

Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования

М. В. Хуторная¹, А. В. Понасенко¹, А. В. Цепочкина¹, А. С. Радивилко¹, И. И. Жидкова¹, А. Г. Кутихин¹, С. С. Крутицкий¹, А. С. Головкин², Е. В. Григорьев¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) and polymorphic variants of TREM-1 in the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting

Maria V. Khutornya¹, Anastasiya V. Ponasenko¹, Anna V. Tsepokina¹, Artem S. Radivilko¹, Irina I. Zhidkova¹, Anton G. Kutikhin¹, Sergey S. Krutitsky¹, Alexey S. Golovkin², Evgeny V. Grigoriev¹

¹ Research Institute of complex problems of cardiovascular disease 6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

Появление тяжелых осложнений в виде полиорганной недостаточности (ПОН) после операций коронарного шунтирования (КШ) является результатом тяжелой стресс-реакции организма. Ключевым этиопатологическим фактором индукционной фазы комплексного патологического процесса, приводящего, в конечном счете, к нарушению функции органов и систем, является нарушение функций иммунного реагирования. Особенности реакций иммунной системы у конкретного индивидуума в определенной степени обусловлены генетически и реализуются через активацию врожденного иммунитета.

Цель исследования: определить значение полиморфизма гена TREM-1 в связи с изменением сывороточных концентраций sTREM и их вклад в развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы. В исследование включили 132 пациента с атеросклерозом коронарных артерий, перенесших операцию коронарного шунтирования. Ранний послеоперационный период у 30 из них осложнился развитием полиорганной недостаточности. Концентрацию sTREM в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Генотипирование полиморфных сайтов гена TREM-1 осуществляли методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan.

Результаты. В результате исследования обнаружили статистически значимые различия в концентрациях sTREM у пациентов с ПОН и пациентов без осложнений. Установили, что концентрация sTREM зависит от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных сайтах гена TREM-1 (rs1817537, rs2234246, rs3804277)

Заключение. В данной работе впервые определили взаимосвязь концентраций циркулирующей растворимой формы TREM-1 и полиморфных вариантов кодирующего гена TREM-1 с выраженностью ПОН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в послеоперационном периоде КШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиорганная недостаточность; коронарное шунтирование, врожденный иммунитет; TREM-1

The onset of critical complications (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) after coronary artery bypass grafting is the result of severe stress response. The key etiopathological factor of the induction phase of the complex pathological process, which ultimately leads to dysfunction of organs and systems, is the dysfunction of the immune response. The characteristics of reactions of the immune system in a particular individual are genetically determined and realized through innate immunity activation.

Адресс для корреспонденции:

Мария Владимировна Хуторная
E-mail: masha_hut@mail.ru

Correspondence to:

Maria V. Khutornya
E-mail: masha_hut@mail.ru

Aim. To determine the role of TREM-1 gene polymorphism through the changes of sTREM serum levels and their contribution to the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting.

Materials and Methods. 132 patients with coronary atherosclerosis who had undergone coronary artery bypass grafting were included in the study. Of them, 30 patients had multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period. sTREM serum levels were measured using enzyme immunoassay. Genotyping of polymorphic loci of the TREM-1 gene was performed with real-time allele-specific PCR using TaqMan system.

Results. Significant differences in sTREM levels among patients with and without MODS were found. sTREM levels depend on the carriage of certain allelic variants in the three polymorphic loci of the TREM-1 gene (rs1817537, rs2234246, rs3804277)

Conclusion. The relationships of the levels of the circulating soluble form of TREM-1 and the polymorphic variants of the coding TREM-1 gene with the severity of MODS were determined in coronary artery disease patients after coronary artery bypass grafting.

Keywords: coronary artery disease; multiple organ dysfunction syndrome; coronary artery bypass grafting, innate immunity; TREM-1

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-48-60

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний с применением новых диагностических и оперативно-лечебных технологий, частота тяжелых послеоперационных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля остается высокой.

Послеоперационные осложнения развиваются в среднем до 30% случаев всех кардиохирургических вмешательств и зачастую не связаны с техникой операции [1]. Самым тяжелым и опасным осложнением является полиорганная недостаточность (ПОН). ПОН характеризуется совокупным нарушением функции нескольких органов (трех и более) и проявлением недостаточности каждой из затронутых систем организма. Данное осложнение относится к критическому состоянию и остается основной причиной смерти пациентов на госпитальном этапе [1, 2].

Обязательным элементом в развитии ПОН является системный воспалительный ответ (Systemic inflammatory response — SIRS, СВО). Чрезмерность активации и дискоординация взаимодействия компонентов СВО (каскад про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, эндокринно-метаболический ответ и т.д.) сопровождается трансформацией микроциркуляции, что реализует развитие системной альтерации. [3]. Несмотря на то, что в раннем послеоперационном периоде СВО является физиологическим механизмом адаптации к хирургической травме и реперфузионным повреждениям, у некоторых пациентов он протекает патологически неконтролируемо и продолжительно, что приводит к развитию ПОН, в некоторых случаях заканчивающейся летальным исходом [2]. Главным патогенетическим звеном СВО являются иммунные реакции, а его проявление — результат нарушения функционирования как клеточного, так и гуморального иммунитета [4].

Introduction

The rate of major complications following cardiac surgeries remains high despite recent advances in the treatment of cardiovascular diseases with novel diagnostic and surgical technologies.

Postoperative complications occur in around 30% of cardiac surgery cases. The majority of them are not related to the surgical technique [1]. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is one of the most severe complications commonly associated with poor outcomes. MODS is defined as the presence of cumulative dysfunction of several organs (three and more). This complication requires critical care and remains the main cause of death among patients in the in-hospital period [1, 2].

MODS development is associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Excessive activation and discoordination between SIRS components (a cascade of pro- and anti-inflammatory cytokines, acute phase proteins, endocrine-metabolic response, etc.) accompanied by alterations of microcirculation, contribute to the development of systemic alterations [3]. Despite the fact that SIRS is commonly regarded as a physiological mechanism of adaptation to surgical trauma and reperfusion injury in the early postoperative period, some patients experience its pathological and uncontrollable progress, resulting in MODS and subsequent death [2]. Immune reactions are the main pathogenetic links of SIRS and its onset represents the result of both cellular and humoral immunity dysfunction [4].

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) is a key receptor of the innate immune response, as well as an important participant in the activation of early inflammatory reactions and SIRS [5].

Soluble TREM-1 (sTREM-1) which may be measured in biological fluids could act as an immune regulator (tuning and integrating signals in response to damage), rather than an initiator of inflammatory response. Expression of TREM-1 on the

Ключевым рецептором врожденного иммунного ответа, а также важным участником активации ранних воспалительных реакций и СВО является триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells — TREM-1) [5].

В растворимой форме (sTREM-1), которая может быть количественно определена в биологических жидкостях, TREM-1 выполняет функции иммунорегулятора (настройка и интеграция сигналов в ответ на повреждение), а не инициирует воспалительный ответ. Экспрессия TREM-1 на поверхности лимфоцитов является мощным активирующим фактором запуска каскада реакций врожденного иммунитета, а усиление иммунного ответа через активацию TREM-1 является необходимым для успешного протекания иммунных реакций [6].

Любое устойчивое повышение содержания sTREM-1 может указывать на то, что общая экспрессия TREM-1 постоянно растет вместе с высвобождением большего количества провоспалительных медиаторов. После этого любое дальнейшее увеличение содержания sTREM-1 предполагает длительный воспалительный ответ, обычно связанный с неблагоприятным клиническим исходом. Тем не менее, последствия стимуляции TREM-1 в настоящее время изучены недостаточно, а многие исследования противоречиво оценивают клиническое значение TREM-1. До сих пор неизвестно, является ли содержание sTREM-1 генетически регулируемым и влияет ли полиморфизм гена на его экспрессию.

Принимая во внимание участие данного рецептора в регуляции провоспалительной активности клеток, представляется перспективным исследовать возможность использования растворимой формы TREM-1 (sTREM-1) как маркера ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических операций. А понимание значимости полиморфизма гена, его кодирующего, в его отдельных вариабельных сайтах, может помочь обеспечить пациент-ориентированный подход еще на этапе подготовки пациента к оперативному лечению.

