

Содержание sVCAM-1 и уровень циркулирующих CD105-«позитивных» моноклеаров периферической крови при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью

Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Н.Н. — доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заведующий НИЛ микроциркуляции ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Васина Л.В. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: lubov.vasina@gmail.com (Васина Любовь Васильевна).

Резюме

Цель исследования — изучить количество циркулирующих CD105-«позитивных» моноклеаров и содержание растворимой формы сосудистой молекулы адгезии 1 типа (sVCAM-1) в крови для уточнения их роли в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). **Материалы и методы.** Обследованы 56 больных ОКС (30 пациентов с нестабильной стенокардией [НС] и 26 — с острым инфарктом миокарда [ОИМ]) и 14 практически здоровых лиц. ГБ была определена у 15 пациентов с НС и у 17 — с ОИМ. У больных ОКС отмечалось достоверное по сравнению с контролем увеличение содержания sVCAM-1. Между группами больных статистически значимых изменений в содержании данного маркера эндотелиальной дисфункции не выявлено. Наряду с этим, наблюдалось достоверное увеличение количества циркулирующих в крови CD105-«позитивных» моноклеаров у больных ОИМ по сравнению с пациентами с НС, особенно в сочетании с ГБ. Показана связь между количеством циркулирующих CD105-«позитивных» моноклеаров и уровнем sVCAM-1. Таким образом, при ОКС, особенно в сочетании с ГБ, отмечается усиление апоптоза эндотелиоцитов в результате гемодинамических нарушений, что приводит к активации клеточных антиапоптотических механизмов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, гипертоническая болезнь, CD105-«позитивные» моноклеары, sVCAM-1.

Circulating CD105-«positive» mononuclear cells and sVCAM-1 level in hypertensive patients with acute coronary syndrome

N.N. Petrishev, L.V. Vasina

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: lubov.vasina@gmail.com (Lyubov V. Vasina, MD, PhD, Senior Researcher in Scientific Laboratory of Microcirculation at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To investigate the number of circulating CD105-«positive» mononuclear cells and sVCAM-1 blood level for specification of their role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS) accompanied by arterial hypertension (AH). **Design and methods.** We examined 56 patients with ACS (30 patients with unstable angina and 26 with myocardial infarction) and 14 healthy individuals. AH has been identified in 15 patients with unstable angina and in 17 with myocardial infarction. sVCAM-1 level was significantly higher in patients with ACS in comparison with the controls. There was no significant difference between patients with unstable angina and myocardial infarction. Patients with myocardial infarction especially hypertensive ones showed a significant increase in blood CD105-«positive»

mononuclear cells number compared to patients with unstable angina. We found the correlation between sVCAM-1 level and the number of circulating CD105-«positive» mononuclear cells. Thus, in patients with ACS, especially if accompanied by AH, endothelial cell apoptosis is enhanced resulting from hemodynamic abnormal changes and leads to the activation of cellular antiapoptotic mechanisms.

Key words: acute coronary syndrome, arterial hypertension, CD105-«positive» mononuclear cells, sVCAM-1.

Статья поступила в редакцию: 19.03.10. и принята к печати: 12.10.10.

Введение

В последние годы интенсивно разрабатываются различные методы ранней диагностики и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции. Внимание, которое уделяется этому вопросу, обусловлено прежде всего новыми данными о роли нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС). В клинической практике ишемическая болезнь сердца нередко сочетается с гипертонической болезнью (ГБ) [1–4].

Ранее нами было показано, что при ИБС увеличивается количество аннексин А5-«позитивных» эндотелиоцитов, циркулирующих в составе фракции мононуклеаров, что свидетельствует об усилении апоптоза эндотелия [5–6]. Известно, что при атеросклерозе, наряду с дисфункцией эндотелия, наблюдается активация антиапоптотических механизмов, в том числе увеличение содержания в крови аннексина А5, тромбомодулина и эндоглина (CD105) [7]. Одним из маркеров дисфункции эндотелия и предикторов апоптоза эндотелиоцитов является экспрессия сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1) и увеличение в крови её растворимой формы (sVCAM-1) [8].

