

Воспалительные и аутоиммунные маркеры у больных с инфарктом миокарда

Е.В.Константинова¹, В.Т.Тимофеев¹, Н.А.Константинова², И.И.Еремин³, Н.А.Шостак¹, Л.В.Ковальчук⁴

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак);

²Российский государственный медицинский университет, кафедра экспериментальной и теоретической физики, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Константинова);

³Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна, специализированная лаборатория цитологии, генетики и иммунологии (зав. лабораторией – И.И.Еремин);

⁴Российский государственный медицинский университет, кафедра иммунологии (зав. кафедрой – проф. Л.В.Ковальчук)

Сывороточные уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа, матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и криоглобулинов определялись у 30 больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда на 1-й, 3-й, 7-й и 14-й день заболевания методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень ИЛ-1 β оказался выше у больных с меньшей фракцией выброса. ИЛ-8 превышал пороговую концентрацию только у 30% больных, а ИЛ-4 не определялся. Назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии приводило к уменьшению сывороточной концентрации как ММР-9, так и цитокинов. Выявлена зависимость между уровнем криоглобулинов крови в первый день заболевания и наличием предшествующей стенокардии в анамнезе.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, цитокины, матриксная металлопротеиназа-9, криоглобулины

Inflammatory and autoimmune markers in myocardial infarction patients

E.V.Konstantinova¹, V.T.Timofeev¹, N.A.Konstantinova², I.I.Eremin³, N.A.Shostak¹, L.V.Kovalchuk⁴

¹Russian State Medical University, Acad. A.I.Nesterov Department of Faculty Therapy, Moscow (Head of the Department – Prof.N.A.Shostak);

²Russian State Medical University, Department of Experimental and Theoretical Physics, Moscow (Head of the Department – Prof.N.A. Konstantinova);

³Federal Medical Biophysical Centre, Laboratory of Cytology, Genetics and Immunology, Moscow (Head of the Laboratory – I.I. Eremin);

⁴Russian State Medical University, Department of Immunology, Moscow (Head of the Department – Prof. L.V. Kovalchuk)

Thirty-six patients with acute Q-wave myocardial infarction have been studied. Serum interleukin-1 β (IL-1 β), IL-4, IL-8, tumor necrosis factor-alpha, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and cryoglobulins concentrations on the 1st, 3rd, 7th, and 14th of infarction were determined with enzyme immunoassay. Serum IL-1 β was higher in subjects with low injection fraction. The level of IL-8 was determined only in 30% patients. The level of IL-4 was not affected. The administration of an ACE inhibitor decreased the activity of MMP-9 in these patients and produced an anticytokine effect. There was a trend, which depended on the blood cryoglobulins level on the 1st day of the disease and on the presence of previous stenocardia.

Keywords: myocardial infarction, cytokines, metalloproteinase-9, cryoglobulins

Для корреспонденции:

Константинова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (495) 236-9920

E-mail: katekons@mail.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения, инфаркт миокарда остается одним из самых частых и прогностически неблагоприятных заболеваний человека [1].

Ишемия миокарда сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, включая цитокины, а также разрушением и перестройкой внеклеточного матрикса (при участии соответствующих ферментов – матриксных металлопротеиназ) [2–5].

Исследования, проводимые в последние годы, дополнили данные об участии аутоиммунных реакций в патогенезе ишемического повреждения. У больных атеросклерозом выявлен феномен криоглобулинемии [6]. Криоглобулинемия является неспецифическим маркером длительной стимуляции иммунной системы аутоантигенами с продукцией анормальных температурозависимых иммуноглобулинов – криоглобулинов, указывающим на давность аутоиммунной сенсibilизации [7–8].

Целью работы явилось определение уровня, динамики и клинической значимости циркулирующих цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа), матриксной металлопротеиназы-9 и криоглобулинов у больных с Q-образующим инфарктом миокарда.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 30 больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда, которые поступили в блок кардиореанимации ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова г. Москвы в первые 24 ч от начала болевого приступа. Критериями включения пациентов в исследование были: ангинозный приступ длительно более 30 мин, не купировавшийся приемом нитроглицерина и сопровождавшийся устойчивым подъемом сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более или появлением на ЭКГ блокады левой ножки пучка Гиса, а также определяемым в крови диагностическим уровнем кардиоспецифических ферментов (см. таблицу).