Цель — определить значение полиморфизма гена TREM-1 в связи с изменением сывороточных концентраций sTREM и их вклад в развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операции коронарного шунтирования.

Материал и методы

В исследование включили пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), подвергшихся хирургическому лечению в объеме коронарного шунтирования (КШ) на базе ФГБНУ «НИИ

surface of lymphocytes is an important activating factor triggering a cascade of innate immunity reactions. The enhancement of immune response through activation of TREM-1 is essential for successful immune responses.

Any sustained increase in sTREM-1 levels may indicate that the overall expression of TREM-1 is constantly increasing with the release of more pro-inflammatory mediators. Thereafter, any further increase in sTREM-1 suggests a prolonged inflammatory response, commonly associated with poor outcomes. However, the effects of TREM-1 stimulation require further understanding, and many of the studies provide inconsistent data on the clinical significance of TREM-1. It is still unknown whether sTREM-1 levels are genetically regulated or whether gene polymorphism affects expression levels.

Taking into account the participation of this receptor in the regulation of pro-inflammatory activity of cells, it seems to be relevant to assess the potential of its soluble form to be the marker of MODS in the early postoperative period in patients who have undergone cardiac surgery. The understanding of significance of the gene polymorphism encoding it in its individual variable sites can ensure the use of a patient-centered approach in the preoperative period.

Aim: To determine the role of polymorphism of the TREM-1 gene through the changes in sTREM serum levels and evaluate their contribution to the development of MODS in patients after coronary artery bypass grafting.

Materials and Methods

Patients with coronary artery disease (CAD) who had undergone coronary artery bypass grafting (CABG) in the period from 2011 to 2012 at the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases were included in the study. The diagnosis of coronary artery disease was made in accordance with the national guidelines of the Russian Society of Cardiology. The study was performed using CABG Registry (certificate of the state registration of the database No.2012620868 «Electronic archive of patients undergoing coronary artery bypass grafting»).

The inclusion criteria were as follows: clinically and instrumentally confirmed diagnosis of coronary artery disease, angina pectoris, CHF; CABG; Caucasian race and permanent residency in the Kemerovo region; written informed consent. The exclusion criteria were as follows: a positive history of malignant tumors, autoimmune and mental diseases, acute and exacerbation of chronic infections; surgical complications in the postoperative period.

132 patients (108 (81.8%) men and 24 (18.2%) women) were included in the study group. The mean age of patients was 62 years (from 47 to 74). All patients were informed of the study design and provided written informed consent to participate in it. The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

All patients were enrolled retrospectively in two groups either with MODS or without it. The presence of

КПССЗ» в период с 2011 по 2012 гг. Диагноз ИБС выставили в соответствии с национальными рекомендациями Российского кардиологического общества. Работу выполнили с использованием регистра коронарного шунтирования (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2012620868 «Электронный архив пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования»).

Критериями включения в исследование послужили: клинически и инструментально установленный диагноз: ИБС, стенокардия ХСН; проведенная операция КШ; принадлежность к европеоидной расе и проживание на территории Кемеровской области; наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения были: наличие в анамнезе злокачественных опухолей, аутоиммунных и психических заболеваний, острых и обострение хронических инфекций; хирургических осложнений в послеоперационном периоде.

В группу исследования включили 132 пациента (108 (81,8%) мужчин и 24 (18,2%) женщины). Средний возраст пациентов составил 62 года (от 47 до 74). Всех пациентов предварительно ознакомили с условиями исследования и получили их добровольное информированное согласие на участие в нем. Работа была одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Учитывая течение раннего послеоперационного периода, всех пациентов ретроспективно разделили на две группы по наличию или отсутствию ПОН на основании объективных критериев состояния организма в раннем послеоперационном периоде. Динамическую оценку выраженности органной недостаточности в послеоперационном периоде проводили с использованием шкалы SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), в которой суммарная оценка складывалась из показателей выраженности недостаточности различных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, выделительной, пищеварительной, гемостаза и функции печени) [7, 8].

30 пациентов (22,7%), у которых в раннем послеоперационном периоде диагностировано осложненное течение раннего послеоперационного периода с клинической картиной ПОН (оценка по шкале SOFA 4 и более баллов), составили первую группу (группа с ПОН), легальность в этой группе достигла 50%. 102 пациентов (77,3%) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода и без клинически выраженных признаков полиорганной недостаточности (оценка по шкале SOFA менее 4 баллов) включили во вторую группу (группа без ПОН). Основные клиничко-анамнестические характеристики обследуемой когорты представили в табл. 1.

Группы обследуемых, определяемые в зависимости от наличия/отсутствия ПОН, в целом на дооперационном этапе не отличались по основным клиничко-анамнестическим характеристикам (табл. 1). Вместе с тем, среди пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилась ПОН, было статистически значимо ($p=0,010$) больше лиц с наличием в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), по сравнению с группой без ПОН.

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая у пациентов натощак до опера-

MODS was confirmed using the objective criteria in the early postoperative period. The serial assessment of the severity of MODS in the postoperative period was performed using the SOFA scale (Sequential Organ Failure Assessment), where the total score consisted of the severity of failure of different organ systems (cardiovascular, respiratory, nervous, excretory, digestive, hemostasis and liver function) [7,8].

30 patients (22.7%) who had MODS in the early postoperative period (≥ 4 SOFA scores) were included in Group 1 (MODS group) with the 50% mortality rate. 102 patients (77.3%) without any major complications in the early postoperative period and without clinically significant signs of MODS (≤ 4 SOFA scores) were included in Group 2 (non-MODS group). The main clinical and demographic data of the study cohort are presented in table 1.

The data presented in Table 1 indicate that patients with MODS and without it exhibited similar clinical and demographic parameters. However, chronic obstructive pulmonary disease was more frequently detected among patients who had MODS in the postoperative period ($P=0.010$) as compared to those who did not have MODS.

After overnight fasting (12 h), the venous blood was collected using the standard technique that employs K3EDTA vacuum tubes for subsequent DNA extraction and serum clot activator tubes from all patients before surgery and one day after it.

sTREM-1 serum levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial kit (Human TREM-1, R&D Systems, USA) according to the manufacturer's protocol. Optical density and concentrations were assessed with the UNIPLAN semi-automatic enzyme immunoassay analyzer (PIKON, Russia). The measurements were performed twice, before and after surgery.

Molecular genetic testing was performed with the inclusion of 8 TREM-1 polymorphic sites (SNP) (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277; rs4711668, rs9471535, rs2234237) to determine the relationships of sTREM-1 levels with TREM-1 gene polymorphism and rare alleles in separate polymorphic sites. The choice of single nucleotide polymorphic sites was due to the sufficient frequency of the alleles, the functional activity of the receptor under study and the absence of studies evaluating the role of specific polymorphic locus in the development of early postoperative complications following CABG. DNA was isolated using phenol-chloroform extraction [9]. Genotyping was performed using TaqMan genotyping assays with fluorescence-tagged probes (Applied Biosystems, USA) in a real-time polymerase chain reaction (PCR) on a ViiATM7 analyzer (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturer's protocol. The characteristics of the TREM-1 gene polymorphic sites are presented in table 2.

