

УДК 612.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-4-13

Е. С. ПРОЦАК¹, Ю. Ю. БОРЩЕВ^{1, 2}, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 3}

Биотехнологические подходы в кардиологии на основе модулирования механизмов с участием интерлейкина-1

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: niscon@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.10.24 г.; принята к печати 02.11.24 г.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Одну из важнейших ролей в прогрессировании ССЗ играет хроническое воспаление низкой степени активности. В обзоре рассматривается роль цитокинов семейства интерлейкина-1 (IL-1) в развитии ССЗ. Цитокины семейства IL-1 играют важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). В обзоре представлены данные о механизмах действия IL-1, эффективности анти-IL-1-препаратов в рамках профилактики ССЗ. Рассмотрена возможность использования изменения состава кишечной микробиоты как метода воздействия на уровень IL-1.

Ключевые слова: ИЛ-1, цитокины, воспаление, микробиота, миокард, сердце

Для цитирования: Процак Е. С., Борщев Ю. Ю., Галагудза М. М. Биотехнологические подходы в кардиологии на основе модулирования механизмов с участием интерлейкина-1. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(1):4–13. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-4-13>.

UDC 612.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-4-13

E. S. PROTSAK¹, Yu. Yu. BORSHCHEV^{1, 2},
M. M. GALAGUDZA^{1, 3}

Biotechnological approaches in cardiology based on modulation of mechanisms involving interleukin-1

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia
68, Leningradskaya str., Saint Petersburg, pos. Pesochny`j, Russia, 197758

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: niscon@mail.ru

Received 22.10.24; accepted 02.11.24

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death and disability worldwide. Low-grade chronic inflammation plays a major role in the progression of CVD. The review examines the role of interleukin-1 (IL-1) family cytokines in the development of CVD. IL-1 family cytokines play an important role in the progression of atherosclerosis, the development of myocardial infarction (MI), and chronic heart failure (CHF). The review presents data on the mechanisms of IL-1 action and the effectiveness of anti-IL-1 drugs in the prevention of CVD. Also, in this review, we consider the possibility of using changes in the composition of intestinal microbiota as a method of influencing the level of IL-1.

Keywords: IL-1, cytokines, inflammation, microbiota, myocardium, heart

For citation: Protsak E. S., Borshchev Yu. Yu., Galagudza M. M. Biotechnological approaches in cardiology based on modulation of mechanisms involving interleukin-1. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(1):4–13. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-4-13>.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являясь ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире зачастую не только развиваются на фоне воспалительных процессов в организме, но и сами выступают в качестве триггера синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [1]. В свою очередь, ССВО выступает в роли этиопатогенетического базиса для ССЗ и таких распространенных ко- и полиморбидных состояний [2], как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, в тесной связи с эндогенными (возраст, генетическая предрасположенность) и экзогенными (инфекция, травма, стресс) факторами [3]. Одним из проявлений ССВО является гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов с нарушением их баланса, что и может быть самостоятельной причиной дисфункции органов и систем, способствуя формированию этиопатогенетически порочного круга развития ССЗ [4, 5]. Важное место в патогенезе ССЗ занимают цитокины семейства интерлейкина-1 (IL-1F), которые выступают в качестве стартерных медиаторов в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа [6]. Среди них IL-1 α и IL-1 β , ключевые цитокины воспалительного ответа, играющие важную роль в прогрессировании и развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН.

Модулирование механизмов сигналинга с участием IL-1 в последнее десятилетие широко используется при лечении аутовоспалительных заболеваний [7] и представляет собой перспективное направление в терапии ССЗ [8]. Ингибирование IL-1 может снижать воспалительную активность, замедлять прогрессирование атеросклероза и уменьшать риск повторных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время существуют несколько терапевтических подходов, направленных на блокаду IL-1: использование антагонистов рецепторов IL-1, моноклональных антител к IL-1 β и гибридных белков, предотвращающих связывание IL-1 с его рецепторами, применяемые в клинической практике. В разработке находятся ингибиторы сигнальных путей с участием фактора миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) и киназы 4, ассоциированной с рецептором IL-1 (IRAK4), модуляторы высокомолекулярного протеинового комплекса инфламасомы NLRP3 [9, 10].

В качестве одного из потенциальных методов модулирования воспалительным ответом предлагается рассмотреть терапевтический потенциал пробиотических штаммов, как за счет прямых иммунгенных и метаболических механизмов, так и благодаря оптимизации состава кишечной микробиоты и проницаемости кишечного барьера [11].

Цель данной статьи заключается в систематизации и анализе современных данных о роли цитокинов IL-1 в патогенезе ССЗ и оценке эффективности их модулирования как терапевтической стратегии.

Материалы и методы исследования

Обзор был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2023–2024 гг.

на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы следующие ключевые слова: интерлейкин-1, воспаление, миокард, сердце, кардиопротекция, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемия, пробиотики. Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для обзора.

