Ca^{2+} также участвуют в различных межклеточных взаимодействиях, тесно ассоциированных с активацией NLRP3 инфламмосом. Так, было показано, что хелатирование Ca^{2+} с помощью кальциевого хелатора-BAPTA-AM подавляет секрецию ИЛ-1 β , что может быть связано с вовлеченностью ионов Ca^{2+} в процесс активации инфламмосомы NLRP3 [15]. В более поздней работе было продемонстрировано, что подавление Ca^{2+} -чувствительных рецепторов сопровождается снижением активности инфламмосомы NLRP3 [16].-

Активные формы кислорода в активации инфламмосом

Известно, что АФК являются побочными продуктами различных аэробных метаболических процессов. Источником АФК, в частности, служит мембранный ферментный комплекс — НАДФН (никотинамид динуклеотид фосфат восстановленный)-оксидаза (NOX), однако данные о его взаимосвязи с инфламмосомой NLRP3 противоречивы. Так, в работе Z. Zhong и соавт. было показано, что ингибирование NOX не влияет на активацию NLRP3 инфламмосомы в человеческих и мышечных клетках [17], тогда как в исследовании M. W. Ma и соавт. ингибирование NOX2 способствовало активации инфламмосомы NLRP3 на мышечных моделях ишемического инсульта головного мозга [18]. В другом исследовании также было показано, что ин-

гибиторы продукции АФК могут блокировать активацию NLRP3 инфламмосомы [19]. Таким образом, есть свидетельства о вовлеченности АФК в процесс активации NLRP3 инфламмосомы, однако понимание механизмов этого процесса требует дальнейших исследований [20].

Интерес представляют и данные о связи инфламмосом с митохондриальной дисфункцией. При ингибировании одного из звеньев митохондриальной дыхательной цепи переноса электронов кислород, который является их конечным акцептором, может накапливаться в виде митохондриальных АФК (мтАФК). K. Nakahira и соавт. показали, что мтАФК необходимы для активации NLRP3 в ответ на стимуляцию посредством аденозинтрифосфата на мышечных моделях сепсиса. Так, у мышей без митохондриального протективного белка обнаруживали более высокую концентрацию мтАФК и более высокую секрецию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [21]. Другим следствием митохондриальной дисфункции является высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитоплазму с ее последующим свободно-радикальным окислением. Окисленная мтДНК способна связываться с инфламмосомой NLRP3 и активировать ее [22]. Позже было доказано, что синтез мтДНК индуцируется через TLR-сигнальный путь, который играет важную роль в активации инфламмосом [23].

Молекулы повреждённых клеточных органелл, захваченные макрофагами в результате фагоцитоза, которые не могут быть разрушены лизосомальными ферментами, вызывают разрыв лизосомальной мембраны и выход содержимого лизосом в цитоплазму, что способствует активации NLRP3 инфламмосомы [24]. Высвобождение активных лизосомальных ферментов является значимым в процессе активации NLRP3 инфламмосомы. Одним из важнейших лизосомальных ферментов является катепсин В; имеются данные о том, что его секреция необходима для высвобождения ИЛ-1 β , но не влияет на продукцию неактивного предшественника про-ИЛ-1 β . Дальнейшие исследования различных катепсинов, таких как L, С, S и X продемонстрировали схожие результаты [25].

Помимо высвобождения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, активация инфламмосом может приводить к каспаза-1-зависимому пироптозу — разновидности запрограммированной гибели клетки, характеризующейся формированием пор в цитоплазматической мембране и осмотическим лизисом с выходом содержимого клетки во внеклеточное пространство [26].

Значение инфламмосомы NLRP3 при ХСН

Значение белков инфламмосом при ХСН изучалось в ряде экспериментальных исследований (табл.). Механизм развития ХСН тесно связан с ремоделированием миокарда, в реализации которого важную роль играют провоспалительные цитокины [27].