Statistical analysis was performed with «Statistica 10.0» and «Prism 6» statistic software packages. Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction or Fisher's exact test with a sample size of ≤ 5 were used for the pair-wise comparison of the clinical and demographic data between the study groups. The Mann-Whitney U-test was used to compare differences between two independent groups, whereas the Wilcoxon test was used

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных больных.
Table 1. Main clinical and demographic data of the study population.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	with MODS n (%)	without MODS n (%)	
Gender			
Females	6 (20.0)	18 (17.6)	0,980
Males	24 (80.0)	84 (82.4)	
Age, years			
<60	11 (36.7)	42 (41.2)	0,817
≥60	19 (63.3)	60 (58.8)	
Current smokers	9 (30.0)	37 (36.3)	0.677
Obesity (BMI>30 kg/m ²)	12 (40.0)	33 (32.4)	0.577
Type 2 diabetes mellitus	9 (30.0)	32 (31.4)	0.935
Arterial hypertension	27 (90.0)	94 (92.2)	1.0
Myocardial infarction	23 (76.7)	74 (72.5)	0.831
Significant heart rhythm disturbances	8 (26.7)	23 (22.5)	0.824
Brachiocephalic artery stenoses ≥50%	7 (23.3)	21 (20.6)	0.945
Ischemic stroke	5 (16.7)	9 (8.8)	0.374
Chronic cerebral ischemia	8 (26.7)	29 (28.4)	0.966
Chronic peripheral artery disease	13 (43.3)	31 (30.4)	0.271
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (13.3)	1 (1.0)	0.010
Chronic renal failure	2 (6.7)	4 (3.9)	0.892
Patients in group	30	102	

Примечание. Parameters – параметры; values of ... in groups – значения в группах; MODS – СПОН; with /without – с/без; gender – пол; females – женщины; males – мужчины; age, years – возраст, лет; current smokers – курящие; obesity (BMI) – ожирение (ИМТ); type 2 diabetes mellitus – сахарный диабет 2-го типа; arterial hypertension – артериальная гипертензия; myocardial infarction – инфаркт миокарда; significant heart rhythm disturbances – значимые нарушения ритма сердца; brachiocephalic artery stenoses – стенозы брахицефальных артерий; ischemic stroke острое – нарушение мозгового кровообращения (ишемическое); chronic cerebral ischemia – хр. ишемия головного мозга; chronic peripheral artery disease – хр. ишемия нижних конечностей; chronic obstructive pulmonary disease – хр. обструктивная болезнь легких; chronic renal failure – хр. почечная недостаточность.

ции и в 1-е сутки после операции в вакуумные пробирки с антикоагулянтом КЗЭДТА (для последующего выделения ДНК) и с активатором свертывания (для получения сыворотки).

Концентрацию растворимой формы sTREM-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Human TREM-1», R&D Systems (США), предназначенных для научных исследований, согласно протоколу производителя. Учет оптической плотности и расчет концентрации проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «УНИПЛАН» («ПИКОН», Россия). Измерение производили двукратно: 1-я точка контроля — на дооперационном этапе, 2-я точка — в первые сутки после операции.

Для выявления взаимосвязи концентраций sTREM-1 с полиморфизмом гена TREM-1 и носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах, провели молекулярно-генетическое тестирование с включением 8 полиморфных сайтов (SNP) TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен достаточной для исследования частотой встречаемости аллелей, функциональной активностью исследуемого рецептора и полным отсутствием исследований, оценивающих роль того или иного полиморфного локуса в развитии ранних послеоперационных осложнений КШ. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [9]. Генотипирование осуществляли методом TaqMan с использованием флуоресцентно-меченных зондов производства компании «Applied Biosystems» (США) в формате полимеразной цепной реакции в режиме

to compare differences within the groups. Data are presented as median and interquartile range (25 Q–75 Q). ANOVA was used to compare the study groups and determine the relationships between sTREM-1 levels and the carriage of rare alleles in individual TREM-1 gene polymorphic sites. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The following approach was used to adjust the groups for sex and age [10]:

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

where — is the adjusted parameter score (Y) in Group 1 for the ith person; — mean and standard deviation for Group 1; — the same for Group 2. The adjustment for mean values, =; the adjustment for dispersions, =.

Results and Discussion

Preoperative sTREM-1 levels differed among patients who had and did not have MODS following CABG. sTREM-1 serum levels were significantly higher in patients who had MODS in the early postoperative period in comparison to those patients who did not have MODS ($P < 0.0001$).

sTREM-1 serum levels increased in both groups in the early postoperative period compared to the baselines ($P < 0.0001$ for the MODS group and $P < 0.0001$ for the non-MODS group) (one day after the surgery). Thus, patients with MODS demon-

реального времени на анализаторе «ViiA™7» («Applied Biosystems», США) в соответствии с инструкцией производителя. Характеристику полиморфных сайтов гена TREM-1 представили в табл. 2.

Статистическую обработку результатов выполнили с помощью программы «Statistica 10.0», «Prism 6». Для попарного сравнения клинико-анамнестических характеристик между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точный тест Фишера при объеме выборки ≤ 5 . Значимость различий между двумя независимыми группами оценивали *U*-критерием Манна-Уитни, а внутри групп критерием Вилкоксона. Данные представили как медиану и интерквартильный размах (25 Q–75 Q). Сравнение групп, а также определение взаимосвязи концентраций sTREM-1 с носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах гена TREM-1 определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для устранения различий между группами, различающимися по полу и возрасту, использовали следующий подход [10]:

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

где — скорректированное значение признака (Y) в первой группе у *i*-го индивида; — соответственно среднее значение и стандартное отклонение показателя в первой группе; — то же во второй группе. При необходимости устранения различий только средних значений,=; при необходимости устранения различий только в дисперсиях, =.

Результаты и обсуждение

Обнаружили, что еще перед хирургическим вмешательством у пациентов двух дифференцированных групп (с ПОН и без ПОН) сывороточные концентрации sTREM-1 отличались. У пациентов с проявлением клинической картины ПОН в послеоперационном периоде концентрация sTREM-1 в сыворотке крови значимо превышало содержание данного белка у пациентов без ПОН ($p < 0,0001$).

strated a 2-fold increase of sTREM-1 levels (before surgery: 307.5 (276.2; 452.7); one day after surgery: 655.3 (556.4; 782, 2), whereas patients in the non-MODS group had a 1.5-fold increase (before surgery: 155.3 (131.2; 200.6); one day after surgery: 238.9 (194.4; 326.1), respectively). The differences in sTREM-1 levels between patients in the study groups in the early postoperative period was considered as significant ($P < 0.0001$). Thus, the comparative analyses (both between the groups and within the groups) of sTREM-1 secretion at two time points revealed an increase in sTREM-1 serum levels in patients with and without MODS. These results may indicate that sTREM-1 has a prognostic value since significant differences in its serum levels have been observed at the preoperative period and have been related with dynamic effects, particularly in patients who have had MODS in the early postoperative period. Serial changes in sTREM-1 levels among patients from two study groups are presented in fig. 1.

The carriage of rare alleles in three polymorphic sites (rs2234246, rs3804277 and rs1817537) out of 8 studied TREM-1 genes was associated with high sTREM-1 serum levels among patients in the preoperative period and did not depend on the patients' group, gender or age ($P = 0.0005$). Homozygous for the T (T/T) rs2234246 minor allele of the TREM-1 gene was associated with higher sTREM-1 serum levels as compared to the C/T genotypes ($P = 0.0218$) and C/C ($P = 0.0057$) genotypes in the total sample of patients. In addition, the presence of homozygous minor alleles of two other polymorphic sites (T/T rs3804277 and G/G rs1817537) was associated with increased sTREM-1 serum levels as compared to heterozygous genotypes and homozygous genotypes — the carriers of a frequent alternative allele ($P = 0.0167$ and $P = 0.0066$, respectively). There were no relationships between the carriage of certain alleles of single nucleotide polymorphic TREM-1 sites in the total cohort of patients and sTREM-1 serum levels one day after surgery ($P > 0.05$). We may assume that in the homozygous state, the minor alleles of the three polymorphic

Таблица 2. Характеристика полиморфных сайтов гена TREM-1(6p21.1).

Table 2. Characteristics of the TREM-1 gene polymorphic sites (6p21.1).

SNP	Location	Position within genes	MAF	Nucleotide substitution	Amino acid substitution
rs1817537	41276829	intron 407-599	0.37	CCTTT [C/G] TGTTT	—
rs3804277	41277434	intron 407-1204	0.37	AGTGC[C/T]CCACC	—
rs6910730	41278895	intron 407-2665	0.27	GCAAG[A/G]AATCT	—
rs7768162	41287773	intron-64-1054	0.29	AAAA[A/G]TAACT	—
rs2234246	41276002	3' UTR N/A	0.37	TCACC[C/T]GCTAT	—
rs4711668	41278735	intron 407-2505	0.30	CTGGA[C/T]TTTGG	—
rs9471535	41287752	intron -64-1033	0.16	ATTCC[C/T]ACTGC	—
rs2234237	41282728	exon 73	0.16	AATTA[A/T]CTGAG	Missense mutation Thr25Ser

Note. SNP – single nucleotide polymorphism; MAF – minor allele frequency in the «1000 Genomes».

