

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ И КОСТИМУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Логаткина А.В.¹, Бондарь С.С.¹, Терехов И.В.¹, Никифоров В.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Ишемическая болезнь сердца представляет важную медико-социальную проблему, что определяется высокой распространенностью заболевания, неуклонным прогрессирующим течением, занимающим лидирующее место в структуре смертности.

Учитывая важную роль в прогрессировании ИБС воспалительного процесса сосудистой стенки, поддерживающегося за счет активированных макрофагов, Т-лимфоцитов и NK-клеток, очевидно, что маркеры их активации могут играть определенную роль в оценке активности иммунновоспалительного процесса, а, следовательно, использоваться для прогнозирования состояния здоровья таких пациентов.

В соответствии с вышесказанным целью настоящего исследования являлось изучение информативности растворимых форм костимуляторных молекул, а также молекул адгезии у пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом.

В ходе контролируемого клинического исследования обследовано 48 пациентов обоего пола с ИБС в возрасте от 55 до 70 лет, а также 15 практически здоровых лиц в возрасте 50-70 лет. Основная группа, которую составили пациенты с ИБС, была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу включены 25 пациентов со стенокардией напряжения 2-3 функционального класса, во вторую подгруппу основной группы включены 23 пациента, поступившие в клинику с острым коронарным синдромом, сопровождавшимся подъемом сегмента ST на электрокардиограмме и оценкой по шкале GRACE от 125 до 140 баллов (средний возраст обследованных составил 68,5±5,0 лет).

В ходе исследования в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, лейкоцитарного (L) и тромбоцитарного (P) селектинов, sCD28, sCD40, sCD40L, sCD80, sCD152, sFas, sFasL.

Проведенный анализ показал, что у пациентов со СН имеет место повышение уровня sCD152 на 77,8 (p = 0,026), sCD40 на 22,2% (p = 0,038), sVCAM-1 в 1,98 раза (p = 0,011). Также отмечено снижение уровня L- и P-селектинов на 51,6% (p = 0,029) и 29,0% (p = 0,04) соответственно, а также sCD80 на 77,1% (p = 0,026), sCD40L на 30,8% (p = 0,041), sFas на 54,4 (p = 0,038), sFasL на 32,5% (p = 0,043). В подгруппе ОКС, в сравнении с группой контроля, отмечалось повышение уровня sCD152 на 61,1% (p = 0,029), sCD40 на 29,6% (p = 0,041), sVCAM-1 в 3,16 раза (p = 0,001). На этом фоне имело место снижение концентрации L-селектина на 71,6% (p = 0,025), P-селектина на 32,1% (p = 0,043), sCD80 на

Адрес для переписки:

Терехов Игорь Владимирович
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»
300012, Россия, г. Тула, ул. Смидович, 12.
Тел.: 8 (906) 509-80-19.
E-mail: trft@mail.ru

Address for correspondence:

Terekhov Igor V.
Tula State University
300012, Russian Federation, Tula, Smidovich str., 12.
Phone: 7 (906) 509-80-19.
E-mail: trft@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Логаткина, С.С. Бондарь, И.В. Терехов, В.С. Никифоров «Диагностическая ценность растворимых молекул адгезии и костимуляторных молекул иммунокомпетентных клеток у больных ишемической болезнью сердца» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6. С. 1169-1178.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1169-1178
© Логаткина А.В. и соавт., 2019

For citation:

A.V. Logatkina, I.V. Terekhov, S.S. Bondar, V.S. Nikiforov
“Diagnostic significance of soluble adhesion molecules and costimulatory molecules of immune cells in the patients with ischemic heart disease”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1169-1178.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1169-1178
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1169-1178

76,4% ($p = 0,023$), sCD28 на 48,1% ($p = 0,038$), sCD40 на 29,6% ($p = 0,046$), sCD40L на 28,2% ($p = 0,045$), sFas на 48,5% ($p = 0,041$), sFasL на 12,5% ($p = 0,05$). У пациентов с ОКС, в сравнении со СН, отмечено снижение экспрессии L-селектина на 41,3% ($p = 0,033$), sCD28 на 30,1% ($p = 0,036$), sFasL на 29,6% ($p = 0,041$), sFas на 12,5% ($p = 0,06$), при повышении уровня sVCAM-1 на 59,0% ($p = 0,027$).

У обследованных больных ИБС выявлен повышенный уровень sCD152, sCD40 и sVCAM-1, при снижении экспрессии L- и P-селектинов, sCD80, sCD40L, а также sFas и sFasL. На фоне ОКС отмечается дальнейшее снижение экспрессии L-селектина, sVCAM-1, sCD28, sFasL и sFas, а также наблюдается относительное повышение уровня FasL над уровнем Fas. Наиболее точными маркерами ОКС являются L-селектин, информативность которого составляет 91% при диагностическом значении 7,7 нг/мл (95% ДИ 78-98%), а также FasL с информативностью 93% (84-99%) при диагностическом значении 3,1 нг/мл. Выявленные характерные для ОКС изменения исследованных маркеров, в частности повышение уровня FasL и снижение CD28, указывают на возможную патогенетическую связь развития обострения ИБС с дисбалансом активности Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 17, а также повышенной активацией процессов апоптоза эндотелиоцитов коронарных артерий.