При поступлении в кардиореанимационное отделение всем больным проводилось обезболивание, физикальное обследование, забор крови, запись ЭКГ, эхокардиографическое исследование и подключение к монитору для визуальной оценки ритма и частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Все больные с инфарктом миокарда получали стандартную терапию, включая тромболитическую терапию (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний), назначение антиагрегантов, антикоагулянтов, нитратов, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Всем больным, включенным в исследование, на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сут заболевания производили забор периферической крови и определяли уровень сывороточных цитокинов: интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), а также матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Исследуемые параметры определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест системы и реагенты «Biosours» и «BCM Diagnostics» (США) и «R&D» (Англия). Результаты реакции учитывали при длине волны 492 нм на планшетном ридере «Пикон». Концентрацию каждого цитокина и MMP-9 в каж-

дом образце определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации вещества, умножая на соответствующее разведение данного образца.

Уровень концентрации криоглобулинов в сыворотке периферической крови измеряли по методу А.Е. Kalavidoris в модификации. Забор крови производили из кубитальной вены самотеком в предварительно нагретую до 37°C стерильную пробирку. Образование сгустка происходило в термостате при температуре 37°C. После центрифугирования выделенную сыворотку помещали в холодильную камеру и выдерживали ее при 4°C в течение 7 дней. После повторного центрифугирования и отделения от надосадочной жидкости преципитат отмывали веронал-мединаловым буфером, а затем растворяли им преципитат и доводили объем раствора до исходного объема сыворотки. Концентрацию криобелков оценивали спектрофотометрически на спектрофотометре «Carry» (США).

Критерии исключения из исследования. В исследование не вошли пациенты с любыми сопутствующими заболеваниями (кроме сердечно-сосудистых), такими как аутоиммунные, инфекционные и др.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ BIOSTAT и STATISTIKA. Статистическая обработка материала включала применение параметрических и непараметрических методов.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы изучался уровень цитокинов крови в первые сутки острой ишемии, ее динамика и клиническая значимость при остром Q-образующем инфаркте миокарда.

В первый день заболевания уровень интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) составил в среднем по группе 3,63 (0,76–6,95 пкг/мл). У больных с фракцией выброса менее 45% наблюдалась тенденция к росту ИЛ-1 к 7-у и 14-у дню заболевания: с 3,41 до 5,78 пкг/мл и с 5,78 до 11,23 пкг/мл соответственно. Работы Т. Gulick et al. [9] и М.К. Chung et al. [10] показали, что ИЛ-1 β ослабляет положительное инотропное влияние на миокард катехоламинов, чем может объясняться наблюдаемое нами обратное взаимовлияние содержания ИЛ-1 β крови и сократительной функции миокарда. Кроме того, очевидно, что низкая фракция выброса левого желудочка наблюдается у больных с большим объемом поражения миокарда и большей вероятностью развития резорбционно-некротического синдрома, поэтому концентрация провоспалительных цитокинов закономерно возрастает. В группе больных с фракцией выброса больше 45% не наблюдался рост сывороточного ИЛ-1 β . К 7-му дню заболевания у половины этих больных уровень ИЛ-1 β не превысил минимально определяемую возможностями метода концентрацию, а к 14-у дню ИЛ-1 β не определялся ни у одного больного этой группы.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами, однако он может продуцироваться клетками многих других типов: лимфоцитами, нейтрофильными гранулоцитами, фибробластами и др. [11]. Интерес к изучению ИЛ-8 у больных с инфарктом миокарда обусловлен такими его свойствами, как способность стимулировать направленную миграцию нейтрофилов, активация пролиферации эндотелиоцитов и гладкомы-

Таблица. Характеристика больных, включенных в исследование

Мужчины/Женщины	20/10
Средний возраст	67,7 $\pm$ 11,8
Артериальная гипертензия	20
Курение	14
Предшествующая стенокардия	20
Мерцательная аритмия	2
Локализация ИМ: передний/нижний	17/13

шечных клеток [11]. Кроме того, хемотоксический цитокин ИЛ-8 индуцирует адгезивные молекулы, осуществляющие взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции. При развитии очага ишемического некроза ИЛ-8 рекрутирует клетки общевоспалительного назначения в очаг ишемического повреждения, опосредуя некробиотические изменения миокарда [12].