Примечание. SNP (Single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; location – позиция; position within genes – позиция в гене; MAF (Minor allele frequency) – частота минорного (редкого) аллеля в проекте «1000 Genomes»; nucleotide substitution – нуклеотидная замена; amino acid substitution – аминокислотная замена; missense mutation – миссенс-мутация.

В раннем послеоперационном периоде (1-е сутки после оперативного вмешательства) концентрации sTREM-1 в сыворотке крови пациентов обеих групп увеличились по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$ для группы с ПОН и $p < 0,0001$ для группы без ПОН). При этом у пациентов из группы с ПОН концентрации sTREM-1 увеличились более чем в 2 раза (до операции: 307,5 (276,2; 452,7); первые сутки после операции: 655,3 (556,4; 782,2)), а у пациентов без ПОН — в полтора раза (до операции: 155,3 (131,2; 200,6); первые сутки после операции: 238,9 (194,4; 326,1) соответственно). Разница в величине концентраций у пациентов двух групп в раннем послеоперационном периоде была тоже значимой ($p < 0,0001$). Таким образом, сравнение секреции sTREM-1 по двум временным точкам (как между группами, так и внутри групп) выявило увеличение концентрации sTREM-1 в сыворотке пациентов с ПОН после операции как при нормальном течении послеоперационного периода, так и у пациентов с ПОН. Полученные результаты могут указывать на прогностическую ценность маркера, демонстрирующего выраженные отличия в величине сывороточных концентраций еще на дооперационном этапе и связанные с динамическими эффектами, именно у пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развилась ПОН. Графическое представление изменения концентраций sTREM-1 в динамике в исследуемых группах представили на рис. 1.

Определили, что носительство редких аллелей в трех полиморфных сайтах (rs2234246, rs3804277 и rs1817537) из 8 изученных гена TREM-1 связано с высоким содержанием sTREM-1 в сыворотке крови пациентов на дооперационном этапе и не зависит от группы, пола и возраста пациентов ($p = 0,0005$). Установили, что гомозиготный генотип по минорному аллелю T (T/T) rs2234246 гена TREM-1 связан с более высоким уровнем sTREM-1 в сыворотке крови в сравнении с генотипами C/T ($p = 0,0218$) и C/C ($p = 0,0057$) в общей выборке пациентов. Наличие гомозиготных минорных аллелей двух других полиморфных сайтов (T/T rs3804277 и G/G rs1817537) также ассоциировано с повышением концентрации сывороточного sTREM-1 при сравнении с гетерозиготными генотипами и гомозиготными генотипами — носителями частого альтернативного аллеля ($p = 0,0167$ и $p = 0,0066$, соответственно). Связи между носительством определенных аллелей однонуклеотидных полиморфных сайтов TREM-1 в общей когорте пациентов с сывороточными концентрациями sTREM-1 после хирургического вмешательства (1-е сутки после операции) не выявили ($p > 0,05$). Можно предположить, что в гомозиготном состоянии

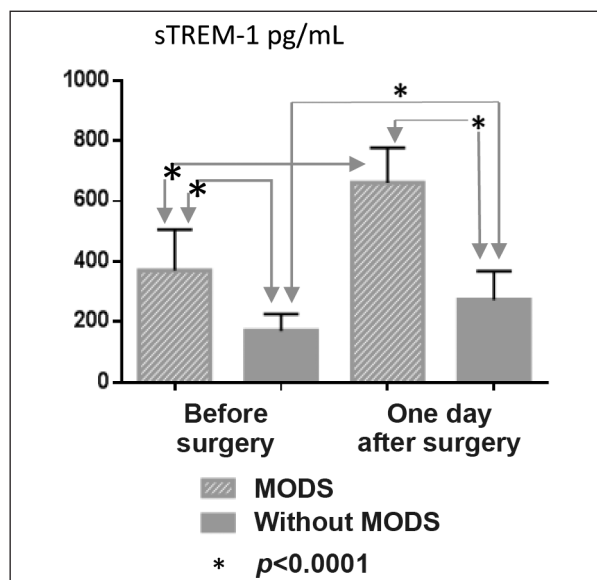


Рис. 1. Сывороточные концентрации sTREM-1 у пациентов с/без СПОН.

Fig. 1. Serial changes in sTREM-1 serum levels among patients with and without MODS.

Примечание. Для рис. 1, табл. 3: MODS – СПОН; without – без. Для рис. 1, 2, табл. 3: before surgery – до операции; one day after – 1-е сутки после.

loci of the TREM-1 gene can directly affect the expression of sTREM-1, regardless of the stressful damaging factor, including cardiac surgery. sTREM-1 serum levels of the examined patients, depending on the carriage of allelic variants of the TREM-1 gene at different time points are presented in fig. 2.

However, the observed relationships of high sTREM-1 serum levels with the carriage of rare alleles in individual polymorphic sites of the TREM-1 gene were not confirmed statistically ($P > 0,05$) for the preoperative and early postoperative periods after all the patients were assigned into the study groups according to the presence of MODS. The obtained results are related to the fact that sTREM-1 levels have not been changed significantly within the groups. The relationship between the genotype of the TREM-1 gene polymorphic variants and high sTREM-1 serum levels in the total cohort of patients at different time points (before surgery and one day after surgery) has not been found either. The obtained findings confirmed the hypothesis that none of the genotypes of the eight polymorphic loci of the TREM-1 gene control reduction of the increased sTREM-1 levels following CABG.

Nevertheless, patients with MODS who were the carriers of homozygous and heterozygous genotypes on the rare allele of rs2234246, rs1817537, rs3804277 polymorphic variants had significantly higher mean sTREM-1 serum levels in the preoperative and early postoperative period as compared to those patients without MODS. The dependence of

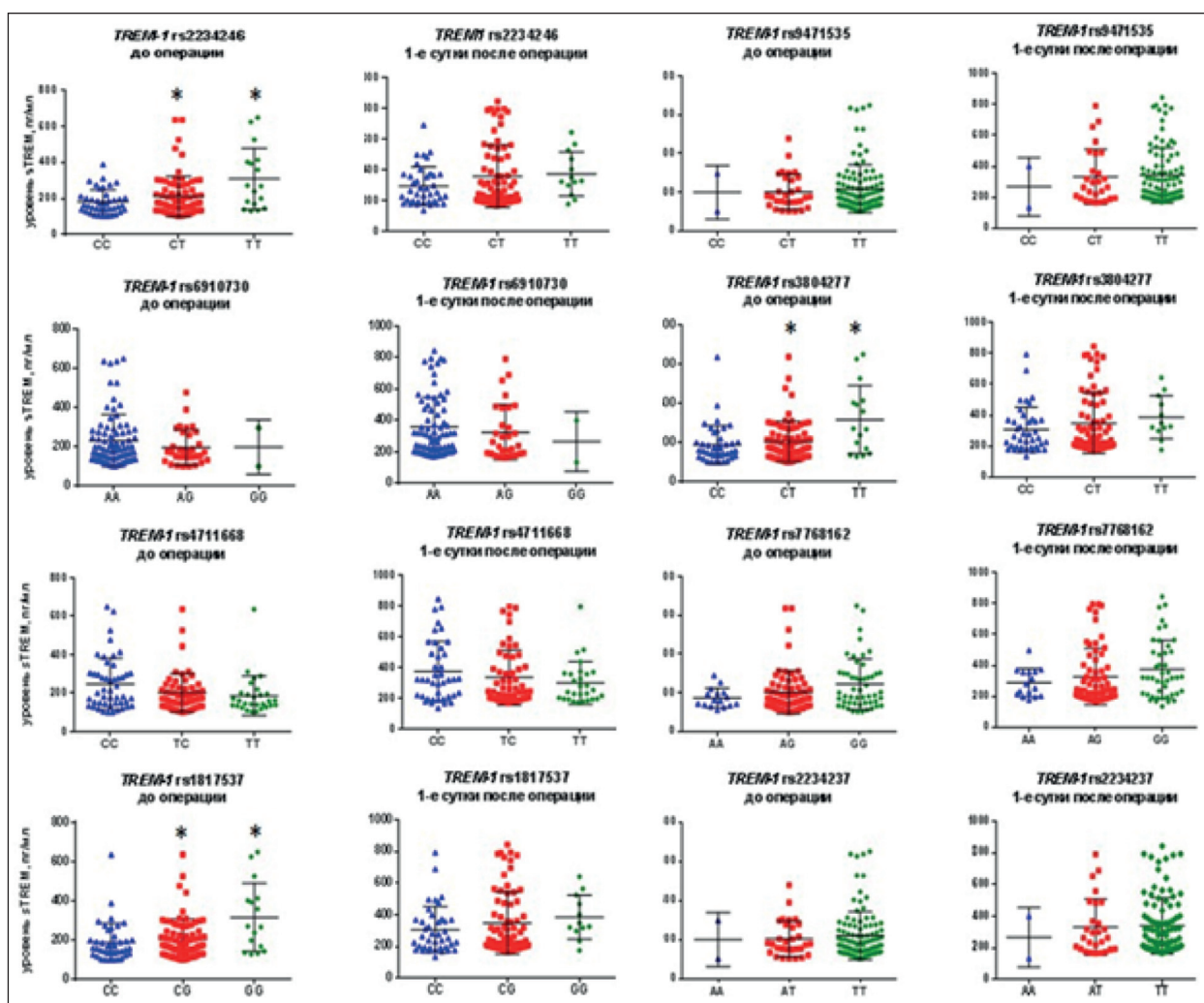


Рис. 2. Связь между генотипами полиморфных вариантов гена TREM-1 и количественным содержанием sTREM-1 в сыворотке крови.

Fig. 2. Relationships between the genotypes of the TREM-1 gene polymorphic variants and sTREM-1 serum levels.

минорные аллели трех полиморфных локусов гена TREM-1 могут непосредственно влиять на экспрессию sTREM-1 независимо от стрессового повреждающего фактора, в том числе, кардиохирургического вмешательства. Концентрации sTREM-1 в сыворотке обследованных пациентов в зависимости от носительства аллельных вариантов гена TREM-1 в разные временные точки исследования представлены на рис. 2.

Однако, полученная взаимосвязь высоких сывороточных концентраций sTREM-1 с носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах гена TREM-1 не подтверждается при статистическом анализе ($p > 0,05$) после дифференцированного разделения пациентов по группам (с ПОН или без ПОН) как на дооперационном, так и в раннем послеоперационном периодах. Полученные результаты связаны с тем, что концентрации sTREM-1 внутри групп значительно не изменялись. Не выявили значимой связи между генотипом

sTREM-1 serum levels on rs1817537, rs2234246 and rs3804277 genotypes of the TREM-1 gene in patients with a normal postoperative course and those with MODS is presented in table 3.

Previous studies have shown that sTREM-1 can be a valuable diagnostic biomarker for various infectious diseases [11–16]. It is generally assumed that receptor expression is modulated on the cell surface during active infectious invasion, then TREM-1 is released from the cell membrane by shedding and the formation of a freely circulating soluble form of sTREM-1.

It is well known that changes in sTREM-1 levels may predict the survival and mortality of patients with early signs of sepsis [17, 18, 28]. Gibot et al. found that a moderate dose of circulating sTREM-1 contributes to the survival of patients with sepsis, while high doses may predict activation of a neutrophil respiratory burst and increase the risk of death due to the hyperactivation of inflammatory mediators [19]. Thus, the authors substantiate the assumption that TREM-1 actively partici-

Таблица 3. Сывороточные концентрации sTREM-1 у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода и с ПОН в зависимости от носительства аллельных вариантов rs1817537, rs2234246 и rs3804277 гена TREM-1.

Table 3. sTREM-1 serum levels in patients with and without MODS, depending on rs1817537, rs2234246 and rs3804277 of the TREM-1 genotype.

ID	Genotype	Values of parameters on the study stages in groups					
		Before surgery		P	One day after surgery		P
		MODS (n=30)	without MODS (n=102)		MODS (n=30)	without MODS (n=102)	
rs2234246	CC	276.2 (266; 361.1)	158 (132.5; 194.6)	0.111	592.9 (495.8; 690)	239.5 (191.5; 359.4)	0.496
	CT	303.4 (278.5; 444.3)	153.4 (128.4; 200.5)	<0.0001	721.1 (561.6; 790.6)	220.2 (194.4; 317.7)	<0.0001
	TT	415.3 (360.1; 626)	176.6 (137.4; 247.6)	0.045	566.5 (526.3; 645.2)	320.9 (227; 362.9)	0.956
rs1817537	CC	276.2 (269.4; 513.1)	153.9 (131.2; 191.9)	0.0143	690 (495.8; 795.5)	239.5 (191.5; 358.7)	0.078
	CG	301.8 (270.6; 371.3)	155.3 (128.8; 202.5)	<0.0001	696.7 (560.2; 787)	220 (194.9; 316.3)	<0.0001
	GG	415.3 (360.1; 626)	170.5 (136.4; 255.9)	0.050	566.5 (526.3; 642.5)	322.3 (266.8; 376.4)	0.999
rs3804277	CC	276.2 (269.4; 513.1)	153.9 (131.2; 191.9)	0.0143	690 (495.8; 795.5)	239.5 (191.5; 358.7)	0.078
	CT	301.8 (270.6; 371.3)	155.3 (128.8; 202.5)	<0.0001	696.7 (560.2; 787)	220 (194.9; 316.3)	<0.0001
	TT	415.3 (360.1; 626)	170.5 (136.4; 255.9)	0.050	566.5 (526.3; 642.5)	322.3 (266.8; 376.4)	0.999
rs7768162	GG	325.9 (277.9; 431)	155.7 (132.1; 202)	<0.0001	642.5 (560.2; 777.4)	291.8 (194.1; 338.4)	<0.0001
	AG	305.1 (266; 506.4)	153.9 (126.4; 195.7)	<0.0001	721.1 (550.4; 789.1)	222.6 (190.8; 311.2)	<0.0001
	AA	–	160.3 (135.2; 199.6)	–	–	267.1 (205.2; 360)	–
rs6910730	GG	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	AG	300.1 (269.4; 347.2)	151.8 (121.8; 180.7)	0.0006	607.8 (494.3; 715.5)	215.2 (182.7; 313.6)	0.0005
	AA	346.9 (279.9; 527.4)	160.7 (131.9; 202.6)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	243.3 (200.4; 344)	<0.0001
rs2234237	AA	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	AT	300.1 (269.4; 347.2)	153.4 (115.1; 183.9)	0.001	607.8 (494.3; 715.5)	235.4 (183.5; 309.4)	0.0009
	TT	346.9 (279.9; 527.4)	160.4 (131.8; 200.7)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	239.5 (199.8; 349.5)	<0.0001
rs9471535	CC	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	CT	300.1 (269.4; 347.2)	153.4 (115.1; 183.9)	0.001	607.8 (494.3; 715.5)	235.4 (183.5; 309.4)	0.0009
	TT	346.9 (279.9; 527.4)	160.4 (131.8; 200.7)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	239.5 (199.8; 349.5)	<0.0001
rs4711668	CC	325.9 (277.9; 431)	151.8 (129.9; 204.2)	<0.0001	642.5 (560.2; 777.4)	263.6 (192.7; 323.6)	<0.0001
	TC	305.1 (258.7; 465)	161.6 (130.202.7)	0.0001	696.7 (548.3; 776.4)	238.2 (198.1; 316)	<0.0001
	TT	456.5 (276.2; 636.7)	145.8 (134.3; 193)	0.2827	–	239.5 (194.3; 356.1)	–

полиморфных вариантов гена TREM-1 и уровнем высоких сывороточных концентраций sTREM-1 в общей когорте пациентов в отношении временных точек (до операции и в 1-е сутки после операции). Тем самым подтверждается гипотеза о том, что ни один из генотипов 8 полиморфных сайтов гена TREM-1 не снижает увеличение уровня sTREM-1 в ответ на стресс операции.

В то же время, при сравнении групповых показателей обнаружили, что у пациентов группы с ПОН, являющихся носителями гомозиготных и гетерозиготных генотипов по редкому аллелю полиморфных вариантов rs2234246, rs1817537, rs3804277, как до операции, так и в 1-е сутки после операции, среднее значение сывороточных концентраций sTREM-1 достоверно выше по сравнению с аналогичными у пациентов без ПОН. Зависимость сывороточных концентраций sTREM-1 от генотипов rs1817537, rs2234246 и rs3804277 гена TREM-1 у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода и с ПОН представили в табл. 3.

Ранее в исследованиях других авторов было показано, что sTREM-1 может быть ценным диагностическим биомаркером для различных инфекционных заболеваний [11–16]. Предполагается, что во время активной инфекционной инвазии экспрессия рецептора на поверхности клетки модулируется, затем

патет в регуляции септического ответа. Несмотря на очевидные эффекты гиперстимуляции через TREM-1, последние данные свидетельствуют о том, что высвобождение sTREM-1 необходимо для успешных антимикробных ответов.

Кроме того, существуют многочисленные исследования, сравнивающие sTREM-1 с CRP (C-реактивный белок) и PCT (прокальцитонин) для определения биомаркера, который лучше предсказывает начало сепсиса [20, 21].

По состоянию на сегодняшний день, sTREM-1 активно участвует в аутоиммунных заболеваниях и воспалительных реакциях. Исследования, демонстрирующие участие TREM-1 в патологических условиях без лежащего инфекционного процесса, имеют особое значение. Dai et al. сосредоточились на оценке взаимосвязей между sTREM-1 в сыворотке и коронарной артериальной болезнью. sTREM-1 в сыворотке был значительно ниже у пациентов с коронарной артериальной болезнью по сравнению с контрольной группой ($P < 0.001$) [22]. Авторы предполагают, что TREM-1 может выступать в качестве сосудозащитного фактора.

Пациенты ($n=280$), проходящие коронарное шунтирование, были включены в исследование Wang et al. Через год после КАГ, 130 пациентов были диагностированы с рестенозом. После измерения sTREM-1 в сыворотке, они обнаружили, что пациенты с рестенозом имели 1,35-кратное увеличение sTREM-1 в сыворотке по сравнению с пациентами без рестеноза ($P=0.001$) [23].

Golovkin et al. исследовали возможность использования sTREM-1 в качестве маркера тяжести SIRS

происходит высвобождение TREM-1 с клеточной мембраны путем шейдинга и образование свободно циркулирующей растворимой формы sTREM-1.

Известно, что с помощью определения изменений концентрации растворимого sTREM-1 можно прогнозировать выживаемость и смертность пациентов на ранней стадии сепсиса [17, 18, 28]. В исследовании Gibot с соавторами обнаружено, что умеренная доза циркулирующего sTREM-1 способствует выживаемости при сепсисе, в то время как высокие дозы прогнозируют активацию нейтрофильного респираторного взрыва и повышение рисков летальных исходов за счет гиперактивации воспалительных медиаторов [19]. Таким образом, авторы обосновывают предположение об активном участии TREM-1 в регуляции септического ответа. Несмотря на очевидные последствия чрезмерной стимуляции через TREM-1, последние данные свидетельствуют о том, что высвобождение sTREM-1 необходимо для успешных антимикробных ответов.

Также авторы проводят работы по сравнению sTREM-1 с CRP (С-реактивный белок) и PCT (прокальцитонин) для определения биомаркера, который лучше предсказывает прогноз сепсиса [20, 21].

На сегодняшний день установлено, что sTREM-1 активно участвует в аутоиммунных заболеваниях и воспалительных реакциях. Интерес представляют работы, демонстрирующие участие TREM-1 при патологических состояниях, не имеющих в своей основе выраженного инфекционного процесса. Так в 2016 году D. Dai с соавторами провели исследование по определению связи уровня сывороточных концентраций sTREM-1 с ишемической болезнью сердца. Было определено, что сывороточные концентрации sTREM-1 были значительно ниже у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [22]. Авторы предположили, что данный результат демонстрирует роль TREM-1 в качестве сосудистого защитного фактора.

В 2017 году Fang Wang с соавторами провели исследование с включением пациентов ($n=280$), подвергшихся операции коронарного шунтирования. Через год после ангиографического исследования у 130 пациентов был диагностирован рестеноз. После определения концентрации sTREM-1 в сыворотке установлено, что у пациентов с рестенозом уровень sTREM-1 в 1,35 раз выше, чем у пациентов без рестеноза ($p=0,001$) [23].

Ранее было проведено исследование о возможности использования sTREM-1 как маркера выраженности СВО и его осложнений в периоперационном периоде прямой реваску-

and its complications in the perioperative period after direct myocardial revascularization under extracorporeal circulation [4]. They found increased sTREM-1 serum levels in the early postoperative period. The obtained data on the levels increase have proved its importance in the onset of non-infectious SIRS and some other complications in patients who underwent on-pump CABG. However, an increase in sTREM-1 levels was found on day 1 and day 7 post CABG (74.98 pg/mL (58.99–107.9) vs. 101.20 pg/mL (68.45–162.55), respectively), as compared with the preoperative values (58.06 pg/ml (46.53–109.20) in patients enrolled in the group with an uncomplicated postoperative period ($n=57$). Patients with a complicated postoperative period ($n=5$) had lower preoperative sTREM-1 levels as compared to the levels measured on days one and seven after CABG (67.46 pg/ml (54.71–77.90) vs. 131.10 pg/ml (130.50–135.10) and 157.50 pg/ml (134.00–249.30), respectively). Despite a progressive increase of sTREM-1 serum levels in patients with complications, there were no significant differences found between its values on days 1 and 7 within the groups.

Nevertheless, we found that there were obvious differences in sTREM-1 levels in patients with coronary atherosclerosis in the preoperative period. The higher are sTREM-1 levels before the surgery, the greater is the likelihood of complications in the postoperative period. Moreover, we found an active increase in sTREM-1 levels in the early postoperative period, regardless of its initial levels. However, peak sTREM-1 levels were observed in patients with complicated postoperative period.

Unfortunately, we could not estimate serial changes in sTREM-1 serum levels on day 7 post surgery. The restrictions on statistical analysis were caused by high mortality rate in the MODS group accounting for 50%.

Several studies compared sTREM-1 serum levels between patients admitted to the intensive care unit with non-infectious SIRS and infection or sepsis. sTREM-1 serum levels in septic patients were significantly higher than those in patients with SIRS ($P < 0.05$) [24]. Another study reported that patients with infection also had significantly higher sTREM-1 levels than patients with SIRS ($P < 0.0001$) [25]. Thus, the authors conclude that sTREM-1 may be useful for early differentiation of the systemic inflammatory response syndrome from infection, assessment of the severity of the disease and prediction of outcomes in ICU patients with sepsis and SIRS.

The number of studies to determine the relationship of high sTREM-1 levels with the TREM-1 gene polymorphism and the carriage of rare alleles in individual polymorphic sites in any pathological processes are limited. Su et al. studied the as-

ляризации миокарда в условиях ИК [4]. В данном исследовании было зафиксировано увеличение сывороточных концентраций sTREM-1 в раннем послеоперационном периоде, которое демонстрирует свою значимость в отношении осложнений СВО неинфекционного генеза и возможных будущих осложнений у пациентов после операции КШ в условиях искусственного кровообращения. Однако, в данном исследовании увеличение концентрации sTREM-1 было зафиксировано в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 74,98 пг/мл (58,99–107,9) и 101,20 пг/мл (68,45–162,55) соответственно, по сравнению с дооперационным этапом, где значения составили 58,06 пг/мл (46,53–109,20) для пациентов группы с неосложненным послеоперационным периодом ($n=57$). Для пациентов с осложненным послеоперационным периодом ($n=5$) до операции значения sTREM-1 составили 67,46 пг/мл (54,71–77,90) в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 131,10 пг/мл (130,50–135,10) и 157,50 пг/мл (134,00–249,30), соответственно. Несмотря на то, что содержание sTREM-1 в сыворотке крови наиболее интенсивно нарастало в группе с осложнениями, тем не менее достоверных отличий между 1-и и 7-и сутками внутри групп не наблюдалось.