Данные о количестве циркулирующих CD105-«позитивных» мононуклеаров и содержании в крови sVCAM-1 при остром коронарном синдроме (ОКС), особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), малочисленны и противоречивы, что и послужило основанием для данного исследования.

Материалы и методы

Было обследовано 56 больных (19 женщин и 37 мужчин) ОКС, средний возраст которых составил $59,8 \pm 10,5$ года. В исследование не включались пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, потенциально влияющими на функциональную активность мононуклеаров. Все обследованные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 30 пациентов, поступивших по поводу нестабильной стенокардии (НС), во вторую — 26 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). АГ 2–3-й степени была определена у 15 пациентов с НС и у 17 — с ОИМ.

При дифференциальной диагностике между ОИМ без подъема ST и НС учитывали результаты количественного анализа на тропонин I.

В 3-ю (контрольную) группу вошли 14 практически здоровых лиц. Для исключения ИБС у всех лиц, вошедших в контрольную группу, были выполнены регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографическое исследование.

Определение количества CD105-«позитивных» клеток проводили среди выделенных мононуклеаров с использованием моноклональных антител фирмы «CALTAG LABORATORIES» — anti-CD105 (mouse IgG1 isotype), конъюгированных с фикоэритрином (PE), и соответствующих изотипических контролей. Во всех случаях объем вносимых антител определялся инструкциями, соответствующим соотношению 1 мкг антител на 10^6 клеток. Цитометрический анализ проводили на проточном цитофлуориметре PARTEC PAS (Германия). Накопление производили до 5000 событий в моноцитарной области. Данные анализировали с помощью программы FloMax.

Для количественного определения сосудистоклеточной молекулы адгезии 1 типа (sVCAM-1) в сыворотке использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА, тест-система «human sVCAM ELISA» фирмы «Bender MedSystems», Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов анализа с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

Данные о содержании sVCAM-1 у больных и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Как следует из приведенных данных, у больных ОКС наблюдается достоверное по сравнению с контролем увеличение содержания sVCAM-1. Между группами больных статистически значимых изменений в содержании данного маркера эндотелиальной дисфункции не выявлено.

Данные о циркулирующих CD105-«позитивных» мононуклеаров у больных и у контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ sVCAM-1 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И БЕЗ НЕЕ, М ± m

Показатель	Контроль (n = 14)	Острый коронарный синдром			
		НС (n = 30)	НС + ГБ (n = 15)	ОИМ (n = 26)	ОИМ + ГБ (n = 17)
sVCAM-1, нг/мл	961,4 ± 198,0	1552,3 ± 192,3*	1564,1 ± 132,4*	1559,9 ± 142,2*	1570,8 ± 176,9*

Примечание: НС — нестабильная стенокардия; ГБ — гипертоническая болезнь; ОИМ — острый инфаркт миокарда; sVCAM-1 — растворимая форма сосудистоклеточной молекулы адгезии 1; * — результат статистически достоверно отличается от контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ CD105-«ПОЗИТИВНЫЕ» МОНОНУКЛЕАРЫ (%) ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И БЕЗ НЕЕ, М ± М

Показатель	Контроль	Острый коронарный синдром			
		НС (n = 30)	НС + ГБ (n = 15)	ОИМ (n = 26)	ОИМ + ГБ (n = 17)
CD105-«позитивные» мононуклеары, %	5,9 ± 0,38	49,1 ± 4,12*	53,8 ± 5,21**	56,3 ± 5,18*#	59,4 ± 5,27*^

Примечание: НС — нестабильная стенокардия; ГБ — гипертоническая болезнь; ОИМ — острый инфаркт миокарда; * — результат статистически достоверно отличается от контроля ($p < 0,05$); # — результат статистически достоверно различается между группами больных ОИМ и НС без ГБ ($p < 0,05$); ^ — результат статистически достоверно различается между группами больных ОИМ и НС с ГБ ($p < 0,05$); ** — статистически достоверные различия между группами больных НС в сочетании с ГБ и без нее ($p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что у больных ОКС без сопутствующей ГБ отмечалось достоверное по сравнению с контролем увеличение циркулирующих CD105-«позитивных» мононуклеаров, наиболее выраженное при ОИМ.