Ключевые слова: белки адгезии, сыворотка крови, костимуляторные факторы, иммунокомпетентные клетки, ишемическая болезнь сердца

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOLUBLE ADHESION MOLECULES AND COSTIMULATORY MOLECULES OF IMMUNE CELLS IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Logatkina A.V.^a, Terekhov I.V.^a, Bondar S.S.^a, Nikiforov V.S.^b

^a Tula State University, Tula, Russian Federation

^b I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Ischemic heart disease (IHD) represents significant medical issues, due to high prevalence of the disorder, permanent progressive course, being a leading cause of mortality. With respect to important role of vascular wall inflammation in IHD supported by the inflammatory macrophages, T cells and NK cells, one should conclude that their activation markers may play certain role in evaluation of intensity of immune inflammation, and, therefore, they could be used for prediction of health consequences for the patients. Hence, the aim of this study was to assess diagnostic value of soluble co-stimulatory molecules, as well as adhesion molecules in the patients with effort angina and acute coronary syndrome. In the course of controlled clinical study, we have examined 48 patients with IHD, of both genders at the age of 55 to 70 years, as well as 15 healthy persons aged 50 to 70 лет. The main group of IHD patients was divided into 2 subgroups: the 1st subgroup included 25 cases with effort angina, functional class 2-3; the 2nd subgroup consisted of 23 patients admitted to the clinic with acute coronary syndrome with ST elevation on ECG, and GRACE score of 125 to 140 points. The mean age of the observed patients was 68.5 ± 5.0 years old). In the course of the study, serum contents of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, leukocyte (L) and platelet (P) selectins), like as sCD28, sCD40, sCD40L, sCD80, sCD152, sFas, sFasL were measured by means of immunoenzyme technique. The data analysis has shown an increase of sCD152 levels by 77.8% ($p = 0.026$); sCD40 elevated by 22.2% ($p = 0.038$), and sVCAM was increased 1.98-fold ($p = 0.011$) in the effort angina patients. Similarly, we revealed a decrease in L- and P-selectins, respectively, by 51.6% ($p = 0.029$), and 29.0 % ($p = 0.04$), as well as decrease of sCD80 by 77.1% ($p = 0.026$); sCD40L by 30.8% ($p = 0.041$), sFas by 54.4 ($p = 0.038$), sFasL на 32.5% ($p = 0.043$). In acute coronary syndrome, if compared to control group, an increase in sCD152 was found by 61.1% ($p = 0.029$); sCD40 by 29.6% ($p = 0.041$); sVCAM-1 was elevated 3.16-fold ($p = 0.001$), along with decreased concentrations of L-selectin by 71.6% ($p = 0.025$); P-selectin by на 32.1% ($p = 0.043$); sCD80 by 76.4% ($p = 0.023$); sCD28 by 48.1% ($p = 0.038$); sCD40 by 29.6% ($p = 0.046$); sCD40L by 28.2% ($p = 0.045$); sFas by 48.5% ($p = 0.041$); sFasL by 12.5% ($p = 0.05$). The patients with acute coronary syndrome, in comparison with effort angina, exhibited a diminished L-selectin expression by 41.3% ($p = 0.033$); sCD28 by 30.1% ($p = 0.036$); sFasL by 29.6% ($p = 0.041$); sFas by 12.5% ($p = 0.06$), whereas sVCAM-1 levels were increased by 59.0% ($p = 0.027$). The examined patients with IHD exhibited increased levels of serum sCD152,

sCD40 and sVCAM-1, along with decreased expression of L- and P-selectins, sCD80, sCD40L, as well as sFas and sFasL. In presence of acute coronary syndrome, a more pronounced drop in L-selectin, sVCAM-1, sCD28, sFasL and sFas expression like as relative increase of FasL over Fas levels. L-selectin is the most precise marker of acute coronary syndrome, with informativity of 91% and diagnostic threshold of 7.7 ng/mL (95% CI, 78-98%), as well as FasL with informativity of 93% (84-99%) and diagnostic value of 3.1 ng/mL. The detected changes of the markers studied in acute coronary syndrome, in particular, increased FasL levels and diminished CD28 presume a possible pathogenetic relation between development of the IHD exacerbation and imbalance between T-regulatory lymphocytes and Th17 helper cells as well as pronounced apoptosis activation of endotheliocytes in coronary arteria.