В нашем же исследовании продемонстрировано, что различия в содержании sTREM-1 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий наблюдаются еще на этапе госпитализации в стационар для хирургического лечения ИБС. И чем выше концентрации sTREM-1 до операции, тем выше вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде. При этом, мы обнаружили, что независимо от первоначального содержания, в раннем послеоперационном периоде наблюдается активный прирост концентраций sTREM-1. Однако, и в этом случае, пиковые концентрации sTREM-1 наблюдали у пациентов с осложненным послеоперационным периодом.

Мы не смогли оценить качество изменения содержания sTREM-1 в сыворотке крови, происходящего к исходу 7-х суток. Ограничение возможностей проведения статистического анализа связаны с высоким уровнем летальности в группе с ПОН, которая достигла 50 %.

Рядом авторов было проведено исследование по сравнению сывороточных концентраций sTREM-1 между пациентами, госпитализированными в отделение интенсивной терапии, с неинфекционным СВО и инфекцией/сепсисом. Сывороточное содержание sTREM-1 у септических пациентов был значительно выше, чем у пациентов с СВО ($p<0,05$) [24]. В другом исследовании пациенты с инфекцией также имели значительно более высокие concentra-

tions of sepsis prognosis with changes in sTREM-1 serum levels and its polymorphism. Survivors had lower sTREM-1 levels ($P<0.001$). The single nucleotide polymorphic locus rs2234237 of the TREM-1 gene was significantly associated with a high risk of sepsis ($P<0.05$). Logistic regression analysis reported that sTREM-1 and rs2234237 TREM-1 may be considered as markers of the sepsis onset. However, there were no associations found between the polymorphic variant rs2234237 of the TREM-1 gene and an increase in sTREM-1 serum levels [26].

The first study [27] on the relationship of the polymorphic locus rs2234246 of the TREM-1 gene with sTREM-1 levels has been recently published. Among 10 SNPs of the TREM-1 gene studied by the authors, the minor allele T rs2234246 was associated with an increase in sTREM-1 levels in the cohort of healthy European subjects ($P=0.003$). Thus, the authors suggest that the carrying the T rs2234246 minor allele of the TREM-1 gene can be considered as a risk factor, while carrying the C allele can be considered as a protective factor.

Conclusion

This study is the first one to determine the relationship between the level of the circulating soluble TREM-1 and the polymorphic variants of the coding TREM-1 gene with the severity of MODS in patients with CAD following CABG.

This pilot study demonstrates that the levels and serial changes in sTREM-1 levels depending on the carriage of certain allelic variants in the three polymorphic loci of the TREM-1 gene (rs1817537, rs2234246, rs3804277) significantly contributes to the development of target organ dysfunctions, ultimately resulting in MODS in the early postoperative period after CABG.

Acknowledgments. The authors are grateful to Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Olga Barbarash, Director of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, for providing all necessary resources for conducting this project, and senior researcher of the Cell Technology Laboratory, Department of Experimental and Clinical Cardiology of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Vera Matveeva for her assistance in conducting the research and valuable comments.

Financing. This work was supported by the Young Researchers Foundation in the Field of Biomedical Sciences (Grant No. 15-005).

Conflict of interest. Author declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article. All authors approved the final version of the manuscript.

ции sTREM-1, чем пациенты с SIRS ($p < 0,0001$) [25]. Таким образом, авторы утверждают, что sTREM-1 может быть полезным для ранней дифференциации системного воспалительного ответа от инфекции, для оценки тяжести заболевания и исхода у пациентов в хирургическом отделении интенсивной терапии не только с сепсисом, но и с СВО.

Количество работ по определению взаимосвязи высоких концентраций sTREM-1 с полиморфизмом гена TREM-1 и носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах при любых патологических процессах крайне ограничено. В 2012 L. Su с соавторами в своем исследовании изучали ассоциацию прогноза сепсиса с изменением концентрации sTREM-1 в сыворотке крови и полиморфизмом его гена. Концентрация sTREM-1 в группе выживших была статистически значимо ниже ($p < 0,001$). Однонуклеотидный полиморфный локус rs2234237 гена TREM-1 был в значительной степени связан с высоким риском развития сепсиса ($p < 0,05$). С помощью логистической регрессии было показано, что sTREM-1 и rs2234237 TREM-1 являются маркерами в прогнозе сепсиса. Тем не менее, не было обнаружено никакой связи между полиморфным вариантом rs2234237 гена TREM-1 и увеличением концентрации sTREM-1 [26].

В одной из недавних работ [27] было опубликовано первое исследование о взаимосвязи полиморфного локуса rs2234246 гена TREM-1 с содержанием sTREM-1. Среди исследованных авторами 10 SNP гена TREM-1 определено, что минорный аллель T rs2234246 был ассоциирован с увеличением концентрации sTREM-1 в когорте здорового населения европейского происхождения ($p = 0,003$). Таким образом, авторы предполагают, что носительство минорного аллеля T

rs2234246 гена TREM-1 можно рассматривать как фактор риска, в то время как носительство аллеля C может быть защитным фактором.

Заключение

В данной работе впервые определили взаимосвязь содержания циркулирующей растворимой формы TREM-1 и полиморфных вариантов кодирующего гена TREM-1 с выраженностью ПОН у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде КШ.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что динамика концентраций растворимого TREM-1, зависящая от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных сайтах гена TREM-1 (rs1817537, rs2234246, rs3804277) вносит значимый вклад в развитие дисфункций органов-мишеней, заканчивающееся, в конечном счете, полиорганной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность директору НИИ КПССЗ профессору, члену корреспонденту РАН Барбараш Ольге Леонидовне за предоставление условий для проведения научно-исследовательской работы, а также с. н. с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ Матвеевой Вере Геннадьевне за оказанную помощь в проведении исследования и ценные комментарии.

Финансирование. Данная работа была поддержана Фондом молодых ученых в области биомедицинских наук (научный проект № 15-005).

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Hatakeyama N., Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (36): 5766-5778. DOI: 10.2174/138161282036140912122809
2. Барбараш Л. С., Григорьев Е. В., Плотников Г. П., Хаес Б. Л., Моисеев Г. В., Шукевич Д. Л., Иванов С. В., Одаренко Ю. Н. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (5): 31-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 2007;6 (4): 9-21.
4. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Kudryavtsev I. V., Chernova M. N., Bayrakova Y. V., Shukevich D. L., Grigoriev E. V. Perioperative dynamics of TLR2, TLR4, and TREM-1 expression in monocyte subpopulations in the setting of on-pump coronary artery bypass surgery. *ISRN inflammation*, 2013.
5. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015;16 (4): 343-353. DOI: 10.1038/ni.3123.
6. Хуторная М. В., Понасенко А. В., Головкин А. С. Триггерный рецептор экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа. *Медицина в Кузбассе.* 2013;12 (4): 14-18.
7. Vincent J-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707-710

References

1. Hatakeyama N., Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des.* 2014;20 (36): 5766-5778. DOI: 10.2174/138161282036140912122809
2. Barbarash L.S., Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Khaes B.L., Moiseyev G.V., Shukevich D.L., Ivanov S.V., Odarenko Yu.N. Multiple organ dysfunction after cardiopulmonary interventions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2010; 6 (5): 31-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31 [In Russ].
3. Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation from the standpoint of the theory of a typical pathological process. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2007; 6 (4): 9-21. [In Russ]
4. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Kudryavtsev I. V., Chernova M. N., Bayrakova Y. V., Shukevich D. L., Grigoriev E. V. Perioperative dynamics of TLR2, TLR4, and TREM-1 expression in monocyte subpopulations in the setting of on-pump coronary artery bypass surgery. *ISRN inflammation*, 2013.
5. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015;16 (4): 343-353. DOI: 10.1038/ni.3123.
6. Khutorная M.V., Ponasenko A.V., Golovkin A.S. Trigger receptor expressed on myeloid cells (TREM-1): genetic polymorphism and role in the implementation of the immune response. *Meditsina v Kuzbasse.* 2013; 12 (4): 14-18. [In Russ]
7. Vincent J-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707-710