Таблица. Результаты исследований белков инфламмосомы NLRP3 при ХСН и ассоциированных состояниях

Автор, год	Объект, материал исследования	Нозология	Результаты исследования	Ссылка
Bracey NA, et al, 2013	Мыши, сердечная ткань, сыворотка	ХСН	Мыши с индуцированной ХСН были разделены на две подгруппы, с делецией гена <i>NLRP3</i> (–/–) и без делеции. В миокарде мышей с <i>NLRP3</i> (–/–) наблюдалось уменьшение инфильтрации мононуклеарными клетками. В сыворотке крови мышей с <i>NLRP3</i> (–/–) выявлено значительное снижение уровня ИЛ-1β по сравнению с мышами без делеции гена <i>NLRP3</i> . Также была снижена активность прокаспазы-1 в миокарде мышей с <i>NLRP3</i> (–/–).	[30]
Kawaguchi M, et al, 2011	Мыши, сердечная ткань	ИБС	У мышей с синдромом ишемии-реперфузии, лишенных ключевых компонентов инфламмосом (ASC-белка и каспазы-1), воспалительные реакции и связанные с ними повреждения, включая инфаркт миокарда, фиброз и нарушение функции миокарда, были существенно ниже, что также отражалось низкой активностью ИЛ-1β в миокарде.	[31]
Gan W, et al, 2018	Мыши, сердечная ткань	АГ	На модели мышей, которым была индуцирована гипертония посредством инфузии АТ II, было обнаружено, что введение EMD638683 — высокоселективного ингибитора NLRP3 инфламмосомы, подавляло фиброз и ремоделирование миокарда, а также значительно уменьшало воспаление в миокарде за счет уменьшения активности ИЛ-1β и существенного снижения экспрессии белка NLRP3 в миокарде.	[42]
Xie Y, et al, 2020.	Мыши, сердечная ткань	СД-2	У мышей с диабетической кардиомиопатией наблюдалось усиление экспрессии NLRP3, прокаспазы-1, активной каспазы-1 и зрелого ИЛ-1β. Их миокард характеризовался фиброзом, гипертрофией и структурно-функциональными нарушениями. Подавление экспрессии NLRP3 приводило к уменьшению уровней активной каспазы-1, ИЛ-1β и пироптоза.	[46]
Scott LJr, et al, 2021	Человек и животные модели, сердечная ткань	ФП Ожирение	У людей с ожирением и экспериментальных животных с ожирением (диет-индуцированные модели ожирения мышей и овец) наблюдалась повышенная активность NLRP3 инфламмосомы в тканях предсердий, которая коррелировала с увеличением массы тела. Данные результаты демонстрируют, что инфламмосома NLRP3 является возможным фактором предсердного аритмогенеза, индуцированного ожирением, и устанавливают связь между ФП, вызванной ожирением, и активацией NLRP3-инфламмосомы.	[51]

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрилляция предсердий, NLRP3 — nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor pyrin domain-containing-3, ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок, содержащий С-концевой домен активации и рекрутирования каспаз (CARD), АТ II — ангиотензин II

Ключевыми процессами, приводящими к ремоделированию миокарда, являются: повреждение миокарда вследствие пироптоза кардиомиоцитов и активация сердечных фибробластов. В эксперименте показано, что у мышей с ХСН обнаруживаются гиперацетилированные митохондрии, повышенная активность NLRP3 инфламмосомы, а также избыточное образование ИЛ-1β и ИЛ-18 [28]. В литературе описана связь ФНО-α и инфламмосомы NLRP3 при ХСН [29, 30]. В интактном миокарде ФНО-α не обнаруживается, однако в кардиомиоцитах животных моделей ХСН ФНО-α снижал сократимость сердца за счет подавления внутриклеточного высвобождения Ca²⁺. В свою очередь, ИЛ-18, который высвобождается в процессе активации инфламмосомы NLRP3, способствует выработке ФНО-α. Помимо этого ФНО-α может запускать ядерный путь NF-κB, что приводит к активации транскрипции белков инфламмосомы NLRP3 и ИЛ-1. Таким образом, имеет место перекрестное взаимодействие, ко-