Общие сведения о семействе IL-1

и его роли в развитии атеросклероза и ИБС

Семейство IL-1 включает 11 цитокинов, схожих по структуре, и 10 рецепторов (таблица). Наиболее изученные цитокины – IL-1 β и IL-18. Большая часть цитокинов семейства IL-1 обладают провоспалительной активностью. Четыре представителя семейства действуют как противовоспалительные цитокины: антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra) и антагонист рецептора IL-36 (IL-36Ra) являются специфическими; IL-37 и IL-38 неспецифичны и в целом подавляют врожденный иммунитет. Цитокины семейства IL-1 в основном активны как внеклеточные растворимые факторы, которые связываются с рецепторами на мембране клеток-мишеней. Рецепторы IL-1F имеют: схожую структуру, включающую внеклеточную часть, образованную тремя Ig-подобными доменами; трансмембранный домен и внутриклеточную часть, содержащую последовательность Toll-IL-1-рецептора (TIR), ответственную за передачу сигналов. Цитокины IL-1F связываются с внеклеточным доменом своего рецептора. Образование комплекса лиганд-рецептор вовлекает вспомогательную цепь, а последующее сближение доменов TIR в двух цепях рецептора инициирует передачу сигнала.

IL-1 β – индуцируемый цитокин, который вырабатывается моноцитами, макрофагами и нейтрофилами. IL-1 α также индуцируется в миелоидных клетках, но предшественник IL-1 α присутствует во всех мезенхимальных клетках в норме, включая миокард. Впервые синтезированные как предшественники IL-1 α , так и IL-1 β изначально остаются внутриклеточными. После активации IL-1 β высвобождается во внутриклеточное пространство. Предшественник IL-1 α высвобождается при некрозе клеток [12]. В форме предшественника IL-1 α может индуцировать синтез IL-1 β [13]. IL-1 α также присутствует на мембранах и функционирует при межклеточном контакте [14, 15]. Как IL-1 α , так и IL-1 β являются провоспалительными цитокинами и при введении человеку вызывают системный воспалительный ответ [16].

Процессинг предшественника IL-1 β в его активную форму преимущественно регулируется ферментативной активностью каспазы-1 внутри клетки. Каспаза-1 активируется инфламмасомой, макромолекулярной структурой из нескольких белков [17, 18]. Формирование инфламмасы происходит после активации сенсорного белка, который представляет собой внутриклеточный рецептор, называемый NLRP3. Он реагирует на внутриклеточные или внеклеточные сигналы, связанные с опасностью (DAMPs) [19]. Формирование инфламмасы

Цитокины семейства интерлейкина-1 [16]

Cytokines of the interleukin 1 family [16]

Название цитокина	Название внутри семейства	Рецептор	Ко-рецептор	Функция
IL-1 α	IL-1F1	IL 1R1	IL 1R3	Противо- и провоспалительная
IL-1 β	IL-1F2	IL 1R1	IL 1R3	Провоспалительная
IL-1Ra	IL-1F3	IL 1R1	НП	Противовоспалительная
IL-18	IL-1F4	IL 1R5	IL 1R7	Провоспалительная
IL-36Ra	IL-1F5	IL 1R6	НП	Противовоспалительная
IL-36 α	IL-1F6	IL 1R6	IL 1R3	Провоспалительная
IL-37	IL-1F7	IL 1R5	IL 1R8	Противовоспалительная
IL-36 β	IL-1F8	IL 1R6	IL 1R3	Провоспалительная
IL-36 γ	IL-1F9	IL 1R6	IL 1R3	Провоспалительная
IL-38	IL-1F10	IL 1R6	IL 1R9	Противовоспалительная
IL-33	IL-1F11	IL 1R4	IL 1R3	Провоспалительная

Примечание: НП – не применимо.

активирует внутриклеточную каспазу-1, что, в свою очередь, приводит к переходу про-IL-1 β и про-IL-18 в свою активную форму. Возможна активация IL-1 β независимо от NLRP3 и каспазы-1 в ситуации, когда предшественник IL-1 β высвобождается в очагах воспаления, например, в ишемизированных тканях. В такой ситуации протеолитические ферменты нейтрофилов могут активировать предшественник IL-1 β внеклеточно [20].

В отличие от IL-2 и других цитокинов, которые непосредственно влияют на функцию, дифференцировку и расширение пула лимфоцитов, большинство членов семейства IL-1 оказывает опосредованное влияние на функцию клеток иммунной системы. Например, способность IL-1 β индуцировать экспрессию генов и синтез циклооксигеназы типа 2 (COX-2), фосфолипазы A2 и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) обуславливает продукцию простагландина E2 (PGE2), фактора активации тромбоцитов и оксида азота (NO) [21]. В результате этого наблюдаются лихорадка, снижение болевых порогов, вазодилатация и гипотензия. В свою очередь, высвобождение вышеописанных молекул оказывает влияние на иммунные клетки. Например, PGE2 подавляет Т-клеточный ответ.

Еще одним важным провоспалительным свойством IL-1 β является его способность увеличивать экспрессию молекул адгезии мезенхимальных клетках (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1). Вместе с индукцией хемокинов, эти свойства IL-1 β способствуют инфильтрации иммунокомпетентными клетками из кровотока экстраваascularного пространства и тканей, что является основой ремоделирования ткани миокарда в рамках хронического воспаления.