Keywords: adherence proteins, blood serum, costimulatory factors, immune cells, ischemic heart disease

Введение

Ишемическая болезнь сердца представляет важную медико-социальную проблему, что определяется высокой распространенностью заболевания, неуклонным прогрессирующим течением, занимающим лидирующее место в структуре смертности в возрастной категории старше 60 лет [3]. При этом проблема прогнозирования течения ИБС представляет особую актуальность в связи с необходимостью своевременной диагностики обострения заболевания и проведения мероприятий по предупреждению развития инфаркта миокарда, ассоциированного с тромбозом коронарных артерий [3, 5].

Учитывая важную роль в прогрессировании ИБС воспалительного процесса сосудистой стенки, поддерживающегося за счет активированных макрофагов, Т-лимфоцитов и НК-клеток, очевидно, что маркеры их активации могут играть определенную роль в оценке активности иммунновоспалительного процесса, а, следовательно, использоваться для прогнозирования состояния здоровья таких пациентов [1, 2, 9, 10, 13]. При этом установлено, что в процессах активации внутрисосудистого воспаления при ИБС и развитии ОКС важную роль играет нарушение взаимодействий между регуляторными Т-лимфоцитами и Т-хелперами 17 типа за счет нарушения экспрессии корцепторных молекул, в том числе CD28, CD80, CD152, а также повышение активности цитотоксических лимфоцитов, включая НК-клетки, что проявляется повышением экспрессии на них молекулы FasL [9, 11].

При этом провоспалительная стимуляция эндотелия при ОКС сопровождается повышенной экспрессией молекул адгезии, в частности ICAM-1, VCAM-1, тогда как на тромбоцитах и лейкоцитах повышается экспрессия селектинов, что определяет снижение тромборезистентности эндотелия, играющего важную роль в формировании пристеночных тромбов в коронарных артериях с развитием нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда [2, 14].

В свою очередь, на фоне дезагрегантной терапии, применения гипوليлипидемических средств и других препаратов, применяемых в лечении ИБС, отмечается снижение провоспалительной активации клеток крови, что проявляется, в частности, снижением экспрессии молекул адгезии: L-селектина, VCAM-1, ICAM-1 [7, 8]. При этом уровень экспрессии молекул на цитоплазматических мембранах ИКК находится в прямой корреляции с уровнем их растворимых форм, попадающих в системный кровоток в результате шединга [1, 11]. Показано, что уровень отдельных растворимых форм, коррелирующий с их экспрессией на клетках, может служить диагностическим критерием развития ОКС, прогнозирования исходов инфаркта миокарда и т. п. [1, 2]. Вместе с тем информативность растворимых форм костимуляторных молекул, молекул, регулирующих процессы апоптоза, а также молекул адгезии у пациентов с ОКС в настоящее время исследованы недостаточно полно.

В соответствии с вышесказанным **целью настоящего исследования** являлось изучение информативности растворимых форм костимуляторных молекул, а также молекул адгезии у пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В ходе контролируемого клинического исследования обследовано 48 пациентов обоего пола с ИБС в возрасте от 55 до 70 лет, а также 15 практически здоровых лиц в возрасте 50-70 лет. Основная группа, которую составили пациенты с ИБС, была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу включены 25 пациентов со стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (СН), во вторую подгруппу основной группы включены 23 пациента, поступившие в клинику с острым коронарным синдромом (ОКС), сопровождавшимся подъемом сегмента ST на электрокардиограмме и оценкой по шкале GRACE от 110

до 140 баллов (средний возраст обследованных составил $68,5 \pm 5,0$ лет).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Саратовского военно-медицинского института. Перед включением в исследование у каждого участника было получено информированное согласие. Пациенты со стенокардией напряжения в течение всего периода нахождения в клинике (среднее пребывание $13,0 \pm 2,0$ сут.) получали гипотензивную терапию (иАПФ, БАБ) утром и вечером, диуретики (индапамид-ретард, 1,5 мг однократно утром), статины, ацетилсалициловая кислота. Пациентам группы с ОКС на догоспитальном этапе был назначен клопидогрель в дозе 300 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, эноксапарин из расчета 1 мг/кг, 1 мл 2% раствора промедола. При поступлении были назначены БАБ, иАПФ и статины.

В ходе исследования в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, лейкоцитарного (L) и тромбоцитарного (P) селектинов, sCD28, sCD40, sCD40L, sCD80, sCD152, sFas, sFasL. ИФА проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия), с использованием реагентов фирмы BenderMedSystems (Австрия). Забор крови для исследования проводили из локтевой вены, натощак, в утренние часы (с 7:00 до 7:40).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Данные исследования представляли в виде среднего значения, 25 и 75 перцентилей и медианы (Me) выборки. Сравнение средних значений производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, взаимосвязи изучаемых факторов исследовали методом линейного корреляционного анализа. Информативность диагностических показателей исследовали методом характеристического (ROC) анализа.