торое усугубляет воспалительное повреждение ткани миокарда [31, 32]. Примечательно, что на мышинных моделях синдрома ишемии — реперфузии миокарда, инфламмосомы были активированы в фибробластах, но не в кардиомиоцитах, при этом наблюдалась гиперпродукция АФК и ИЛ-1β; это позволяет предполагать, что активация инфламмосом в сердечных фибробластах происходит за счет АФК [31]. Согласно данным экспериментальных исследований, кардиомиоциты при ХСН подвержены патологическому воздействию АФК, которые индуцируют активацию инфламмосом с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов из этих клеток. Помимо этого, инфламмосомы могут напрямую транспортироваться в соседние клетки через находящиеся в мембране туннелирующие нанотрубки (TNT — tunneling nanotubes) или TNT-подобные структуры (TNTL — tunneling nanotubes like), однако точный механизм такой транспортировки неизвестен [33].

ХСН и ФП часто сосуществуют, частота выявления ФП при ХСН составляет 40-60% [34]. По данным С. Дие и соавт. у пациентов с ХСН ФП наблюдалась более чем у 50% исследуемых [5]. Одной из гипотез взаимосвязи между ХСНсФВ и ФП является наличие общих факторов, влияющих на миокард предсердий и желудочков; к ним относятся ишемия, воспаление или воспалительная инфильтрация миокарда [5]. Вялотекущее/низкоинтенсивное воспаление является общим фактором для ХСН и ФП. Хроническое вялотекущее воспаление индуцирует выработку АФК и цитокинов, что провоцирует в миокарде предсердий фиброз, гипертрофию и апоптоз, лежащие в основе развития ФП [35]. В результате воспаления увеличивается проницаемость эндотелия сосудов миокарда предсердий, что вызывает миграцию иммунных клеток в ткани предсердий [36]. Анализ образцов тканей правого и левого предсердий 46 пациентов с ФП, перенесших операцию на клапанах сердца или коронарное шунтирование, показал, что количество иммунных клеток было повышено в левом предсердии пациентов с ритмом ФП по сравнению с пациентами, у которых был синусовый ритм [37]. Иммунные клетки, инфильтрирующие предсердия, выделяют провоспалительные цитокины, которые способствуют дисфункции кардиомиоцитов. В ряде исследований описано, что при ФП имеет место повреждение кардиомиоцитов и активация внутриклеточных иммунных процессов, включая сборку инфламмосомы NLRP3 с последующей продукцией ИЛ-1 β и ИЛ-18 [38, 39]. Таким образом, в результате цитокинового перекрестного взаимодействия между сердечными фибробластами, иммунными клетками и кардиомиоцитами происходит ремоделирование предсердий, являющееся непосредственным субстратом для ФП.

Еще одним фактором, ассоциированным с ХСН, является АГ, в патогенезе которой хроническое воспаление рассматривается как один из пусковых механизмов. В одном из обсервационных исследований у пациентов с АГ были обнаружены повышенные уровни ИЛ-1 β , что послужило толчком к изучению потенциальной роли инфламмосомы NLRP3 [40]. К. Shirasuna и соавт. на модели беременных мышей с отсутствием гена, кодирующего экспрессию белка NLRP3 и ASC (-/-), индуцировали преэклампсию посредством инъекции ангиотензина II (АТ II). У мышей линии NLRP3-/- АГ была предотвращена, в то время как у мышей линии ASC-/- значительного снижения артериального давления не наблюдалось. Эти результаты служат экспериментальным свидетельством наличия связи инфламмосомы NLRP3 с развитием АГ [41]. В другом экспериментальном исследовании на мышах инфузия АТ II сопровождалась активацией NLRP3 инфламмосомы и секрецией цитокинов, приводящих к воспалительному процессу в миокарде с последующим миокардиальным фиброзом. Примечательно, что применение соединения

EMD638683, высокоселективного ингибитора, подавляющего активность NLRP3 инфламмосомы, приводило к снижению миокардиального фиброза у линии мышей с АТ II-индуцированной АГ [42].