IL-1 β также является ангиогенным фактором и играет роль в метастазировании опухолей и формировании кровеносных сосудов. Так, у мышей, дефицитных по IL-1 β , фактор роста сосудистого эндотелия

(VEGF) не может стимулировать образование кровеносных сосудов, а злокачественные клетки меланомы не распространяются [22]. IL-1 β также воздействует на стволовые клетки костного мозга, индуцируя дифференцировку клеток миелоидного ряда. У людей при внутривенных инъекциях низкими дозами IL-1 β (1–10 нг/кг) наблюдаются лихорадка и повышенные уровни нейтрофилов крови, оксида азота- NO, белков острого воспаления, а также других цитокинов (например, IL-6) и хемокинов. Продукция IL-6 особенно чувствительна к IL-1 β , и доза 1 нг/кг приводит к значительному повышению его уровня [23], а блокирование IL-1 при системных заболеваниях, в свою очередь, снижает уровни IL-6 [24]. Следует отметить, что, помимо сходных функциональных проявлений между IL-1 β и IL-1 α , последний специфически связан с возникновением воспаления на поверхности слизистых оболочек. Мыши с дефицитом IL-1 α , но не с дефицитом IL-1 β , защищены от острого колита, вызванного пероральным введением цитотоксического агента декстрана сульфата натрия. Более того, именно эпителиальные клетки являются основным источником патогенного IL-1 α [25, 26]. Установлена синергическая связь между IL-1 α и ФНО- α , заключающаяся в образовании гранул, помогающих изолировать патогенные бактерии, что указывает на тесную взаимосвязь IL-1 α с составом микробиоты макроорганизма [27, 28]. Обращает на себя внимание экспериментальный факт экзогенного введения IL-1 α , которое уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение кишечника за счет снижения проницаемости кишечного барьера и бактериальной транслокации при термической травме и эндотоксемии [29].

Препараты, блокирующие IL-1

В настоящий момент на рынке присутствуют 3 препарата, блокирующих активность IL-1.

Анакинра является рекомбинантным аналогом естественного ингибитора рецептора IL-1 (IL-1Ra).

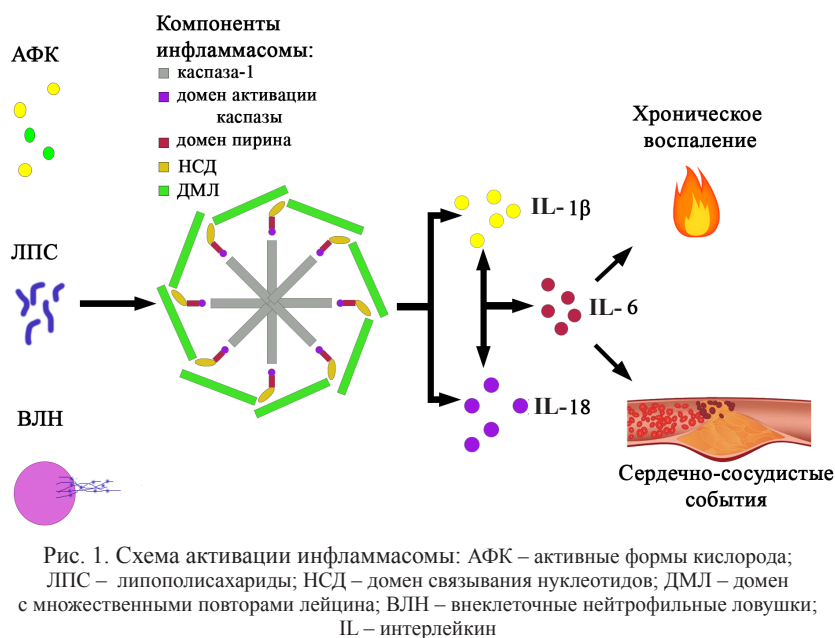


Fig. 1. Scheme of inflammasome activation: АФК – reactive oxygen species; ЛПС – lipopolysaccharides; НСД – nucleotide-binding domain; ДМЛ – domain with multiple leucine repeats; ВЛН – extracellular neutrophil traps; IL – interleukin

Он блокирует взаимодействие IL-1 α и IL-1 β с их рецептором (IL-1R), предотвращая запуск воспалительного сигнала [30].

Канакинумаб – гуманизированное моноклональное антитело, специфически связывается с IL-1 β , предотвращая его взаимодействие с рецептором IL-1R. Таким образом, канакинумаб избирательно ингибирует активность IL-1 β , не влияя на IL-1 α [31].

Рилонацепт представляет собой растворимый химерный гибридный белок, состоящий из IL-1R1 и IL-1R3, который связывает IL-1 β и IL-1 α , предотвращая их взаимодействие с клеточными рецепторами.

Другие биологические препараты, блокирующие IL-1, находятся в фазе клинических испытаний, и пока не одобрены для лечения каких-либо заболеваний: бермекимаб – моноклональное антитело, специфичное для нейтрализации IL-1 α ; гевокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, специфичное для нейтрализации IL-1 β [32]; лутикизумаб – гуманизированное моноклональное антитело с аффинностью к IL-1 α и IL-1 β ; AMG108 – гуманизированное моноклональное антитело к IL-1R1, которое блокирует IL-1 β и IL-1 α .