В наше исследование вошли больные с инфарктом миокарда – «с обострением ИБС». Наблюдались крайне низкие концентрации ИЛ-8, причем более чем в половине случаев (70% больных) они не превысили минимально определяемое возможностями метода значение. Схожие результаты были получены в 2003 г. в работе P.Ostadal et al. [13], в которой уровень ИЛ-8 крови не превысил минимально определяемый уровень ни у одного больного (100%) с инфарктом миокарда, тогда как при стенокардии («хронической» форме ИБС) отмечается повышенное содержание в крови ИЛ-8 [14].

Снижение содержания ИЛ-8 в сыворотке больных с инфарктом миокарда (при повышенном его содержании при других формах ИБС) можно объяснить повышенной экспрессией рецепторов эндотелиальными клетками, что способствует быстрой интернализации цитокинов и снижению их уровня в кровотоке.

Основными продуцентами ИЛ-4 являются Т-хелперы 2 типа (Th2). ИЛ-4 обладает плеiotропным действием на клетки мишени, стимулирует трансформацию Т-хелперов в направлении Th2, активирует пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов. ИЛ-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя тем самым тяжесть повреждения тканей [11]. Ни на 1-й, ни на 7-й, ни на 14-й день заболевания концентрация ИЛ-4 в нашем исследовании не превысила минимально определяемое значение, что не позволяет нам предполагать значимую роль ИЛ-4 при инфаркте миокарда.

Уровень еще одного изучаемого нами интерлейкина – ФНО α – в первый день заболевания у больных с инфарктом миокарда оказался достоверно повышенным (по сравнению с контролем), его сывороточная концентрация составила $26,0 \pm 2,5$ пг/мл (инфаркт миокарда) и $7,7 \pm 1,6$ пг/мл (контроль), ($p < 0,01$). Известно, что наряду с ИЛ-1 β ФНО α играет важнейшую роль в инициации воспалительных процессов (в том числе развивающихся после ишемического повреждения), влияя на синтез других цитокинов и иных медиаторов воспаления [11]. Выделив из общей группы больных две подгруппы, в зависимости от проведения или не проведения терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) мы наблюдали различный характер изменений концентрации циркулирующего ФНО α в динамике (рис. 1). В то время как у больных, не получавших лечения ингибиторами АПФ, концентрация ФНО α по сравнению с исходным уровнем к 7-му дню заболевания увеличилась на 14,5%, в подгруппе больных, получавших данную терапию, наблюдалось снижение уровня ФНО α на 9,7% ($p < 0,05$).

Эффектами действия ангиотензина II являются не только прессорное влияние на сосуды, но и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, а также увеличение экспрессии цитокинов, хемокинов и других сигнальных пептидов [15, 16]. В ра-

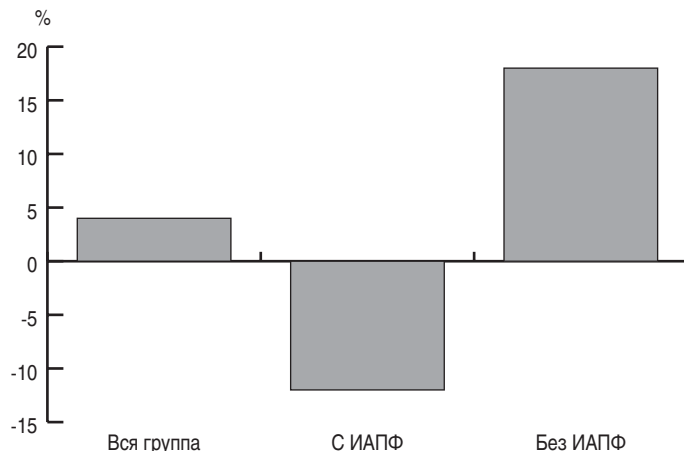


Рис. 1. Изменение уровня циркулирующего ФНО α с 1-го дня по 7-е сутки заболевания у больных с инфарктом миокарда.