СД-2 нередко сопутствует ХСН, являясь ее независимым фактором риска, увеличивает вероятность ее возникновения в 2-4 раза [43]. В ряде исследований было показано, что гипергликемия и гиперлипидемия могут способствовать увеличению экспрессии АФК [44], что приводит к активации пути NF- κ B и способствует транскрипции NLRP3, про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 [45]. В экспериментальном исследовании Y. Xie и соавт. на мышинных моделях СД-2 в биоптатах сердечной ткани наблюдалась повышенная экспрессия белка NLRP3. В результате повышенной активности инфламмосомы NLRP3 в сердечной ткани развивается воспаление миокарда с дальнейшим его ремоделированием, что лежит в основе развития диабетической кардиомиопатии с последующим прогрессированием до ХСН [46].

Сочетание ХСН и ожирения широко распространено во всем мире. Для людей с избыточным весом характерны более высокая тяжесть, распространенность и частота ХСН по сравнению с лицами с нормальным весом [47]. Известно, что при ожирении уровень провоспалительных цитокинов повышен как в кровотоке, так и в тканях. Кроме того, наличие эпикардиальной жировой ткани в избыточном количестве, как компонента висцерального ожирения, дополнительно способствует развитию хронического вялотекущего воспаления с участием провоспалительных цитокинов, способствуя как локальному, так и системному воспалению [48, 49]. Патологическая связь между ожирением и ХСН объясняется, в основном, нарушением электрической проводимости сердца и структурным ремоделированием, вызванным ожирением [50]. В исследовании L. Jr. Scott и соавт. с использованием образцов тканей предсердий людей с ожирением и экспериментальных животных с ожирением (диет-индуцированные модели ожирения мышей и овец) наблюдалась повышенная активность NLRP3 инфламмосомы в тканях предсердий, которая коррелировала с увеличением массы тела [51].

В связи с анатомическими особенностями расположения эпикардиальной жировой ткани, непосредственно контактирующей с миокардом, а также с общим источником кровоснабжения, инфламмосомы NLRP3 из эпикардиальной жировой ткани способны поступать в миокард и локально высвобождать транспортируемые цитокины, приводя к индуцированию/усилению воспаления, утяжеляющего течение ХСН [52].

Заключение

Установление диагноза и эффективное лечение ХСНсФВ остаются нерешенной проблемой в кардиологии, что определяет целесообразность проведе-

ния научных исследований, направленных на обнаружение дополнительных диагностических маркеров заболевания и его осложнений. Современные исследования ХСН активно фокусируются на биомаркерах, в том числе на биомаркерах инфламмосомного профиля. Накопленные данные клинических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о необходимости комплексного анализа белков инфламмосомного профиля для понимания путей развития ХСН. Это связано с тем, что ХСН — это гетерогенное заболевание с различными этиологическими факторами и механизмами развития. Очевидно, что один единственный маркер не способен адекватно отразить полноценную картину, именно поэтому мультимаркерный подход, включающий одновременное определение нескольких белков инфламмосомного профиля, представляет собой значительный шаг вперед в понимании патогенеза ХСН. Дальнейшие исследования нацелены на установление оптимальных комбинаций белков инфламмосомного профиля и определение пороговых значений для каждого биомаркера и их сочетаний. Это позволит создать более чувствительные и специфичные диагностические и прогностические инструменты, которые дополняют существующие клинические и ин-

струментальные методы диагностики. Разработка алгоритмов, использующих мультимаркерный анализ белков инфламмосомного профиля, позволит предложить новые стратегии раннего выявления и лечения ХСН.

Отношения и Деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания «Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта» (2025-2027 гг., регистрационный номер И125011901994-4).

Relationships and Activities. The study was conducted as part of the state-funded project titled “Development of an information-analytical system for predicting and improving outcomes through optimization of management approaches for patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods” (2025–2027, registration number И125011901994-4).