Атеросклероз и IL-1

Атеросклероз в прошлом рассматривался как следствие пассивного накопления липидов в стенке сосуда, а патологические изменения в основном приписывались миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в ответ на повреждение эндотелия [33]. Терапия ингибиторами ГМГ-коА оказалась очень эффективной в улучшении течения ССЗ, однако ССЗ по-прежнему оставались основной причиной смертности в индустриальных обществах [34]. Выявление повышенных уровней С-реактивного белка (СРБ) в плазме, в качестве независимого прогностического фактора риска инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [35] изменило представление о патогенезе атеросклероза, в результате чего атеросклероз стал рассматри-

ваться как хроническое воспалительное заболевание [36]. С тех пор накопились научные данные, подчеркивающие связь между воспалением и риском сердечно-сосудистых событий [37]. Экспериментальные исследования *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* выявили важность врожденной и адаптивной иммунной систем на всех стадиях развития и прогрессирования атеросклеротической болезни [38, 39].

Проатерогенный характер цитокинов IL-1 был продемонстрирован на различных моделях животных. У свиней хроническое введение IL-1 β приводило к утолщению интимы артерий [40]. В экспериментах на мышах было показано, что IL-1 усиливает формирование неointимы после повреждения стенки сосуда. Данный эффект ограничивался ингибированием IL-1 путем применения IL-1Ra [41]. Уменьшение образования неointимы также наблюдается при дефиците IL-1R и IL-1 β , но не IL-1 α [42], что указывает на особую роль сигналинга IL-1 β в формировании неointимы в ответ на повреждение стенки сосуда.

У мышей с конститутивно повышенной активностью IL-1 из-за дефицита IL-1Ra развивается трансмуральное артериальное воспаление, приводящее к развитию аневризм [43]. Введение IL-1Ra подавляет образование жировых полос у мышей Арое–/– (дефицит аполипопротеина Е), что указывает на важную роль IL-1 в раннем развитии атеросклеротического поражения [44].

IL-1 в патогенезе инфаркта миокарда

После эпизода ишемии, независимо от проведения реперфузионной терапии, некротизированные клетки высвобождают DAMPs, IL-1 α и IL-33, что ведет к индукции локального и системного воспалительного ответа [45]. В рамках развития асептического некроза активируется инфламмасома NLRP3 под воздействием DAMPs. Кроме того, на более ранних этапах активации инфламмасомы может способствовать снижение внутриклеточного K⁺ из-за нарушения

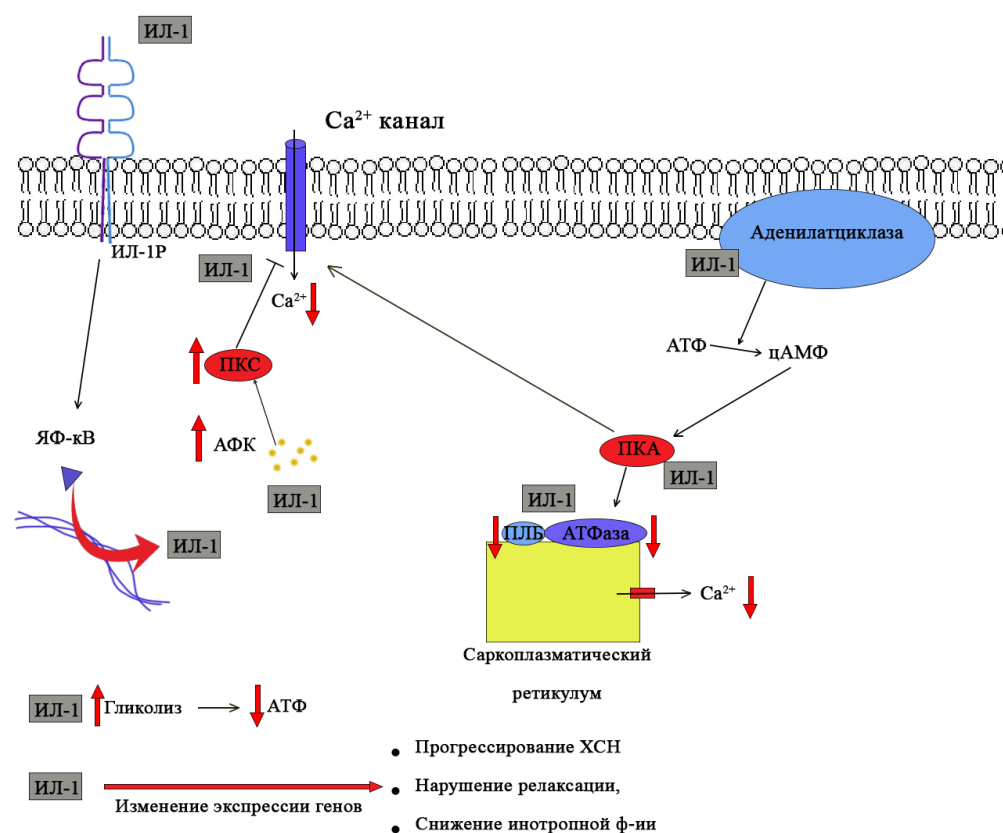


Рис. 2. Роль IL-1 в развитии сердечной дисфункции: АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ПКА – протеинкиназа А; ПКС – протеинкиназа С; ПЛБ – фосфоламбан; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-1Р – рецептор интерлейкина-1; ЯФ-кВ – ядерный фактор-каппа В

Fig. 2. The role of IL-1 in the development of cardiac dysfunction: АТФ – adenosine triphosphate; цАМФ – cyclic adenosine monophosphate; ПКА – protein kinase A; ПКС – protein kinase C; ПЛБ – phospholamban; ИЛ-1 – interleukin 1; ИЛ-1Р – interleukin 1 receptor; ЯФ-кВ – nuclear factor-kappa B

работы Na⁺/K⁺ АТФазы, а на более поздних этапах активация может происходить из-за лизосомальной дестабилизации или из-за активации пуринергического рецептора P2X7, распознающего внеклеточный АТФ, высвобождаемый из лейкоцитов или умирающих клеток [17, 18]. Активация инфламмосомы NLRP3 во время ИМ приводит к интенсивной воспалительной реакции вследствие активности противовоспалительных цитокинов, в том числе IL-1F. Цитокины IL-1 мобилизуют миелоидные клетки из костного мозга в зону инфаркта, нарушая физиологическое ремоделирование, что увеличивает частоту разрыва сердца в экспериментальных моделях [46, 47]. Роль IL-1 при ИМ изучалась на мышах с генетической делецией гена Il-1r1, не реагирующих на IL-1, на мышах с делецией гена Il1ra [46] и на мышах, получавших лечение блокаторами IL-1α, IL-1β или IL-1R1 [48–53]. Ранняя фаза активности IL-1 во время ИМ представляет собой высвобождение предшественника IL-1α из умирающих клеток, а не процессинг и секрецию IL-1β [50, 52]. Уменьшение размера инфаркта при экспериментальном ОИМ наблюдалось, когда активность IL-1α блокировалась на уровне рецептора у мышей с дефицитом IL-1R1 путем использования рекомбинантного IL-1Ra или нейтрализации IL-1α моноклональным антителом [46, 50, 54]. Напротив, нейтрализация IL-1β с использованием моноклонального антитела не оказала влияния на размер инфаркта [47, 52]. Независимо от того, как блокируется активность IL-1, патологическое ремоделирование сердца

и сердечная дисфункция после острого инфаркта миокарда в эксперименте снижаются (рис. 2).

Исследования эффективности блокады IL-1 в развитии атеросклероза и ИМ

Рандомизированное исследование CANTOS [55] включает 10 061 пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе (>30 дней до скрининга) и признаками системного воспаления, определяемого как уровень СРБ не менее 2 мг/л. Участники исследования получали либо канакинумаб в дозе 50, 150 или 300 мг каждые 3 месяца, либо плацебо. Комбинированная конечная точка исследования CANTOS включала развитие нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и внезапную сердечно-сосудистую смерть. Период наблюдения составил 3,7 года. По результатам исследования наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 15 % у пациентов, получавших 150 мг канакинумаба по сравнению с плацебо. Доза 150 мг также снизила частоту коронарной реваскуляризации. Эффект канакинумаба в отношении клинических событий не зависел от уровня липопротеинов и артериального давления и был тесно связан с воспалительным ответом [56].

Исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) изучало влияние низких доз метотрексата для профилактики атеротромботических событий [57]. Метотрексат был выбран вследствие его антипролиферативной активности

в терапии ревматологических заболеваний (в частности, ревматоидного артрита), связанной с блокадой IL-6. Так как анти-IL-1-препараты также используются для терапии ревматоидного артрита и снижают уровень IL-1, что приводит к снижению IL-6, было предположено, что терапия метотрексатом окажет положительное влияние на уровень воспаления и замедление прогрессии ССЗ [58]. Однако в испытании CIRT метотрексат не улучшил первичные или вторичные конечные точки, а также не снизил значительно уровни СРБ, IL-1 β и IL-6.

В исследованиях COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcome Trial) [59] и LoDoCo (Low Dose Colchicin) [60] изучалось влияние низких доз колхицина на течение хронического воспаления и ССЗ. Колхицин ингибирует миграцию миелоидных клеток. Данный эффект используется в терапии обострений подагрического артрита. Кроме того, колхицин снижает активацию инфламмасом за счет ингибирования NLRP3 [61, 62].

Исследование LoDoCo показало снижение частоты атеротромботических событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. В исследовании COLCOT раннее начало терапии колхицином в течение первых 30 дней после ИМ снизило частоту комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть/обратимая остановка кровообращения/инфаркт миокарда/инсульт/стенокардия, потребовавшая экстренной госпитализации и реваскуляризации, при медиане наблюдения 22,6 месяцев.

В исследовании LoDoCoMI терапия низкими дозами колхицина в течение 30 дней после ИМ не показала снижения уровня СРБ в сравнении с плацебо, однако было отмечено снижение числа повторных госпитализаций [60].

В исследовании VCUART (The Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trials) изучался эффект блокады IL-1 у пациентов с обширным острым инфарктом миокарда (ИМпСТ), у которых наблюдается интенсивная воспалительная реакция. Уровень СРБ у пациентов с ИМпСТ является предиктором неблагоприятных исходов, таких как разрыв миокарда и развитие СН [63]. Пациенты с ИМпСТ получали препарат анакинры или плацебо в течение 14 дней. Лечение анакинрой хорошо переносилось и привело к значительному снижению острого воспалительного ответа, измеряемого как площадь под кривой уровня СРБ [64–66]. Терапия анакинрой в течение 14 дней у пациентов с ИМпСТ статистически значимо снижала частоту возникновения СН и пациентов с ИМпСТ частоту госпитализаций с ухудшениями течения СН.

В исследовании MRC-ILA-Heart 182 пациентов с ИМпСТ блокада IL-1 анакинрой также снизила уровни С-реактивного белка на 7-й день, но не улучшила клинические результаты [67].

Потенциал пробиотической коррекции сигналинга с участием IL-1

Пробиотики – это живые микроорганизмы, при введении которых в терапевтической дозировке оказывается положительный эффект на организм «хозяина» [68]. В последние годы пробиотикам

уделяется большое внимание, и изучается их влияние на различные заболевания, такие как: заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [69], аллергические и вирусные заболевания [70], неалкогольная жировая болезнь печени [71], диабет [72], гиперлипидемия [73], артериальная гипертензия [74] и др. Широкий спектр заболеваний, на которые влияет терапия пробиотиками, обусловлен, главным образом, их воздействием на организм через модуляцию иммунной системы и воспалительного ответа [75]. Нарушение равновесия микробиоты кишечника приводит к изменению его барьерной функции, повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и, как следствие, транслокации микробных компонентов (PAMPs) в лимфатические узлы и кровотока [76]. Липополисахариды (ЛПС) активируют ответ врожденной иммунной системы, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов [77, 78]. Соответственно, модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотических бактерий способствует регенерации эндотелия ЖКТ и предотвращает бактериальную транслокацию [79].

К настоящему времени накопилось большое количество исследований по изучению влияния пробиотической терапии на системное воспаление, однако данные по воздействию пробиотиков на уровень IL-1 ограничены.

В экспериментальной работе нашей исследовательской группы на крысах было показано влияние качественного состава жиров в диете на состав кишечной микробиоты, что в свою очередь изменяет количественный состав микрофлоры, опосредованно изменяя цитокиновый профиль и чувствительность миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению [80]. Введение смеси *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* в эксперименте на крысах с воспроизведением системного воспалительного ответа привело к снижению размера инфаркта миокарда и уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ФНО- α [81].

Введение *Saccharomyces boulardii* в течение 30 дней на фоне моделирования генерализованных припадков статистически значимо снизило уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 [82]. Надо отметить, что исследования на экспериментальных животных, как правило, проводятся в контролируемых микробиологических условиях. Вероятно поэтому в литературе можно обнаружить результаты клинических исследований, указывающие на отсутствие эффективности пробиотических штаммов в отношении изменений цитокинового профиля. Метаанализ влияния терапии пробиотиками на уровень цитокинов показал, что в 16 исследованиях на людях (общее количество участников – 916) уровень IL-1 β в сыворотке статистически значимо не отличался от плацебо [83]. Подобные результаты могут быть связаны с несоблюдением методических условий, недостаточной мощностью исследований, отсутствием четких критериев включения-исключения в выборку, существенным различием состава кишечной микробиоты у респондентов, диетических условий и других факторов. Также необходимо

отметить, что эффект пробиотиков на показатели цитокинов в системном кровотоке является недостаточно информативным для оценки их биоактивности и штамм-зависимым, что не позволяет утверждать об отсутствии перспектив подобных исследований в будущем.

Заключение

IL-1 играет важную роль в патогенезе ССЗ в контексте воспаления, которое является центральным элементом развития и прогрессирования атеросклероза, инфаркта миокарда и других сосудистых патологий. IL-1 β , в частности, стимулирует воспалительные процессы в сосудистой стенке, способствуя нарушению функции эндотелия, активации моноцитов и макрофагов, а также развитию нестабильности атеросклеротических бляшек. В свою очередь, IL-1 α в отличие от IL-1 β не требует активации инфламасом для своего созревания и пироптоза и биодоступен в гораздо более широком наборе клеточных сценариев. Очевидно, что механизмы сигналинга IL-1 модулируют риски сердечно-сосудистых событий и влияют на прогноз у пациентов с уже имеющимися заболеваниями.

Терапевтическое регулирование взаимодействия цитокинов семейства IL-1 с соответствующими рецепторами представляется перспективным подходом для замедления прогрессирования ССЗ и улучшения клинических исходов. Применение таких препаратов, как анакинра, канакинумаб и рилонацепт, направленных на ингибирование активности IL-1, демонстрирует значительное снижение воспалительных маркеров и уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений в клинических испытаниях. Эти данные подчеркивают важность IL-1 как мишени для терапии и открывают новые возможности для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Пробиотическая терапия, способствующая модуляции микробиоты кишечника и системного воспалительного ответа, также представляет интересный подход к снижению уровней IL-1 и других провоспалительных цитокинов.

Таким образом, управление механизмами ССВО на основе модулирования сигналинга с участием медиаторов семейства IL-1 при использовании биологических генно-инженерных и пробиотических препаратов может стать важным направлением в профилактике и лечении ССЗ, что требует дальнейших исследований для оптимизации и внедрения этих подходов в клиническую практику.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Источник финансирования / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>. / The study was supported by the grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139), <https://rscf.ru/en/project/23-15-00139/>.

Литература / References

1. Libérale L, Montecucco F, Schwarz L, et al. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):411-422. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa211>.
2. Тарловская Е. И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // *Кардиология.* 2018. 58(9S). С. 29–38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya.* 2018;58(9S): 29–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
3. Иващенко В. В., Чернышев И. В., Перепанова Т. С., и др. Стресс и синдром системного воспалительного ответа // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. №4. С. 20–22. [Ivaschenko V.V., Chernishev I.V., Perepanova T.S., et al. Stress, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and SIRS-stress reaction. *Experimental and clinical urology.* 2012;4:20-22. (In Russ.)]
4. Shao Y, Cheng Z, Li X, et al. Immunosuppressive/anti-inflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction - a novel mechanism for maintaining vascular function. *J Hematol Oncol.* 2014;7:80. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0080-6>.
5. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1082. <https://doi.org/10.3390/ijms25021082>.
6. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>.
7. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):448-463. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00797-1>. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(7):452. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01128-2>.
8. Насонов Е. Л., Сукмарова З. Н., Попкова Т. В., Белов Б. С. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра) // *Научно-практическая ревматология.* 2023. Т. 61, №1. С. 47–61. [Nasonov E.L., Sukmarova Z.N., Popkova T.V., Belov B.S. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):47-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-47-61>.
9. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):117-29. <https://doi.org/10.1038/nri3800>.
10. Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Самойлова Ю. О., и др. NLRP3 инфламасома в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога // *Российский кардиологический журнал.* 2024. Т. 29, №4. С. 5649. [Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Samoilova Yu.O., et al. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(4):5649. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649>.
11. Virk MS, Virk MA, He Y, et al. The Anti-Inflammatory and Curative Exponent of Probiotics: A Comprehensive and Authentic Ingredient for the Sustained Functioning of Major Human Organs. *Nutrients.* 2024;16(4):546. <https://doi.org/10.3390/nu16040546>.
12. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13(7):851-6. <https://doi.org/10.1038/nm1603>.

13. Kim B, Lee Y, Kim E, et al. The Interleukin-1 α Precursor is Biologically Active and is Likely a Key Alarmin in the IL-1 Family of Cytokines. *Front Immunol.* 2013;4:391. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00391>.
14. Kurt-Jones EA, Beller DI, Mizel SB, Unanue ER. Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(4):1204-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.4.1204>.
15. Brody DT, Durum SK. Membrane IL-1: IL-1 α precursor binds to the plasma membrane via a lectin-like interaction. *J Immunol.* 1989;143(4):1183-7.
16. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117(14):3720-32. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>.
17. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):203-14. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.161>.
18. Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, Abbate A. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(6):H1553-H1568. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>.
19. Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004;20(3):319-25. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(04\)00046-9](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(04)00046-9).
20. Fantuzzi G, Ku G, Harding MW, et al. Response to local inflammation of IL-1 β -converting enzyme-deficient mice. *J Immunol.* 1997;158(4):1818-24.
21. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>.
22. Mantsounga CS, Lee C, Neverson J, et al. Macrophage IL-1 β promotes arteriogenesis by autocrine STAT3- and NF- κ B-mediated transcription of pro-angiogenic VEGF-A. *Cell Rep.* 2022;38(5):110309. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110309>.
23. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996;87(6):2095-147.
24. Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for interleukin-1 β secretion and disease activity. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2817-22. <https://doi.org/10.1002/art.22841>.
25. Bersudsky M, Luski L, Fishman D, et al. Non-redundant properties of IL-1 α and IL-1 β during acute colon inflammation in mice. *Gut.* 2014;63(4):598-609. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303329>.
26. Malik A, Sharma D, Zhu Q, et al. IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1 α -dependent colitis and tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4469-4481. <https://doi.org/10.1172/JCI88625>.
27. Guler R, Parihar SP, Spohn G, et al. Blocking IL-1 α but not IL-1 β increases susceptibility to chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Vaccine.* 2011;29(6):1339-46. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.045>.
28. Matsumoto T, Tateda K, Miyazaki S, et al. Paradoxical synergistic effects of tumour necrosis factor and interleukin 1 in murine gut-derived sepsis with Pseudomonas aeruginosa. *Cytokine.* 1999;11(5):366-72. <https://doi.org/10.1006/cyto.1998.0434>.
29. Tadros T, Traber DL, Hegggers JP, Herndon DN. Effects of interleukin-1 α administration on intestinal ischemia and reperfusion injury, mucosal permeability, and bacterial translocation in burn and sepsis. *Ann Surg.* 2003;237(1):101-9. <https://doi.org/10.1097/00000658-200301000-00014>.
30. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. Anakinra, antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1, nella pratica clinica. Outcome in 60 pazienti con artrite reumatoide severa [Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis]. *Reumatismo.* 2007;59(1):32-7. Italian. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2007.32>.
31. Noe A, Howard C, Thuren T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of single-dose Canakinumab in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2014;36(11):1625-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.08.004>.
32. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1654-62. <https://doi.org/10.2337/dc11-2219>.
33. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973;180(4093):1332-9. <https://doi.org/10.1126/science.180.4093.1332>.
34. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371906>.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356.
36. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
37. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38>.
38. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;12(3):204-12. <https://doi.org/10.1038/ni.2001>.
39. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38(6):1092-104. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.009>. Erratum in: *Immunity.* 2013;39(2):413.
40. Morton AC, Arnold ND, Gunn J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist alters the response to vessel wall injury in a porcine coronary artery model. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):493-501. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.06.026>.
41. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1068-73. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000127025.48140.a3>.
42. Chamberlain J, Evans D, King A, et al. Interleukin-1 β and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice. *Am J Pathol.* 2006 Apr;168(4):1396-403. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051054>.
43. Nicklin MJ, Hughes DE, Barton JL, et al. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. *J Exp Med.* 2000;191(2):303-12. <https://doi.org/10.1084/jem.191.2.303>.
44. Elhage R, Maret A, Pieraggi MT, et al. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 1998;97(3):242-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.3.242>.
45. Zuurbier CJ, Abbate A, Cabrera-Fuentes HA, et al. Innate immunity as a target for acute cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2019;115(7):1131-1142. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy304>.
46. Abbate A, Salloum FN, Van Tassell BW, et al. Alterations in the interleukin-1/interleukin-1 receptor antagonist

- balance modulate cardiac remodeling following myocardial infarction in the mouse. *PLoS One*. 2011;6(11):e27923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027923>.
47. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting Interleukin-1 β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;132(20):1880-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160>.
48. Abbate A, Salloum FN, Vecile E, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2670-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740233>.
49. Abbate A, Van Tassell BW, et al. Interleukin-1 β modulation using a genetically engineered antibody prevents adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):319-22. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq017>.
50. Mauro AG, Mezzaroma E, Torrado J, et al. Reduction of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Interleukin-1 Alpha. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(3):156-160. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000452>.
51. Toldo S, Mezzaroma E, Bressi E, et al. Interleukin-1 β blockade improves left ventricular systolic/diastolic function and restores contractility reserve in severe ischemic cardiomyopathy in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(1):1-6. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000106>.
52. Toldo S, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-1 β blockade improves cardiac remodeling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse. *Exp Physiol*. 2013;98(3):734-45. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.069831>.
53. Van Tassell BW, Varma A, Salloum FN, et al. Interleukin-1 trap attenuates cardiac remodeling after experimental acute myocardial infarction in mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(2):117-22. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181c87e53>.
54. Toldo S, Schatz AM, Mezzaroma E, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(3):273-6. <https://doi.org/10.1007/s10557-012-6389-x>.
55. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.
56. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3).
57. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>.
58. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest*. 1990;85(3):731-8. <https://doi.org/10.1172/JCI114498>.
59. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
60. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.
61. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>.
62. Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, et al. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem*. 2012;113(11):3536-46. <https://doi.org/10.1002/jcb.24231>.
63. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1593-603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.014>.
64. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1371-1377.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.059>.
65. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-400. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.287>.
66. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014941. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014941>.
67. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu272>.
68. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
69. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z>.
70. Kang EJ, Kim SY, Hwang IH, Ji YJ. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med*. 2013;34(1):2-10. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.1.2>.
71. Ma YY, Li L, Yu CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6911-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911>.
72. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Metab*. 2016;2016:5190846. <https://doi.org/10.1155/2016/5190846>.
73. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>.
74. Борщев Ю. Ю., Сонин Д. Л., Минасян С. М., и др. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени // Артериальная гипертензия. 2024. Т. 30, № 2. С. 159–173. [Borshchev Yu. Yu., Sonin D. L., Minasian S. M., et al. The role of intestinal microbiota in the development of arterial hyper-

tension: mechanisms and therapeutic targets. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2024;30(2):159-173. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2359>.

75. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. *Nutrients*. 2017;9(6):555. <https://doi.org/10.3390/nu9060555>.

76. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(1):117-24.

77. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*. 1979;23(2):403-11. <https://doi.org/10.1128/iai.23.2.403-411.1979>.

78. Буровенко И. Ю., Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., и др. Исследование всасывания моносахаридов в изолированной петле тонкой кишки и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс при введении антимикробных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 3(163). С. 43–50. [Burovenko I. Yu, Borshchev Yu. Yu, Minasian S.M., et al. The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 43-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50>.

79. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.

80. Борщев Ю. Ю., Буровенко И. Ю., Карасева А. Б., и др. Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, №5. С. 1089–1104. [Borshchev Yu. Yu., Burovenko I. Yu., Karaseva A. B., et al. Effect of the qualitative composition of a high-fat diet in rats with systemic inflammatory response syndrome upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury and cytokine levels. *Medical Immunol-*

ogy (Russia). 2021;23(5):1089-1104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOT-2166>.

81. Borshchev YY, Burovenko IY, Karaseva AB, et al. Probiotic Therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. *Microorganisms*. 2022;10(11):2293. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112293>.

82. Mirzababaei M, Babaei F, Ghafghazi S, et al. *Saccharomyces Boulardii* alleviates neuroinflammation and oxidative stress in PTZ-kindled seizure rat model. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol*. 2024;398:1625-1635. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03361-8>.

83. Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2020;39(3):789-819. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.004>.

Информация об авторах

Процак Егор Сергеевич – младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Боршев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией токсикологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: niskon@mail.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ИЭМ, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Authors information

Protsak Egor S. – Junior Researcher, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Borshchev Yuri Yu. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Head, Department of Toxicology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: niskon@mail.ru.

Galagudza Michael M. – Doctor of Medicine, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.