боте M.Fukuzawa et al. [17] была подтверждена способность ингибиторов АПФ снижать выработку ФНО α как *in vitro*, так и *in vivo*. Одним из механизмов антицитокинового действия препаратов данной группы может быть прямое подавление синтеза фактора некроза опухоли мононуклеарами [18].

Проводилось также исследование сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных с инфарктом миокарда. Матриксные металлопротеиназы (ММР) относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительнотканного матрикса. ММР относятся к индуцируемым ферментам (за исключением ММР-2, экспрессия которой происходит по конститутивному пути) и секретируются в норме в незначительных количествах [19].

Имеются морфологические данные, что именно в очаге ишемического повреждения наблюдается рост концентрации ММР-9, а при подавлении активности ММР-9 очаг повреждения уменьшается [20].

В нашем исследовании в конце первых суток заболевания у больных с инфарктом миокарда уровень ММР-9 составил в среднем 134 пг/мл. Затем наблюдалось достоверное снижение этого уровня, составившего к 7-м суткам 73 пг/мл ($p < 0,01$). Более выраженное и более быстрое снижение циркулирующей ММР-9 наблюдалось у больных с

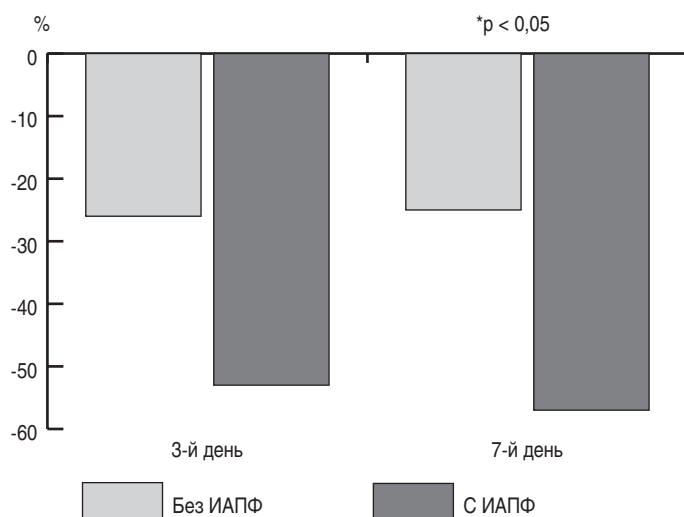


Рис. 2. Динамика уровня циркулирующей ММР-9 на 3-й и 7-й день заболевания у больных с инфарктом миокарда.

инфарктом миокарда, в комплексную терапию которых был включен ингибитор АПФ (рис. 2).

Имеются литературные данные о том, что ангиотензин II может повышать активность MMP [21]. На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что терапия ингибиторами АПФ может влиять на снижение активности MMP-9 у больных с инфарктом миокарда.

В работе изучались также уровень криоглобулинемии в первые сутки инфаркта миокарда, динамика и клиническая значимость криоглобулинемии при данном заболевании.

В первые сутки Q-образующего инфаркта миокарда в крови больных определялась повышенная, по сравнению с нормой, концентрация криоглобулинов (КГ), составившая в среднем $146,5 \pm 25,4$ мкг/мл, что превышает верхнюю границу нормальных значений на 83,7%. Возможно, хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, сопровождающее прогрессирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, является сенсibiliзирующим фактором, способствующим продукции криоглобулинов. Работы Петербургской школы А.Н.Климова [22, 23] показали, что окисленные липопротеины низкой плотности провоцируют появление антител и могут становиться источниками аутоиммунных комплексов.

Наблюдалось взаимовлияние между уровнем КГ крови в первый день заболевания и наличием предшествующих инфаркту миокарда приступов стенокардии ($p = 0,1$), что подтверждает участие криоглобулинемии в патогенезе атеротромбоза.

На третьи сутки заболевания происходило снижение концентрации сывороточных криоглобулинов, что объясняется образованием антиген-антительных комплексов и их элиминацией из организма путем фагоцитоза или активацией системы комплемента (рис. 3). К 7-му дню инфаркта миокарда отмечался рост уровня КГ крови больных. Концентрация практически вернулась к значению в первый день заболевания и составила в среднем 135,1 мкг/мл, то есть существенно выше нормальных значений. Вероятно, вторая волна криоглобулинемии может отражать аутоиммунные процессы в ответ на формирование очага ишемического повреждения в миокарде.