Литература/References

- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. DOI:10.1002/ejhf.483.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004962. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.
- Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-8. DOI:10.1002/ehf2.12235.
- Dye C, Cruz MD, Larsen T, et al. A review of the impact, pathophysiology, and management of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart J Plus.* 2023;33:100309. DOI:10.1016/j.ahjo.2023.100309.
- Wu J, Dong E, Zhang Y, Xiao H. The Role of the Inflammasome in Heart Failure. *Front Physiol.* 2021;12:709703. DOI:10.3389/fphys.2021.709703.
- Mathur A, Hayward JA, Man SM. Molecular mechanisms of inflammasome signaling. *J Leukoc Biol.* 2018;103(2):233-57. DOI:10.1189/jlb.3MR0617-250R.
- Próchnicki T, Mangan MS, Latz E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation. *F1000Res.* 2016;5:F1000-Faculty. DOI:10.12688/f1000research.8614.1.
- Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):397-411. DOI:10.1038/nri3452.
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(7):407-20. DOI:10.1038/nri.2016.58.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009;183(2):787-91. DOI:10.4049/jimmunol.0901363.
- Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor, OLT1177 (dapansutrile), reduces infarct size and preserves contractile function after ischemia reperfusion injury in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;73(4):215-22. DOI:10.1097/FJC.0000000000000658.
- Walev I, Klein J, Husmann M, et al. Potassium regulates IL-1 β processing via calcium-independent phospholipase A2. *J Immunol.* 2000;164(10):5120-4. DOI:10.4049/jimmunol.164.10.5120.
- Schmid-Burgk JL, Gaidt MM, Schmidt T, et al. Caspase-4 mediates non-canonical activation of the NLRP3 inflammasome in human myeloid cells. *Eur J Immunol.* 2015;45(10):2911-7. DOI:10.1002/eji.201545523.
- Brough D, Le Feuvre RA, Wheeler RD, et al. Ca²⁺ stores and Ca²⁺ entry differentially contribute to the release of IL-1 β and IL-1 α from murine macrophages. *J Immunol.* 2003;170(6):3029-36. DOI:10.4049/jimmunol.170.6.3029.
- Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature.* 2012;492(7427):123-27. DOI:10.1038/nature11588.
- Zhong Z, Zhai Y, Liang S, et al. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun.* 2013;4(1):1611. DOI:10.1038/ncomms2608.
- Ma MW, Wang J, Dhandapani KM, Brann DW. NADPH oxidase 2 regulates NLRP3 inflammasome activation in the brain after traumatic brain injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017(1):6057609. DOI:10.1155/2017/6057609.
- Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, et al. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol.* 2011;187(2):613-7. DOI:10.4049/jimmunol.1100613.
- Zheng Y, Xu L, Dong N, Li F. NLRP3 inflammasome: The rising star in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:927061. DOI:10.3389/fcvm.2022.927061.
- Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011;12(3):222-30. DOI:10.1038/ni.1980.
- Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity.* 2012;36(3):401-14. DOI:10.1016/j.immuni.2012.01.009.
- Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2018;560(7717):198-203. DOI:10.1038/s41586-018-0372-z.
- Duwell 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.
- Orlowski GM, Colbert JD, Sharma S, et al. Correction: Multiple Cathepsins Promote Pro-IL-1 β Synthesis and NLRP3-Mediated IL-1 β Activation. *J Immunol.* 2016;196(1):503. DOI:10.4049/jimmunol.1502363. Erratum for: *J Immunol.* 2015;195(4):1685-97. DOI:10.4049/jimmunol.1500509.
- Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev.* 2011;243(1):206-14. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
- von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):549-60. DOI:10.1016/j.hfc.2009.04.001.

28. Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF. *Circ Res.* 2021;128(2):232-45. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317933.
29. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure. *J Card Fail.* 2015;21(7):586-93. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.04.014.
30. Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β . *Exp Physiol.* 2013;98(2):462-72. DOI:10.1113/expphysiol.2012.068338.
31. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011;123(6):594-604. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
32. Burkard T, Pfister O, Rickli H, et al.; Time-CHF Investigators. Prognostic impact of systemic inflammatory diseases in elderly patients with congestive heart failure. *QJM.* 2014;107(2):131-8. DOI:10.1093/qjmed/hct205.
33. Shen J, Wu JM, Hu GM, et al. Membrane nanotubes facilitate the propagation of inflammatory injury in the heart upon overactivation of the β -adrenergic receptor. *Cell Death Dis.* 2020;11(11):958. DOI:10.1038/s41419-020-03157-7.
34. Zafirir B, Lund LH, Laroche C, et al.; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4277-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehy626.
35. Yeh YH, Kuo CT, Chang GJ, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 mediates the differential responsiveness of atrial versus ventricular fibroblasts to transforming growth factor- β . *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(4):790-8. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000338.
36. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J.* 2010;74(2):262-70. DOI:10.1253/circj.09-0644.
37. Smorodina N, Blaha M, Melenovsky V, et al. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172691. DOI:10.1371/journal.pone.0172691.
38. Gungor B, Ekmekci A, Arman A, et al. Assessment of interleukin-1 gene cluster polymorphisms in lone atrial fibrillation: new insight into the role of inflammation in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(10):1220-7. DOI:10.1111/pace.12182.
39. Nattel S, Sager PT, Hueser J, et al. Why translation from basic discoveries to clinical applications is so difficult for atrial fibrillation and possible approaches to improving it. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1616-31. DOI:10.1093/cvr/cvab093.
40. Ye J, Ji Q, Liu J, et al. Interleukin 22 promotes blood pressure elevation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated mice. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e005875. DOI:10.1161/JAHA.117.005875.
41. Shirasuna K, Karasawa T, Usui F, et al. NLRP3 deficiency improves angiotensin II-induced hypertension but not fetal growth restriction during pregnancy. *Endocrinology.* 2015;156(11):4281-92. DOI:10.1210/en.2015-1408.
42. Gan W, Ren J, Li T, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(1):1-10. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.10.001.
43. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:2154-62. DOI:10.1007/s00125-012-2579-0.
44. Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol.* 2009;19(9):455-64. DOI:10.1016/j.tcb.2009.06.002.
45. Minutoli L, Puzzolo D, Rinaldi M, et al. ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016(1):2183026. DOI:10.1155/2016/2183026.
46. Xie Y, Huang Y, Ling X, et al. Chemerin/CMKLR1 Axis Promotes Inflammation and Pyroptosis by Activating NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy Rat. *Front Physiol.* 2020;23:11:381. DOI:10.3389/fphys.2020.00381.
47. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1565-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehv486.
48. Aldiss P, Davies G, Woods R, et al. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2017;228:265-74. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
49. Timofeev YS, Dzhiyeva ON, Drapkina OM. Circulating biological markers of obesity: Towards a systems approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3551. (In Russ.) [Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3551]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3551.
50. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
51. Scott L Jr, Fender AC, Saljic A, et al. NLRP3 inflammasome is a key driver of obesity-induced atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1746-59. DOI:10.1093/cvr/cvab024.
52. Dzhiyeva ON, Timofeev YS, Metelskaya VA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3928. (In Russ.) [Джиоева О.Н., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А. и др. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3928]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3928.

Сведения об Авторах/About the Authors

Тимофеев Юрий Сергеевич [Yuriy S. Timofeev]

eLibrary SPIN 1354-6690, ORCID 0009-0000-5115-4163

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Рахмонова Шахло Мухаммадосифовна [Shakhlo M. Rakhmonova]

eLibrary SPIN 5999-4723, ORCID 0009-0004-4683-3355

Борисова Анна Львовна [Anna L. Borisova]

eLibrary SPIN 7454-8504, ORCID 0000-0003-4020-6647

Джиоева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhiyeva]

eLibrary SPIN 1803-5454, ORCID 0000-0002-5384-3795

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Адреса организаций авторов: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Баррикадная ул., д. 2/1 стр. 1, Москва, 125993, Россия; ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia; Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgoroukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia.