

УДК 616.13.002.2-004.6

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ИММУННУЮ АКТИВАЦИЮ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ EX VIVO

Выжигин Д.А.

Лечебный факультет, 6 курс, 1 группа

Научный руководитель: к.м.н., доцент Лебедева А.М.

INFLUENCE OF HYPOXIA ON IMMUNE ACTIVATION IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUE EX VIVO

Vyzhigin D.A.

Relevance. The immune cells that make up atherosclerotic plaques, are playing a leading role in the development of chronic inflammation and the progression of plaques. These processes, as has been shown in animal and human studies related to the formation of zones hypoxia inside atherosclerotic plaques. However, the available evidence of impact hypoxia for inflammatory processes in atherosclerosis obtained on cell cultures and experimental animals are controversial. One reason for this is at the fact that the above models do not reflect all the complex processes taking place inside human atherosclerotic plaques. In our laboratory, a technique was developed cultivation of human atherosclerotic plaques ex vivo, allowing in flow for a long time to maintain their structure and cellular composition. **Findings.** Our results showed that hypoxia causes a shift in immune status. human atherosclerotic plaques toward higher production pro-inflammatory cytokines. In order to determine the exact mechanism of influence hypoxia for atherosclerosis, further studies are required, including on the established models ex vivo human atherosclerotic plaque.

Ключевые слова: иммунные клетки, атеросклеротические бляшки, воспаление, гипоксия, immune cells, atherosclerotic plaques, inflammation, hypoxia

Актуальность. Иммунные клетки, входящие в состав атеросклеротических бляшек, играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и прогрессии бляшек. Эти процессы, как было показано в исследованиях на животных и на людях, связаны с образованием зон гипоксии внутри атеросклеротических бляшек. Однако имеющиеся данные о влиянии гипоксии на воспалительные процессы при атеросклерозе, полученные на клеточных культурах и экспериментальных животных, противоречивы. Одна из причин этого состоит в том, что вышеуказанные модели не отражают все сложные процессы, происходящие внутри атеросклеротических бляшек человека. В нашей лаборатории была разработана

методика культивирования человеческих атеросклеротических бляшек *ex vivo*, позволяющая в течение длительного времени сохранить их структуру и клеточный состав.

Цель. Изучить влияние гипоксии на иммунные клетки в человеческих атеросклеротических бляшках *ex vivo*.

Методы. Мы получили 20 атеросклеротических бляшки у пациентов в результате каротидной эндартерэктомии. Полученные бляшки мы разрезали на кольцевидные блоки и культивировали в течение 24 ч на границе раздела фаз жидкость/воздух на коллагеновых губках: половину ткани в условиях гипоксии (2% O₂) и половину - в условиях нормоксии (12% O₂). После культивирования ткани в условиях гипоксии или нормоксии мы измерили продукцию цитокинов в культуральной среде атеросклеротических бляшек с использованием технологии xMAP.

Результаты. Мы обнаружили, что при культивировании атеросклеротических бляшек в условиях гипоксии, по сравнению с нормоксией, снизилась продукция IL-10 (104.2[53.8;170.9] против 235.2[158.5;335.3] пг/100 мг ткани, $p=0.0001$) и увеличилась продукция VEGF (116.1[79.8;253.5] против 89.9[71.1;148.8] пг/100 мг ткани, $p=0.033$). Также была выявлена тенденция к увеличению продукции IL-1 β при гипоксии (5,4 [3,0; 12,7] против 3,8 [2,7; 8,6] пг / 100 мг ткани, $p = 0,093$), концентрация других измерявшихся цитокинов была меньше нижнего лимита детекции.

Выводы. Наши результаты показали, что гипоксия вызывает сдвиг в иммунном статусе атеросклеротических бляшек человека в сторону более высокой продукции провоспалительных цитокинов. Для того чтобы определить точный механизм влияния гипоксии на атеросклероз, требуются дальнейшие исследования, в т.ч. на созданной модели атеросклеротической бляшки человека *ex vivo*.