Результаты

Уровень растворимых форм исследуемых молекул представлен в таблице 1.

Проведенный анализ показал, что у пациентов с СН имеет место повышение уровня в системном кровотоке растворимой формы CD152 на 77,8 ($p = 0,026$), CD40 – на 22,2% ($p = 0,038$), а VCAM-1 – в 1,98 раза ($p = 0,011$). В то же время в данной группе отмечалось снижение концентрации растворимой формы L- и P-селектинов на 51,6 ($p = 0,029$) и 29,0% ($p = 0,04$) соответственно, а также CD80 – на 77,1% ($p = 0,026$), CD40L – на 30,8% ($p = 0,041$). Также у обследованных пациентов выявлено снижение уровня растворимой формы маркеров апоптоза – Fas

и FasL на 54,4 ($p = 0,038$) и 32,5% ($p = 0,043$) соответственно.

В подгруппе пациентов с ОКС, в сравнении с практически здоровыми лицами, отмечалось повышение уровня CD152 на 61,1% ($p = 0,029$), CD40 на 29,6% ($p = 0,041$), а VCAM-1 в 3,16 раза ($p = 0,001$). На этом фоне имело место снижение концентрации L-селектина на 71,6% ($p = 0,025$), P-селектина – на 32,1% ($p = 0,043$), CD80 – на 76,4% ($p = 0,023$), CD28 – на 48,1% ($p = 0,038$), CD40 – на 29,6% ($p = 0,046$), CD40L – на 28,2% ($p = 0,045$), Fas – на 48,5% ($p = 0,041$), FasL – на 12,5% ($p = 0,05$).

Проведенный анализ также выявил, что у пациентов с ОКС, в сравнении с СН, наблюдается снижение экспрессии L-селектина на 41,3% ($p = 0,033$), CD28 – на 30,1% ($p = 0,036$), FasL – на 29,6% ($p = 0,041$), Fas – на 12,5% ($p = 0,06$), CD152 – на 9,4% ($p = 0,061$), при повышении уровня VCAM-1 на 59,0% ($p = 0,027$). В отношении концентрации остальных медиаторов статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

С учетом выявленных различий экспрессии исследованных маркеров у пациентов с ОКС и СН, с целью определения их информативности в дифференциальной диагностике данных патологических состояний, был выполнен характеристический (ROC) анализ, результаты которого представлены в таблице 2.

Результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что из всех исследованных маркеров уровень растворимых форм VCAM-1, L- селектина, CD28 и FasL отличается наибольшей информативностью, позволяющей дифференцировать между собой стабильное течение ИБС и развитие ОКС. На рисунке 1 представлены характеристические (ROC) кривые для исследованных маркеров.

Анализ полученных характеристических кривых свидетельствует о наиболее высокой информативности уровня L-селектина и FasL в дифференциации исследуемых состояний. При этом первый маркер проявляет отрицательную информативность, второй – положительную. При этом повышение уровня растворимой формы L-селектина будет снижать вероятность ОКС, тогда как повышение концентрации в сыворотке лиганда активатора апоптоза Fas, напротив, свидетельствовать в пользу развития НС.

Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную отрицательную корреляцию растворимого уровня Fas и VCAM-1 ($r = -0,65$; $p = 0,011$), а также Fas и CD28 ($r = -0,5$; $p = 0,038$). Кроме этого, выявлена сильная статистически значимая положительная взаимосвязь уровня CD28 и VCAM-1 ($r = -0,68$; $p = 0,01$). Значимых

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ ФАКТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. CONCENTRATION OF THE STUDIED FACTORS IN THE BLOOD SERUM OF THE EXAMINED PATIENTS

Фактор, нг/мл Factor, ng/ml	Контрольная группа Control group		Стенокардия напряжения Angina pectoris		Острый коронарный синдром Acute coronary syndrome	
	х	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) %	х	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) %	х	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) %
sVCAM-1	121,5	121,7 (118,9-124,4)	241,5	239,5 (213,2-262,4)	384,0	377,4 (339,3-440,4)
sL-селектин sL-selectin	21,5	21,7 (18,9-24,4)	10,4	10,1 (6,8-11,8)	6,1	6,6 (4,5-7,2)
sP-селектин sP-selectin	22,4	22,8 (20,0-23,8)	15,9	14,1 (12,3-17,4)	15,2	15,3 (14,3-16,0)
sCD80	25,8	25,9 (22,9-28,4)	5,9	6,1 (5,2-6,8)	6,1	6,3 (5,8-6,4)
sCD28	23,7	23,8 (21,6-25,9)	17,6	16,8 (12,1-23,2)	12,3	10,9 (10,0-14,5)
sCD40	2,7	2,6 (2,5-3,1)	3,3	3,2 (3,1-3,4)	3,5	3,6 (3,2-3,9)
sCD40L	3,9	4,3 (2,7-4,8)	2,7	2,7 (2,7-2,8)	2,8	2,7 (2,5-3,1)
sCD152	1,8	1,5 (1,1-2,4)	3,2	3,3 (2,9-3,7)	2,9	2,9 (2,4-3,3)
sFas	6,8	6,4 (5,9-7,8)	3,1	3,3 (2,6-3,6)	3,5	3,5 (3,0-3,6)
sFasL	4,0	3,8 (3,6-4,3)	2,7	2,6 (2,2-3,0)	3,5	3,6 (2,7-4,2)

корреляций экспрессии L-селектина с молекулами VCAM, CD28 и Fas в группе СН выявлено не было. Таким образом, экспрессия костимуляторной молекулы CD28 и молекулы адгезии VCAM-1 находится в обратной зависимости от активности процессов апоптоза, при этом положительная взаимосвязь экспрессии CD28 и VCAM-1 позволяет говорить об активации у пациентов с СН Т-клеток, в частности Т-регуляторных лим-

фоцитов, в функционировании которых важную роль играет взаимодействие CD28 и VCAM-1 [11].

Результаты исследования взаимосвязей экспрессии маркеров в группе ОКС свидетельствуют о сильной отрицательной корреляции CD28 и L-селектина ($r = -0,64$; $p = 0,012$) и умеренной CD28 и VCAM-1 ($r = -0,47$; $p = 0,041$). Отрицательный характер корреляции указанных маркеров, необходимых для обеспечения нормального функционирования Т-лимфоцитов, в том числе

ТАБЛИЦА 2. ОЦЕНКИ ИНФОРМАТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

TABLE 2. ASSESSMENT OF THE INFORMATION CONTENT OF THE STUDIED INDICATORS

Маркер Marker	AUC	m	p	95% ДИ 95% CI		ДЗ, нг/мл DV, ng/ml	Ч, % S, %	С, % Se, %
				-95%	+95%			
sVCAM-1	0,83	0,10	0,010	0,58	0,96	344,2	75,0	85,0
sL-селектин sL-selectin	0,91	0,08	0,002	0,78	0,98	7,7	87,5	84,6
sP-селектин sP-selectin	0,56	0,12	0,600	0,33	0,78	15,6	68,8	69,2
sCD80	0,54	0,10	0,680	0,33	0,75	6,4	68,8	65,4
sCD28	0,79	0,09	0,006	0,61	0,96	11,8	56,3	76,9
sCD40	0,64	0,10	0,180	0,44	0,84	3,4	60,5	57,7
sCD40L	0,63	0,12	0,900	0,37	0,83	28,1	50,0	85,0
sCD152	0,70	0,10	0,130	0,46	0,85	2,7	50,0	69,2
sFas	0,62	0,1	0,250	0,42	0,82	3,6	75,0	53,8
sFasL	0,93	0,08	0,004	0,84	0,99	3,1	87,5	88,5

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой; m – стандартная ошибка оценки; p – уровень значимости, 95% ДИ – границы 95% доверительного интервала информативности критерия (точности диагностики); ДЗ – диагностическое значение маркера; Ч, С, % – величина чувствительности и специфичности маркера при указанном диагностическом значении.

Note. AUC, the area under the ROC-curve; m, the standard error of estimation; p, the significance level; 95% CI, the border of the 95% confidence interval of the information content of the criterion (diagnostic accuracy); DV, the diagnostic value of the marker; Se, Sp, the value the sensitivity and specificity of the marker at the specified diagnostic value.

миграции их в ткани, позволяет говорить о возможном нарушении у данных пациентов функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что может играть определенную роль в прогрессировании атеросклероза и развитии обострения ИБС [10, 13, 14].

Проведенный анализ свидетельствует о важном патогенетическом значении экспрессии

исследованных молекул у пациентов с ИБС, определяющемся их участием в процессах физиологической активации эндотелия, поддержании провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток, а также в межклеточных взаимодействиях, включая кооперацию между антигенпрезентирующими клетками, эндотелием и Т-лимфоцитами [1, 2, 4, 6, 9].

При этом у обследованных больных имеет место повышение концентрации в сыворотке растворимой формы CD152, связанное, очевидно, с усилением экспрессии данной молекулы на Т-регуляторных клетках. С учетом роли CD152 в патогенезе атеросклероза, заключающейся в торможении формирования атеросклеротических бляшек, повышение экспрессии данной молекулы у пациентов с ИБС отражает состояние процессов саногенеза. При этом наблюдающееся снижение уровня CD152 у пациентов с ОКС, в сравнении с СН, определяет важную роль ограничения Т-клеточной активации в прогрессировании ИБС [13, 15].

Кроме того, выявленное повышение в основной группе экспрессии CD40 позволяет предполагать повышение у пациентов с ИБС активности макрофагов, то есть механизмов врожденного иммунного ответа. Проведенный анализ показал, что у таких пациентов имеет место пропорциональное снижение экспрессии CD40L, что компенсирует повышенный уровень экспрессии CD40, позволяя, в целом, сохранить нормальную реактивность врожденных механизмов иммунного ответа связанных с активацией макрофагов [15].

Проведенный анализ также свидетельствует о том, что ИБС ассоциируется со снижением экспрессии молекулы CD28, экспрессирующейся преимущественно на Т-лимфоцитах, и CD80, представленной на АПК. При этом указанные молекулы являются корецепторами, способствующими формированию эффективных межклеточных коопераций при формировании иммунного ответа, в том числе поддержании воспалительной реакции за счет стимуляции продукции IL-6. Проведенный анализ показал, что в основной группе отмечается более выраженное снижение уровня CD80 в сравнении с CD28. Указанное обстоятельство определяет относительное превышение экспрессии CD28 над CD80 и позволяет предполагать более сильную, но избирательную активацию Т-лимфоцитов при их контакте с АПК [11]. При этом выявлено, что при ОКС отмечается дальнейшее снижение экспрессии CD28, носящее статистически значимый характер. И, как показали результаты ROC-анализа, уровень CD28 может рассматриваться в качестве дифференциально-диагностического маркера, позволяющего идентифицировать пациентов с ОКС.

В настоящем исследовании было выявлено снижение у пациентов с ИБС уровня растворимых форм селектинов, при этом уровень L-селектина на фоне развития ОКС статистически значимо уменьшался в сравнении с пациентами со стенокардией напряжения, тогда как в

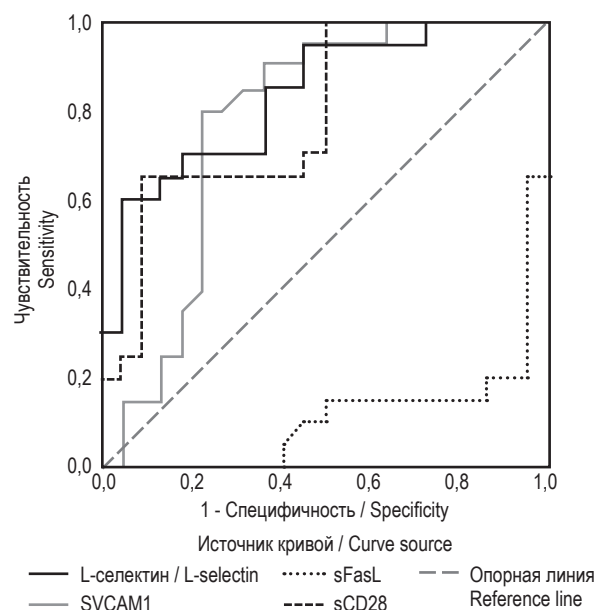


Рисунок 1. Характеристические кривые исследованных показателей

Figure 1. Characteristic curves of the studied indicators

уровне Р-селектина существенных различий у пациентов с ОКС и СН отмечено не было. В то же время на фоне развития ОКС отмечалось повышение уровня растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия – VCAM-1, определяющее повышение адгезивных свойств эндотелия и снижение тромборезистентности у таких пациентов [4, 5].

Установлено, что снижение растворимых форм молекул адгезии, в частности, L- и Р-селектина, является маркером хронического воспаления, при этом в условиях длительной провоспалительной стимуляции отмечается снижение экспрессии мембранных форм, что приводит к уменьшению соответствующих концентраций растворимых молекул [14]. Вместе с тем дополнительное снижение экспрессии L-селектина при ОКС, очевидно, также связано с интенсивной терапией, в том числе с использованием противовоспалительных средств у пациентов с СН, таких как статины и клопидогрель, а также применением наркотических анагетиков на догоспитальном этапе, что также приводит к уменьшению экспрессии на лейкоцитах молекул адгезии и тем самым к снижению уровня их растворимых форм [8].

Проведенный анализ также выявил снижение в основной группе уровня растворимых молекул, регулирующих апоптоз. При этом у пациентов с ИБС более существенно сокращался уровень растворимой формы рецептора апоптоза – молекулы Fas, в сравнении с концентрацией его лиганда. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в подгруппе ОКС, в сравнении с подгруппой СН, отмечалось повышение уров-

ня FasL на 29,6%, при повышении Fas на 12,9%. Таким образом, у пациентов с ОКС отмечается относительный избыток растворимой формы FasL, очевидно, по причине усиления экспрессии FasL активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами. Указанное обстоятельство играет важную роль в прогрессировании атеросклероза и развитии его осложнений, в том числе тромбоза коронарных артерий [8, 12]. Повышенная активность цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС ассоциирована с повреждением миокарда, развитием фиброза и его патологическим ремоделированием, усугубляющим течение хронической сердечной недостаточности [9, 11].