У больных НС и ОИМ с сопутствующей ГБ наблюдалось более значительное увеличение в крови циркулирующих CD105-«позитивных» мононуклеаров (табл. 2). Установлено достоверное увеличение CD105-«позитивных» мононуклеаров в группах пациентов с НС с сопутствующей ГБ по сравнению с больными НС без ГБ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством CD105-«позитивных» мононуклеаров и содержанием sVCAM-1 ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

Обсуждение и выводы

В последние годы появились данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи воспаления и апоптоза при атеросклерозе [7, 9]. Инициация воспалительного процесса влечет за собой усиление аккумуляции липидов, активацию макрофагов, продукцию эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов и увеличение экспрессии молекул адгезии, в том числе VCAM-1 на поверхности эндотелия [10–11].

Последующее течение воспалительного процесса опосредуется межклеточным взаимодействием моноцитов и эндотелиоцитов, а кульминацией становится интенсификация апоптоза эндотелия [12–14].

Ранее нами были получены результаты, свидетельствующие о том, что у больных НС и ОИМ как с сопутствующей ГБ, так и без нее отмечалось достоверное по сравнению с контролем снижение количества жизнеспособных мононуклеаров и увеличение количества мононуклеаров в ранней стадии апоптоза (аннексин А5-«позитивных») [15].

Известно, что значимым фактором, влияющим на апоптоз эндотелиоцитов при атеросклерозе, является трансформирующий фактор роста β (TGF- β), увеличивающий экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и снижающий активность каспазы-9 [16–17]. Кроме того, Bcl-2 способен блокировать экспрессию VCAM-1 на эндотелии [18].

В соответствии с современными представлениями, главную роль в связывании TGF- β клетками-мишенями и передаче его внутриклеточных регуляторных сигналов

играют три типа мембранных рецепторов: обязательные (I и II) и вспомогательный (III) [19–20]. Эндоглин (CD105), один из рецепторов III типа TGF- β , впервые был идентифицирован на лейкозных клетках человека, а затем на эндотелии и активированных моноцитах [21–23]. Поскольку эндоглин является эндотелиальным клеточно-специфическим белком, можно предположить, что в составе циркулирующей мононуклеарной фракции находятся клетки-предшественники и зрелые эндотелиоциты, несущие специфичный рецептор CD105.

В ряде экспериментальных исследований была установлена важная функция CD105 как антиапоптотического белка, защищающего эндотелиальные клетки от апоптоза в условиях гипоксии. Такой эффект наблюдался в отсутствие TGF- β 1 и TGF- β 3, что указывает на способность эндоглина выполнять самостоятельную антиапоптотическую роль [24–25].

Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном увеличении плазменной концентрации sVCAM-1 при ОКС как с сопутствующей ГБ, так и без нее, однако между группами больных статистически значимых изменений в содержании данного маркера эндотелиальной дисфункции не выявлено. Учитывая, что образование sVCAM-1 обычно ассоциировано с активацией и/или повреждением эндотелиальных клеток, повышенное содержание данного маркера может отражать интенсивность апоптоза эндотелиоцитов в результате действия проапоптотических факторов.

Установленная прямая корреляционная зависимость между количеством CD105-«позитивных» мононуклеаров и содержанием sVCAM-1 свидетельствует о том, что при ОКС, особенно в сочетании с ГБ, отмечается усиление апоптоза эндотелиоцитов в результате гемодинамических нарушений, что приводит к активации клеточных антиапоптотических механизмов.

Литература

1. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.: ил.
2. Масенко В.П., Кириченко Л.Л., Королев А.П. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на функцию эндотелия артериальных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 54–56.
3. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии // Кардиология. — 2003. — № 7. — С. 61–64.

4. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Акатова Е.В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // *Consilium Medicum*. — 2005. — № 2, прил. — С. 3–7.
5. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом // *Вестн. СПб университета*. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 14–23.
6. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. и др. Патогенетическое значение изменения относительного содержания аннексин V-связывающих моноклеаров и CD59⁺-лимфоцитов периферической крови при остром коронарном синдроме // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. — 2008. — № 1. — С. 74–80.
7. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Эндогенные механизмы, препятствующие апоптозу эндотелия при атеросклерозе // *Естественные и технические науки*. — 2008. — № 4. — С. 116–126.
8. Искандерова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакиева Э.Р. и др. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска // *Рос. кардиол. журн.* — 2008. — № 5. — С. 14–21.
9. Васина Л.В. Патогенетическое значение изменения количества CD59 и CD105-«позитивных» моноклеаров периферической крови при остром коронарном синдроме // *Естественные и технические науки*. — 2008. — № 4. — С. 110–115.
10. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // *Бюлл. СО РАМН*. — 2005. — Т. 118, № 4. — С. 24–30.
11. Blann A.D., Lip G.Y. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease and its risk factors — what can soluble levels tell us? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 5. — P. 1745–1747.
12. Noble K.E., Wickremasinghe R.G., DeCorney C. et al. Monocytes stimulate expression of the Bcl-2 family member, A1, in endothelial cells and confer protection against apoptosis // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162, № 3. — P. 1376–1383.
13. Nelken N.A., Conghlin S.R., Gordon D. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88, № 4. — P. 1121–1127.
14. Stefanadis C., Diamantopoulos L., Dernellis S. et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes // *J. Mol. Cel. Cardiol.* — 2000. — Vol. 32, № 1. — P. 43–52.
15. Васина Л.В. Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью // *Артериальная гипертензия*. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 332–335.
16. Hogg N., Browning J., Howard T. et al. Apoptosis in vascular endothelial cells caused by serum deprivation, oxidative stress and transforming growth factor- β // *Endothelium*. — 1999. — Vol. 7, № 1. — P. 35–49.
17. Khurana P., Ashraf Q.M., Mishra O.P. et al. Effect of hypoxia on caspase-3, -8, and -9 activity and expression in the cerebral cortex of newborn piglets // *Neurochem. Res.* — 2002. — Vol. 27, № 9. — P. 931–938.
18. Badrichani A.Z., Stroka D.M., Bilbao G. et al. Bcl-2 and Bcl-XL serve an anti-inflammatory function in endothelial cells through inhibition of NF κ B // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103, № 4. — P. 543–553.
19. Yamashita H., Ichijo H., Grimsby S. et al. Endoglin forms a heteromeric complex with the signaling receptors for transforming growth factor-beta // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269, № 3. — P. 1995–2001.
20. Cheifetz S., Bellon T., Cales C. et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267, № 27. — P. 19027–19030.
21. Graulich W., Nettelbeck D.M., Fischer D. et al. Cell type specificity of the human endoglin promoter // *Gene*. — 1999. — Vol. 227, № 1. — P. 55–62.
22. Li C.G., Hampson I.N., Hampson L. et al. CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor β 1 on human vascular endothelial cells // *FASEB J.* — 2000. — № 14. — P. 55–64.
23. Li C.G., Bethell H., Wilson P.B. et al. The significance of CD105, TGF β and CD105/TGF β complexes in coronary artery disease // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 152, № 1. — P. 249–256.
24. Semenza G.L. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1 // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106, № 7. — P. 809–812.
25. Wang J.H., Wu Q.D., Bouchier-Hayes D. et al. Hypoxia upregulates Bcl-2 expression and suppresses interferon-gamma induced antiangiogenic activity in human tumor derived endothelial cells // *Cancer*. — 2002. — Vol. 94, № 10. — P. 2745–2755.