У больных с инфарктом миокарда выявлена также достоверная зависимость ($p < 0,02$) динамики криоглобулинемии от уровня КГ при поступлении. Можно предположить, что имеет-

ся определенная периодичность динамики криоглобулинемии еще до развития острой ишемии органов и тканей. Для уточнения этих закономерностей требуются дальнейшие исследования, особенно в группах больных со стабильной стенокардией напряжения и нестабильной стенокардией.

Выводы

1. В крови больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда ИЛ-1 β определяется в низких концентрациях, ИЛ-8 превышает пороговую концентрацию только в 30% случаев, ИЛ-4 при инфаркте миокарда не определяется. При сниженной сократительной функции миокарда (фракция выброса менее 45%) отмечается рост циркулирующего ИЛ-1 β к 7-му и 14-му дням, что может быть предиктором развития сердечной недостаточности.

2. В первые сутки у больных с инфарктом миокарда выявляются повышенные значения сывороточных MMP-9 и ФНО α по сравнению с контролем. В дальнейшем наблюдалось снижение сывороточной концентрации MMP-9, причем более быстрое и выраженное снижение происходит у больных, получающих в комплексной терапии ингибиторы АПФ. Не обнаружено значимой динамики концентрации ФНО α в целом у всех больных с инфарктом миокарда, но в подгруппе больных, получавших ингибитор АПФ, наблюдается уменьшение сывороточной концентрации данного провоспалительного цитокина. Таким образом, эффективность ингибиторов АПФ во вторичной профилактике инфаркта миокарда основана не только на антигипертензивном механизме действия и представляется интересным дальнейшее изучение плейотропных эффектов препаратов данной группы.

3. В крови больных в первые сутки Q-образующего инфаркта миокарда определяется повышенная, по сравнению с нормой, концентрация криоглобулинов, что может быть объяснено аутоиммунными реакциями в патогенезе атеросклеротического повреждения. Это подтверждается выявленной зависимостью между уровнем криоглобулинов крови в первый день заболевания и наличием предшествующей стенокардии в анамнезе.

Вторая волна повышения уровня криоглобулинов крови, вероятно, отражает аутоиммунные процессы, сопровождающие острую ишемию миокарда.

Достоверная зависимость ($p < 0,02$) динамики криоглобулинемии от уровня криоглобулинов при поступлении у больных с инфарктом миокарда позволяет предположить определенную фазность динамики криоглобулинемии еще до развития острой ишемии органов и тканей, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life. – Geneva: World Health Organization. – 2002.
2. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Mazurek W. Proinflammatory cytokines and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2005. – №101 (3). – P.449–456.
3. Puhakka M., Magga J., Hietakorpi S. et al. Interleukin-6 and TNF- α in relation to myocardial infarct size and collagen formation // J. Card. Fail. – 2003. – №9 (4). – P.325–332.

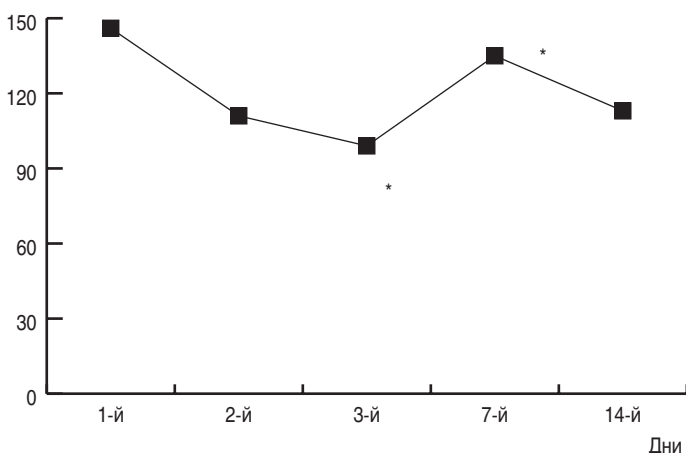


Рис. 3. Динамика концентрации криоглобулинов крови у больных с первых суток по 14-е сутки инфаркта миокарда. * $p < 0,05$.