При этом повышение уровня FasL, активирующего Fas-зависимый апоптоз, в том числе в иммунокомпетентных клетках, в первую очередь Т-лимфоцитах, определяет возможность формирования дисбаланса регуляции адаптивного иммунного ответа в связи с дифференциальной экспрессией молекулы Fas на Т-лимфоцитах. Так как Т-регуляторные лимфоциты, в сравнении с Т-хелперами 17, более чувствительны к Fas-зависимому апоптозу, при соответствующих условиях происходит формирование дисбаланса активности Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 17 с усилением провоспалительных воздействий на сосудистую стенку [10]. Кроме этого, показано, что Fas-опосредованные механизмы играют важную роль в апоптозе эндотелиоцитов коронарных артерий, а также в активации в них каспазы-1 и продукции провоспалительных цитокинов семейства IL-1, поддерживающих локальное сосудистое воспаление [12]. В этой связи следует отметить, что повышение уровня растворимых форм FasL и Fas, определяющееся повышенной экспрессией данных молекул и отмечающееся у пациентов с ОКС, способно стимулировать провоспалительные механизмы, направленные на поддержание внутрисосудистого воспаления, деструкции атеросклеротической бляшки и т. п.

Вместе с тем, на фоне снижения экспрессии молекул адгезии и запрограммированной клеточной гибели, у обследованных пациентов отмечаются признаки нарушения регуляции межклеточных взаимосвязей, в том числе между участниками врожденного (АПК, макрофаги) и адаптивного иммунного ответа, в частности Т-регуляторными лимфоцитами и Т-хелперами, на что также обращалось внимание в ранее проводимых исследованиях [2, 6].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о важной роли исследованных маркеров межклеточных взаимодействий в патогенезе ИБС, в том числе обо-

стрения заболевания и развитии ОКС. При этом уровень таких факторов, как растворимые формы VCAM-1, L-селектина, CD28 и FasL, участвующих в патогенезе ИБС, могут быть использованы в диагностике обострения заболевания и приверженности пациента к антиагрегантной и гиполипидемической терапии. Выявленные характерные для ОКС изменения исследованных маркеров — повышение уровня FasL и снижение CD28 — указывают на возможную патогенетическую связь развития обострения ИБС с дисрегуляцией адаптивного иммунного ответа, в частности дисбалансом активности Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 17, повышением активности цитотоксических лимфоцитов, а также стимуляцией процессов апоптоза эндотелиоцитов КА и ремоделированием миокарда, приводящих к прогрессированию сердечной недостаточности [9, 10, 12].

Выводы

1. ИБС протекает на фоне повышенного сывороточного уровня растворимой формы CD152, CD40 и VCAM-1, при снижении экспрессии L- и P-селектинов, CD80, CD40L, а также Fas и FasL. У пациентов с ОКС отмечается дальнейшее снижение экспрессии L-селектина, VCAM-1, CD28, FasL и Fas. Вместе с тем течение ОКС ассоциировано с относительным повышением уровня FasL над уровнем Fas, что указывает на более существенную активацию у таких пациентов цитотоксических Т-лимфоцитов.

2. Уровни молекул VCAM-1, L-селектина, CD28 и FasL, участвующих в патогенезе ИБС, могут быть использованы в диагностике обострения заболевания и прогнозировании течения ИБС. При этом по результатам ROC-анализа наиболее точными маркерами ОКС являются L-селектин, информативность которого составляет 91% при диагностическом значении 7,7 нг/мл (95% ДИ 78-98%), а также FasL с информативностью 93% (84-99%) при диагностическом значении 3,1 нг/мл.

3. Выявленные характерные для ОКС изменения исследованных маркеров — повышение уровня FasL и снижение CD28 — указывают на возможную патогенетическую связь развития обострения ИБС с дисрегуляцией адаптивного иммунного ответа, в частности дисбалансом Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 17, а также повышенной активацией процессов апоптоза эндотелиоцитов КА. Указанное обстоятельство определяет целесообразность более детального исследования роли нарушений межклеточных взаимодействий в патогенезе ОКС с целью оптимизации медикаментозной терапии таких пациентов.

Список литературы / References

1. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии, 2013. Т. 4, № 12. С. 62-65. [Belokopytova I.S., Moskalets O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM -1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2013, Vol. 4, no. 12, pp. 62-65. (In Russ.)]
2. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца // Клиническая медицина, 2017. Т. 95, № 3. С. 238-244. [Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S., Terekhov I.V. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2017, Vol. 95, no. 3, pp. 238-244. (In Russ.)]
3. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал, 2014. Т. 7, № 111. С. 7-79. [The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2014, Vol. 7, no. 111, pp. 7-79. (In Russ.)]
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал, 2018. № 4. С. 32-36. [Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2018, Vol. 4, no. 156, pp. 32-36. (In Russ.)]
5. Сысоев К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни // Артериальная гипертензия, 2017. Т. 23, № 5. С. 447-456. [Sysoev K.A. Morphofunctional alterations in endothelium in the pathogenesis of essential hypertension. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2017, Vol. 23, no. 5, pp. 447-456. (In Russ.)]
6. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии // Артериальная гипертензия, 2018. Т. 24, № 2. С. 206-216. [Khadartsev A.A., Logatkina A.V., Terekhov I.V., Bondar S.S. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2018, Vol. 24, no. 2, pp. 206-216. (In Russ.)]
7. An X., Jiang G., Cheng C., Lv Z., Liu Y., Wang F. Inhibition of platelets by clopidogrel suppressed Ang II-Induced vascular inflammation, oxidative stress, and remodeling. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018, Vol. 7, no. 21, e009600. doi: 10.1161/JAHA.118.009600.
8. Atalar E., Ozmen F., Haznedaroglu I., Açil T., Ozer N., Ovünç K., Aksöyek S., Kes S. Effects of short-term atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, and sL-selectin and sFas levels in hyperlipidemic patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.*, 2002, Vol. 84, no. 2-3, pp. 227-231.
9. Bansal S.S., Ismahil M.A., Goel M. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 2017, Vol. 10, no. 3, e003688. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688.
10. Cheng X., Liao Y.H., Ge H., Li B., Zhang J., Yuan J., Wang M., Liu Y., Guo Z., Chen J., Zhang J., Zhang L. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Immunol.*, 2008, no. 127, pp. 89-97.
11. Damle N.K., Klussman K., Leytze G., Ochs H.D., Aruffo A., Linsley P.S., Ledbetter J.A. Costimulation via vascular cell adhesion molecule-1 induces in T cells increased responsiveness to the CD28 counter-receptor B7. *Cell. Immunol.*, 1993, Vol. 148, no. 1, pp. 144-156.
12. Filippatos G., Ang E., Gidea C., Dincer E., Wang R., Uhal B.D. Fas induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells *in vitro*. *BMC Cell Biol.*, 2004, no. 5, p. 6.
13. Foks A.C., Kuiper J. Immune checkpoint proteins: exploring their therapeutic potential to regulate atherosclerosis. *Br. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 174, no. 22, pp. 3940-3955.
14. Haught W.H., Mansour M., Rothlein R., Kishimoto T.K., Mainolfi E.A., Hendricks J.B., Hendricks C., Mehta J.L. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am. Heart J.*, 1996, Vol. 132, no. 1, pp. 1-8.
15. Jansen M.F., Hollander M.R., van Royen N., Horrevoets A.J., Lutgens E. CD40 in coronary artery disease: a matter of macrophages? *Basic Res. Cardiol.*, 2016, Vol. 111, no. 4, p. 38.
16. Kyaw T., Peter K., Li Y., Tipping P., Toh B.H., Bobik A. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 174, no. 22, pp. 3956-3972.
17. Li Q., Wang Y., Wang Y., Zhou Q., Chen K., Wang Y.M., Wei W., Wang Y. Distinct different sensitivity of Treg and Th17 cells to Fas-mediated apoptosis signaling in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013, Vol. 6, no. 2, pp. 297-307.
18. Rahmati Z., Amirzargar A.A., Saadati S., Rahmani F., Mahmoudi M.J., Rahnemoon Z., Eskandari V., Gorzin F., Hedayat M., Rezaei N. Association of levels of interleukin 17 and T-helper 17 count with symptom severity and etiology of chronic heart failure: a case-control study. *Croat. Med. J.*, 2018, Vol. 59, no. 4, pp. 139-148.

19. Sahinarslan A., Boyaci B., Kocaman S.A., Topal S., Ercin U., Okay K., Bukan N., Yalçın R., Cengel A. The relationship of serum soluble fas ligand (sFasL) level with the extent of coronary artery disease. *Int. J. Angiol.*, 2012, Vol. 21, no. 1, pp. 29-34.
20. Walter T., Suselbeck T., Borggrefe M., Swoboda S., Hoffmeister H.M., Dempfle C.E. Effect of atorvastatin on cellular adhesion molecules on leukocytes in patients with normocholesterolemic coronary artery disease. *In Vivo*, 2010, Vol. 24, no. 2, pp. 189-193.

Авторы:

Логаткина А.В. — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия

Терехов И.В. — к.м.н., доцент кафедры общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия

Бондарь С.С. — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Россия

Никифоров В.С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Logatkina A.V., Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russian Federation

Terekhov I.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General Pathology, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russian Federation

Bondar S.S., Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Medical Institute, Tula State University, Tula, Russian Federation

Nikiforov V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Functional Diagnostics, I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 24.06.2019
Отправлена на доработку 13.09.2019
Принята к печати 20.11.2019

Received 24.06.2019
Revision received 13.09.2019
Accepted 20.11.2019