8. Scott M.C. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.002.
9. Smith K., Kliko C., Cantor C. Puls-elektroforez and methods of work with the big molecules of DNA. The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English. M: World; 1990:58-94.
10. Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich G., Elston R.C., Yunis E. Genetic transmission of serum IgE Levels. *Am J Med Genet.* 1981;10 (3): 219-228. DOI: 10.1002/ajmg.1320100304
11. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451-458. DOI: 10.1056/NEJMoa031544
12. Liu C.L., Hsieh W.Y., Wu C.L., Kuo H.T., Lu Y.T. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med.* 2007; 101 (5): 903-909. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.09.021
13. Collins C.E., La D.T., Yang H.T., Massin F., Gibot S., Faure G., Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (11): 1768-1774. DOI: 10.1136/ard.2008.089557
14. Determann R.M., Weisfelt M., de Gans J., van der Ende A., Schultz M.J. van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2006;32 (8): 1243-1247. DOI: 10.1007/s00134-006-0240-4
15. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Erez O., Gotsch F., Than N.G., Edwin S.S., Pacora P., Jodick C., Yeo L., Hassan S.S. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (1): 34-47. DOI: 10.3109/14767050903009248
16. Determann R.M., van Till J.W., van Ruler O., van Veen S.Q., Schultz M.J., Boermeester M.A. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine.* 2009; 46 (1): 36-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.12.006
17. Su L.X., Feng L., Zhang J., Xiao Y.J., Jia Y.H., Yan P., Feng D., Xie L.X. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care.* 2011; 15 (5): R250. DOI: 10.1186/cc10508
18. Zhang J., She D., Feng D., Jia Y., Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011, 11:53. DOI: 10.1186/1471-2334-11-53
19. Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E., Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33 (4): 792-796. DOI: 10.1097/01.CCM.0000159089.16462.4A
20. Su L., Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J., Yan P., Jia Y., Feng D., Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 157. DOI: 10.1186/1471-2334-12-157
21. Brenner T., Uhle F., Fleming T., Wieland M., Schmoch T., Schmitt E., Schmidt K., Zivkovic A.R., Bruckner T., Weigand M.A., Hofer S. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers.* 2017; 22 (1): 63-69. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204005
22. Dai D., Xiong W., Fan Q., Wang H., Chen Q., Shen W., Zhang R., Ding F., Lu L., Tao R. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease: Inhibitory effect of sTREM-1 on TNF- α - and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (37): e4693. DOI: 10.1097/MD.0000000000004693
23. Wang F., Li C., Ding F.H., Shen Y., Gao J., Liu Z.H., Chen J.W., Zhang R.Y., Shen W.F., Wang X.Q., Lu L. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2017; 267: DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.015
24. Oku R., Oda S., Nakada T.A., Sadahiro T., Nakamura M., Hirayama Y., Abe R., Tateishi Y., Ito M., Iseki T., Hirasawa H. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine.* 2013;61 (1): 112-117. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.003
25. Rivera-Chavez F.A., Minei J.P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10 (5): 435-439. DOI: 10.1089/sur.2009.030
26. Su L., Liu C., Li C., Jiang Z., Xiao K., Zhang X., Li M., Yan P., Feng D., Xie L. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation.* 2012; 35 (6): 1833-1843. DOI: 10.1007/s10753-012-9504-z
27. Aldasoro Arguinano A.A., Dadé S., Stathopoulou M., Derive M., Comumba Ndiaye N., Xie T., Masson C., Gibot S., Visvikis-Siest S. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One.* 2017;12 (8): e0182226. DOI: 10.1371/journal.pone.
28. Charles P.E., Noel R., Massin F., Guy J., Bollaert P.E., Quenot J.P., Gibot S. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2016;16 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-016-1893-4
8. Scott M.C. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.002.
9. Smith K., Kliko C., Cantor C. Puls-elektroforez and methods of work with the big molecules of DNA. The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English. M: World; 1990:58-94.
10. Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich G., Elston R.C., Yunis E. Genetic transmission of serum IgE Levels. *Am J Med Genet.* 1981;10 (3): 219-228. DOI: 10.1002/ajmg.1320100304
11. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451-458. DOI: 10.1056/NEJMoa031544
12. Liu C.L., Hsieh W.Y., Wu C.L., Kuo H.T., Lu Y.T. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med.* 2007; 101 (5): 903-909. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.09.021
13. Collins C.E., La D.T., Yang H.T., Massin F., Gibot S., Faure G., Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (11): 1768-1774. DOI: 10.1136/ard.2008.089557
14. Determann R.M., Weisfelt M., de Gans J., van der Ende A., Schultz M.J. van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2006;32 (8): 1243-1247. DOI: 10.1007/s00134-006-0240-4
15. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Erez O., Gotsch F., Than N.G., Edwin S.S., Pacora P., Jodick C., Yeo L., Hassan S.S. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (1): 34-47. DOI: 10.3109/14767050903009248
16. Determann R.M., van Till J.W., van Ruler O., van Veen S.Q., Schultz M.J., Boermeester M.A. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine.* 2009; 46 (1): 36-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.12.006
17. Su L.X., Feng L., Zhang J., Xiao Y.J., Jia Y.H., Yan P., Feng D., Xie L.X. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care.* 2011;15 (5): R250. DOI: 10.1186/cc10508
18. Zhang J., She D., Feng D., Jia Y., Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011, 11:53. DOI: 10.1186/1471-2334-11-53
19. Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E., Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33 (4): 792-796. DOI: 10.1097/01.CCM.0000159089.16462.4A
20. Su L., Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J., Yan P., Jia Y., Feng D., Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 157. DOI: 10.1186/1471-2334-12-157
21. Brenner T., Uhle F., Fleming T., Wieland M., Schmoch T., Schmitt E., Schmidt K., Zivkovic A.R., Bruckner T., Weigand M.A., Hofer S. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers.* 2017; 22 (1): 63-69. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204005
22. Dai D., Xiong W., Fan Q., Wang H., Chen Q., Shen W., Zhang R., Ding F., Lu L., Tao R. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease: Inhibitory effect of sTREM-1 on TNF- α - and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells. *Medicine (Baltimore).* 2016;95 (37): e4693. DOI: 10.1097/MD.0000000000004693
23. Wang F., Li C., Ding F.H., Shen Y., Gao J., Liu Z.H., Chen J.W., Zhang R.Y., Shen W.F., Wang X.Q., Lu L. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2017; 267: DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.015
24. Oku R., Oda S., Nakada T.A., Sadahiro T., Nakamura M., Hirayama Y., Abe R., Tateishi Y., Ito M., Iseki T., Hirasawa H. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine.* 2013;61 (1): 112-117. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.003
25. Rivera-Chavez F.A., Minei J.P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10 (5): 435-439. DOI: 10.1089/sur.2009.030
26. Su L., Liu C., Li C., Jiang Z., Xiao K., Zhang X., Li M., Yan P., Feng D., Xie L. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation.* 2012; 35 (6): 1833-1843. DOI: 10.1007/s10753-012-9504-z
27. Aldasoro Arguinano A.A., Dadé S., Stathopoulou M., Derive M., Comumba Ndiaye N., Xie T., Masson C., Gibot S., Visvikis-Siest S. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One.* 2017;12 (8): e0182226. DOI: 10.1371/journal.pone.
28. Charles P.E., Noel R., Massin F., Guy J., Bollaert P.E., Quenot J.P., Gibot S. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2016;16 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-016-1893-4

Поступила 24.01.19

Received 24.01.19