4. Kaden J.J., Dempfle C.-E., Sueselbeck T. et al. Time-dependent changes in the plasma concentration of matrix metalloproteinase-9 after acute myocardial infarction // *Cardiology*. – 2003. – №99. – P.140–144.
5. Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S.H. et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2006. – №114. – P.1020–1027.
6. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Комаров А.Н. и др. Криоглобулинемия при церебральном и коронарном атеротромбозе // *Инсульт. Приложение к Ж. неврол. и психиатр.* – 2005. – №15. – С.51–56.
7. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. – М.: Медицина, 1999.
8. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова Н.А. и др. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга // *Ж. неврол. и психиатр.* – 2005. – №105 (8). – С.36–40.
9. Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J. et al. Interleukin-1 and TNF inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1989. – №86. – P.6753–6757.
10. Chung M.K., Gulick T., Rotondo R.E. et al. Mechanism of cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction // *Circ. Res.* – 1990. – №67. – P.753–763.
11. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. – М.: Янус-К, 2000. – 64 с.
12. Kanda T., Hirao Y., Oschima S. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – №77. – P.304–307.
13. Ostadal P., Alan D., Hajek P. et al. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *Mol. Cell. Biochem.* – 2003. – №246 (1–2). – P.45–50.
14. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э., Балдуева И.А. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов // *Тер. арх.* – 2001. – №12. – С.14–17.
15. Sadoshima J. Cytokine actions of angiotensin II // *Circ. Res.* – 2000. – №86. – P.1187–1189.
16. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II – mediated cardiovascular and renal diseases // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – №52. – P.11–34.
17. Fukuzawa M., Satoh J., Sagara M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo // *Immunopharmacology*. – 1997. – №36. – P.49–66.
18. Zhao S.P., Xie X.M. Captopril inhibits the production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells in patients with congestive heart failure // *Clin. Chim. Acta*. – 2001. – №304. – P.85–90.
19. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* – 1999. – №274. – P.21491–21494.
20. Romanic A.M., Harrison S.M., Bao W. et al. Myocardial protection from ischemia / reperfusion injury by targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – №54. – P.549–558.
21. Arenas I.A., Xu Y., Lopez-Jaramillo P., Davidge S.T. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF- α // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – №286. – P. 779–784.
22. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1986.
23. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер Пресс, 1995.

Информация об авторах:

Тимофеев Виталий Тимофеевич, доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, главный научный сотрудник проблемной Научной исследовательской лаборатории патологии сердечно-сосудистой системы
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (495) 236-9920
E-mail: vtt3@yandex.ru

Константинова Нэлли Александровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой экспериментальной и теоретической физики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Большая Пироговская, 9А
Телефон: (499) 246-8771
E-mail: nakonstantinova@mail.ru

Еремин Илья Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий специализированной лабораторией цитологии, генетики и иммунологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И.Бурназяна
Адрес: Москва, ул. Маршала Новикова, 23
Телефон: (499) 193-5888
E-mail: cd105@mail.ru

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (495) 236-9920
E-mail: shostakkaf@yandex.ru

Ковальчук Леонид Васильевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8047

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

CD40-лиганд

CD40-лиганд (CD40L, или CD154) принадлежит к семейству факторов некроза опухоли. Впервые CD40L был обнаружен на активированных Т-клетках, позже выяснилось, что он широко экспрессирован на мембранах разнообразных типов клеток: на тучных клетках, тромбоцитах, макрофагах, базофилах, натуральных киллерах, В-лимфоцитах, а также на эндотелиальных, гладкомышечных и эпителиальных клетках. Его основная биологическая функция – взаимодействие с CD40-рецептором, представленным на различных антигенпрезентирующих клетках. Патогенная роль CD40L при атерогенезе связана, по-видимому, с активацией макрофагов через CD40. Взаимодействие макрофага с CD40L инициирует еще большую экспрессию CD40-рецептора на его поверхности, что приводит к активации по принципу положительной обратной связи.

В крови присутствует растворимая изоформа лиганда (sCD40L), участвующая в В-клеточной пролиферации и дифференцировке, что предотвращает апоптоз В-лимфоцитов. sCD40L играет определенную роль в патогенезе атеросклероза и острых коронарных синдромов, являясь одновременно медиатором воспаления и тромбообразования. sCD40L имеет прогностическое значение у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Повышение уровня CD40L является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и связано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС.