

МНОЖЕСТВЕННАЯ РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦАГавришева Н. А.¹, Алексеева Г. В.², Бойко А. И.¹, Панов А. В.²

Обобщена информация о роли лейкоцитов как независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). Анализируются различные аспекты участия лейкоцитов в механизмах развития атеросклероза и ИБС. Оценивается прогностическое значение изменения числа лейкоцитов при различных формах ИБС.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 86–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-86-92>

Ключевые слова: атеросклероз, лейкоциты, активные формы кислорода, молекулы клеточной адгезии, протеазы, цитокины, апоптоз, теломеры.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Гавришева Н.А.* — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, Алексеева Г.В. — к.м.н., н.с. НИО ишемической болезни сердца, Бойко А.И. — врач-интерн кафедры Госпитальная хирургия № 2, Панов А.В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, врач высшей категории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

na.gavrish@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НАДФ — нитинамидадениндинуклеотидфосфат, СД — сахарный диабет, ЧКА — чрескожная коронарная ангиопластика.

Рукопись получена 19.03.2017

Рецензия получена 09.04.2017

Принята к публикации 25.04.2017

MULTIPLE ROLE OF LEUCOCYTES IN CORONARY HEART DISEASEGavrisheva N. A.¹, Alekseeva G. V.², Boyko A. I.¹, Panov A. V.²

A summary provided, on the role of leucocytes as an independent risk factor for coronary heart disease (CHD). Various aspects analyzed, of the leucocytes role in atherosclerosis and CHD development. Predictive value assessed of the leucocytes number shifts in a range of CHD types.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 86–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-86-92>

Key words: atherosclerosis, leucocytes, reactive oxygen species, cellular adhesion molecules, proteases, cytokines, apoptosis, telomeres.

¹I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) считается актуальной проблемой кардиологии XXI века в связи с высокой летальностью и инвалидизацией населения разных стран мира, а также с многофакторностью патологических процессов, лежащих в ее основе. Наряду с общепринятой дислипидемической теорией атерогенеза, в настоящее время широко обсуждается роль факторов воспаления в формировании локальных и системных клинических проявлений данного процесса [1]. Как известно, в продукции медиаторов воспаления принимает участие большое число клеток, ведущую роль среди которых играют лейкоциты. Признанию воспалительной концепции атерогенеза во многом способствовали результаты патоморфологических и гистологических исследований коронарного русла у больных ИБС. Показано, что Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги обнаруживаются в интима сосудов уже на ранней стадии формирования атеросклеротического поражения, а в нестабильных бляшках они составляют более 40% клеточного состава воспалительных инфильтратов [2]. При этом, если моноциты/макрофаги встречаются на всем протяжении фиброзной капсулы, то Т-лимфоциты располагаются преимущественно в краевых отделах бляшек. В то же время, показано,

что В-клетки, в отличие от Т-лимфоцитов, малочисленны в местах атеросклеротических поражений [3].

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований показал, что лейкоцитоз является таким же независимым фактором риска ИБС, как уровень общего холестерина, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), утолщение комплекса интима-медиа [4, 5].

Наиболее частым осложнением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ). Полагают, что изменение количества лейкоцитов, их функциональной активности и кинетики при ИМ могут привести к десинхронизации фаз некробиоза и формирования грануляционной ткани, что предрасполагает к развитию его осложнений: разрыву миокарда, формированию аневризмы левого желудочка, появлению фибрилляции желудочков, рецидиву заболевания и т.д. [6]. Кроме того, обнаружено, что лейкоцитоз связан не только с увеличением размера ИМ и развитием его осложнений, но и с более низким эффектом от проводимой терапии. Согласно полученным результатам, повышенный уровень лейкоцитов крови ассоциировался с резистентностью к тромболитической терапии, выраженностью тромбоза коронарных артерий и ухудшением микроциркуляторной перфузии [7].

В ряде работ число лейкоцитов, помимо взаимосвязи с острыми сердечно-сосудистыми событиями, оценивалось как фактор отдаленного прогноза ИБС. Так, доказано, что повышение количества лейкоцитов в позднем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся процедуре чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА), прямо коррелировало с увеличением вероятности возникновения повторных сосудистых катастроф и смерти [8].

В данном обзоре мы остановимся на некоторых аспектах роли лейкоцитов в атерогенезе.

Провоспалительные цитокины

Известно, что активированные провоспалительными цитокинами (в частности фактором некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкинами-1, -6, -8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и др.) лейкоциты, сами по себе являются их источниками. Эта особенность определяет важные звенья участия цитокинов в атерогенезе: они способны активировать продукцию хемоаттрактантов — белков, регулирующих направленное движение лейкоцитов в зону воспаления; в сложном механизме лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия цитокины стимулируют экспрессию молекул клеточной адгезии. ФНО- α , ИЛ-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор, продуцируемые лейкоцитами, принимают участие в регуляции уровня ферментов, разрушающих межклеточное вещество в атеросклеротической бляшке, что способствует ее нестабильности [9]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что более высокий уровень цитокинов в крови отмечается у больных ИМ и нестабильной стенокардией относительно пациентов со стабильным течением заболевания [10]. Более того, что концентрация цитокинов при стабильной стенокардии повышается с нарастанием тяжести заболевания, достигая максимальных значений при III-IV функционального классе [11]. В настоящее время получены данные, что высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов после эндоваскулярного стентирования или коронарного шунтирования ассоциируется со значительной частотой рецидивов стенокардии, ухудшением перфузии миокарда, прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях [12].

Молекулы клеточной адгезии

Одним из важных этапов развития воспалительного ответа на ишемию и повреждение является адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (ЭК), которая осуществляется с участием молекул клеточной адгезии (МКА). На первоначальном этапе кратковременная адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов осуществляется через L-, P- и E-селектины. P-селектины содержатся в ЭК и тромбоцитах: E-селектины выявляются на поверхности активированного эндотелия; L-селектины постоянно экспрессированы на поверхности лейкоцитов. В дальнейшем

более прочная адгезия происходит с участием интегринов лейкоцитов, содержащих одну из трех различных α -цепей (CD11a, CD11b, CD11c) и общую β -субъединицу (CD18) и являющихся лигандами для МКА эндотелия из суперсемейства иммуноглобулинов: межклеточной молекулы адгезии — 1 (intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (vascular cellular adhesion molecule 1; VCAM-1) и тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (platelet/endothelial cell adhesion molecule; PECAM). Интегрины, ICAM-1, VCAM-1 и PECAM обеспечивают лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, а также адгезию клеток к внеклеточному матриксу.

На поверхности не стимулированных лейкоцитов ICAM-1 практически отсутствует, в крови отмечается очень низкий уровень ее растворимой формы (sICAM-1). Такие факторы риска ИБС, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение — способствуют повышению уровня sICAM-1 в крови. Стимуляторами экспрессии ICAM-1 являются интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), окЛПНП, С-реактивный белок (СРБ), напряжение сдвига [13]. Отмечено, что сохраняющийся повышенный уровень sICAM-1 у пациентов, подвергшихся коронарной ангиопластике, может быть предиктором рестеноза.

Другая молекула клеточной адгезии, VCAM-1, экспрессируется только после стимуляции эндотелиальных клеток и взаимодействует с рецептором VLA-4 (very late antigen-4) лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов. VCAM-1 играет важную роль в накоплении мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической, в также в развитии мононуклеарной инфильтрации при атеросклерозе. Повышенный уровень растворимой формы sVCAM-1 выявляется при различных клинических формах ИБС [14].

PECAM-1 широко экспрессируется на эндотелиальных клетках, тромбоцитах, лейкоцитах. В физиологических условиях данная молекула обеспечивает барьерную функцию эндотелия, влияя на степень его проницаемости и адгезивности. В условиях воспалительного процесса, развивающегося в сосудах, пораженных атеросклерозом, отмечено снижение функциональной активности молекулы PECAM-1, что приводит к усиленной адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушению целостности интимы с последующим усилением трансмиграции лейкоцитов в толщу сосудистой стенки [15]. Исследование полиморфизма гена PECAM-1 выявило связь между частотой встречаемости различных аллелей данного гена и распространенностью ИБС среди контрольной группы [16].

Хемокины

В процессах адгезии и последующей миграции лейкоцитов в пораженную сосудистую стенку, помимо МКА, принимают участие и хемокины, относящиеся к семейству хемотаксических цитокинов с низкой молекулярной массой (5–20 кД) и объединяемых наличием в NH₂-терминальном домене четырёх аминокислотных остатков цистеина. В зависимости от количества и расположения консервативных остатков цистеина различают 4 класса (подсемейства) хемокинов: CC (два цистеиновых остатка находятся рядом), CXC (два цистеиновых остатка разделены одной аминокислотой), C (нет первого и третьего цистеиновых остатков), CX3C (между двумя цистеиновыми остатками расположены три аминокислоты) [17].

Хемокины продуцируются макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия. Биологическая активность малых цитокинов преимущественно обусловлена хемоаттрактивной активностью по отношению к разным типам лейкоцитов. Их эффекты опосредуются через хемокиновые рецепторы, при этом один и тот же рецептор может связываться с несколькими хемокинами, а определенный хемокин может быть лигандом для нескольких рецепторов. Считается, что трансэндотелиальная миграция лейкоцитов осуществляется по хемотаксическому градиенту в основном с участием трёх хемокинов: моноцитарного хемотаксического белка (monocyte chemoattractant protein; MCP — подсемейство CC); интерлейкина-8 (interleukin-8; ИЛ-8; подсемейство CXC) и фракталкина (семейство CX3C). При этом, установлено, что хемокины влияют на способность интегринов обеспечивать клеточную адгезию: после контакта с эндотелием лейкоциты катятся по поверхности, воспринимая сигналы хемотаксических агентов, регулирующих активацию интегринов, тем самым подготавливая клетку к прочной адгезии [18].

Результирующее действие того или иного хемокина зависит не только от прямого воздействия на клетку-мишень, но и особенностей взаимодействия с другими факторами хемотаксиса. Так, показано синергичное действие фракталкина и MCP-1 на направленный хемотаксис моноцитов из общей популяции клеток к участку воспаления. В свою очередь, окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию CXCR2 моноцитами, способствуя адгезии и миграции этих клеток под влиянием ИЛ-8 [19].

Окислительный стресс

Активированные лейкоциты в очагах воспаления становятся мощными продуцентами активных форм кислорода (АФК), к которым относятся разные по своей химической структуре соединения: супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot), синглетный кислород (1O_2), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит ($ONOO^-$), гипогалоиды

(окисленные галогены — $HOCl$, $HOBr$, HOI), оксид азота (NO^\cdot) и др. Генерация АФК начинается с активации в мембране лейкоцитов ферментного комплекса: никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы. Стимулированная НАДФ-оксидаза катализирует реакцию $НАДФ + O_2 \rightarrow НАДФ^+ + O_2^\cdot + H^+$ с образованием супероксидного анион-радикала, являющегося предшественником большинства других АФК [20]. Активация свободнорадикальных процессов вследствие усиленного образования АФК и/или снижения факторов антиоксидантной защиты обуславливает развитие окислительного стресса (ОС). В условиях ОС происходит повреждение мембраносвязанных белков, ингибирование ферментов, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, снижение синтеза оксида азота эндотелием сосудов [21]. Одним из важнейших последствий избыточного образования АФК является неконтролируемая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ в структуре ЛПНП — сложный многоступенчатый процесс, включающий образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот и распад их до моноальдегидов. Окисленные ЛПНП, обладая выраженными проатерогенными и провоспалительными свойствами, вовлечены во многие этапы атерогенеза [22].

Другой фермент, участвующий в генерации реакционноспособных соединений — миелопероксидаза (МПО) — содержится в азурофильных гранулах активированных нейтрофилов и в макрофагах. МПО катализирует образование гипогалоидов, в основном, хлорноватистой кислоты ($HOCl$) — мощного прооксиданта, основными мишенями которой в липидах являются ненасыщенные связи в составе свободных жирных кислот, жирнокислотных цепей фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и его эфиров. Более того, модифицированные МПО-системой липопротеины высокой плотности (ЛПВП) не обладают способностью выполнять реверсивный транспорт холестерина из кровотока в печень, что усугубляет течение атеросклероза [23]. Подтверждением концепции существования свободно-радикального звена в патогенезе атеросклероза и ИБС являются результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, отмечено, что у больных с развившимися в течение года повторными коронарными событиями и при нормальном уровне тропонина Т наблюдалась более выраженная эндотелиальная дисфункция, сопровождавшаяся активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и процессов ПОЛ [24].

Ферменты лейкоцитов

Повреждающее действие на эндотелий и кардиомиоциты также могут оказывать ферменты лейкоцитов, секретируемые в экстрацеллюлярное пространство. В гранулах лейкоцитов содержится свыше 20

различных ферментов, из которых эластаза, коллагеназа, желатиназа и фосфолипаза обладают, по-видимому, наибольшим деструктивным потенциалом.

Эластаза является одноцепочечным гликопротеином с катионными свойствами, локализованным в азурофильных гранулах нейтрофилов. Она способна повреждать все три основных компонента соединительной ткани (коллаген, эластин, протеогликан), расщеплять фибрин и фибриноген, компоненты комплемента (C3, C5), кининогены, гемоглобин. Кроме того, эластаза участвует в стимуляции процессов инфильтрации лейкоцитами очагов воспаления. Данная функция обусловлена наличием ее рецепторов на поверхности нейтрофилов и макрофагов. Обнаружено, что под влиянием эластазы повышается экспрессия β -субъединицы (CD18) гликопротеинового комплекса CD11/CD18, опосредующего адгезивные свойства нейтрофилов. Связывание эластазы с рецепторами макрофагов вызывает усиленное образование и секрецию лейкотриена B₄ — мощного хемоаттрактанта и стимулятора трансэндотелиальной миграции нейтрофилов [25].

Коллагеназа и желатиназа относятся к цинк-зависимому семейству матриксных металлопротеиназ (ММП). Эти ферменты способны гидролизовать все компоненты соединительно-тканного матрикса: фибриллярные коллагены, эластин, протеогликаны, коллаген базальных мембран. Активность ММП может регулироваться как на уровне генной транскрипции, так и тканевыми ингибиторами эндопептидаз. Коллагеназа (ММП-8) синтезируется лейкоцитами при их дифференцировке в костном мозге, сохраняется в специфических гранулах в латентной форме и становится активной в очаге воспаления под действием ФНО- α , ИЛ-1 β , что делает атеросклеротические бляшки нестабильными [26].

Желатиназы (ММП-9 и ММП-2) разрушают денатурированный коллаген (желатин), а также расщепляют коллагены I-VI, X типов, фибронектин и фибриллин. ММП-2, помимо воздействия на матриксные белки, в настоящее время также рассматривается как и внутриклеточный фермент, обеспечивающий протеолиз сократительных белков, в том числе, тропонина I и легких цепей миозина, локализованных в тонких миофиламентах кардиомиоцитов. По-видимому, во внутриклеточной среде ММП-2 может быть активирована с помощью пероксинитрита (ONOO⁻) — продукта взаимодействия супероксиданиона и оксида азота [27]. С повышением активности ММП, во многом, зависящих от количества макрофагов в очаге воспаления, связывают дестабилизацию атеросклеротической бляшки и развитие ОКС [28].

Рядом авторов предлагается рассматривать коэффициент отношения уровня ММП-9 к тканевому ингибитору металлопротеиназ-1 (tissue inhibitor of

metalloproteinase-1, TIMP-1) в качестве независимого предиктора обострения ИБС [29].

Другим активно изучаемым ферментом является фосфолипаза A₂ (ФЛ-A₂), секретирующаяся из лизосом лейкоцитов и способствующая гидролизу окисленных фосфолипидов с образованием медиаторов воспаления — лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот [30]. В настоящее время исследуются как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза (ЛП-ФЛ-A₂), так и секреторная ФЛ-A₂. В плазме 80% ЛП-ФЛА₂ связаны с липопротеинами низкой плотности; 20% — с липопротеинами высокой плотности. Обнаружено, что в атеросклеротической бляшке ЛП-ФЛ-A₂ продуцируется макрофагами *de novo* и при ее повреждении попадает в кровоток, тем самым являясь высокоспецифичным маркером дестабилизации последней [31]. В отличие от ЛП-ФЛА₂, секреторная ФЛА₂ является Ca²⁺-зависимым ферментом с молекулярной массой 14 кДа [32]. Результаты ряда крупных эпидемиологических и клинических исследований показали, что высокий уровень фосфолипазы группы A₂ является независимым фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [33]. В то же время, установлено, что ЛП-ФЛА₂ может обладать и антиатерогенным эффектом, снижая предрасположенность к тромбообразованию за счет гидролиза фактора активации тромбоцитов [34].

Феномен no-reflow

Усугубить повреждение миокарда может и обструкция микроциркуляторного русла лейкоцитами на участке ишемии — феномен “no reflow”, который представляет собой недостаточную перфузию миокарда после устранения окклюзии эпикардиальной коронарной артерии. Развитие данного феномена связано с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда, что приводит к накоплению лейкоцитов в капиллярах. Этому способствует их сферическая форма и отсутствие деформируемости. Дополнительное повреждающее действие на микроциркуляторное русло оказывают и АФК, которые после реперфузии могут приводить к возникновению “оглушенного” миокарда и апоптоза [35].

Важное значение имеет гранулоцитарно-тромбоцитарное взаимодействие, приводящее к эмболизации дистальных отделов коронарных сосудов. Лейкоциты играют одну из основных ролей в современной концепции инициации гемостаза. Тромбогенный потенциал лейкоцитов проявляется в их возможности влиять на экспрессию тканевого фактора, который представляет собой трансмембранный гликопротеин, способный иницировать каскад коагуляции вследствие образования высокоаффинного комплекса с VII/VIIa фактором свертывания крови [36]. Данная реакция активирует IX и X факторы свертывания крови с последующим образованием

тромбина, являющимся не только активатором фибриногена, но и медиатором воспаления. Провоспалительное действие тромбина проявляется в стимуляции адгезии нейтрофилов к эндотелию и продукции ими фактора активации тромбоцитов, который, в свою очередь, также усиливает агрегацию, хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов [37]. В лейкоцитарно-тромбоцитарном взаимодействии важную роль играет система CD40/CD40L. CD40 — трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности как тромбоцитов, так и лейкоцитов, растворимая форма которого может находиться в кровотоке в виде растворимого лиганда (sCD40L). sCD40L, взаимодействуя с рецептором CD40, является одним из ключевых факторов лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия [38]. Циркулирующие в кровотоке лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы, являющиеся индикатором протромботического и воспалительного статуса клеток, выявляются при различных вариантах течения ИБС [39].

Апоптоз лейкоцитов

Изменение активности лейкоцитов в системе гуморально-клеточной кооперации, в том числе, программированная гибель — апоптоз, делает их чувствительным индикатором нарушений гомеостаза. Апоптоз представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу клетки, приводят ее к гибели и последующему удалению посредством фагоцитоза. Апоптозу принадлежит важнейшая роль как в физиологических процессах, так и при патологии, так как и подавление, и неадекватное усиление данного механизма гибели клеток ведет к необратимым изменениям на уровне клеток, органов и тканей [40]. В качестве индуктора апоптоза могут выступать АФК, продуцируемые лейкоцитами. Кислородные радикалы способны изменять функцию редокс-чувствительных сигнальных каскадов, в частности, митоген-активируемых протеинкиназ и фосфорилируемых ими транскрипционных факторов NF- κ B и p53, которые связываются с регионами геноми-мишеней и, изменяя их транскрипцию, в конечном счете, влияют на синтез и функцию ряда белков семейства Bcl-2 — ключевых регуляторов программированной гибели клеток. Активация NF- κ B обладает как про-, так и антиапоптотическим эффектом, нарушая баланс белков семейства Bcl-2, что приводит к изменению активности процесса апоптоза мононуклеарных лейкоцитов в условиях окислительного стресса [41]. Биохимические и морфологические изменения в лейкоцитах развиваются по стандартному для апоптоза сценарию, через Fas-опосредованный и митохондриальный механизмы: каскадная активация сериновых протеаз приводит к расщеплению ряда молекул-мишеней, в том числе и ядерных. Далее эндонуклеазы расщепляют ядерную ДНК

на мелкие фрагменты. Следствием этого является конденсация и фрагментация хроматина с последующей отшнуровкой от клетки фрагментов ядра, окруженных цитоплазматической мембраной — так называемых “апоптотических телец” [42]. Изучение программированной гибели отдельных клеточных компонентов сосудистой стенки коронарных артерий на различных морфологических стадиях атеросклероза показало, что апоптоз клеток, в том числе, макрофагов, снижает степень воспалительной инфильтрации и на ранних стадиях может тормозить атерогенез. Показано, что при сформировавшейся атероме апоптотический процесс способствует расширению зоны атероматоза, дестабилизации бляшки и увеличивает риск развития тромбозов [43].

Теломеры лейкоцитов

Изменение соотношения апоптоза и пролиферации клеток определяет скорость старения организма. Одним из качественных маркеров этого процесса является длина теломер лейкоцитов (ТЛ). Теломеры — концевые участки хромосом, состоящие из полинуклеотидных повторов ДНК (у человека — TTAGGG). Число повторов и, следовательно, длина хромосом являются значимой генетической детерминантой и варьируют у различных индивидуумов на протяжении жизни. Известно, что теломеры клеток укорачиваются пропорционально числу клеточных делений вследствие того, что ДНК-полимераза не способна полностью реплицировать 3'-конец молекулы ДНК в процессе митоза. Восстановление теломерных повторов в клетках осуществляет фермент теломеразы (reverse transcriptase; ревертаза) [44]. Длина теломер и активность теломеразы лейкоцитов могут отражать индивидуальные особенности в возникновении ИБС. Установлена достоверная связь между длиной ТЛ и маркерами воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), что, по мнению авторов, может иметь значение в появлении кардиальной патологии в более позднем периоде жизни [45]. В настоящее время отсутствует однозначное представление о связи длины ТЛ с изменениями массы миокарда, что требует дальнейшего изучения этого вопроса [46]. Существуют данные, что у пациентов с нестабильным течением ИБС была обнаружена более высокая активность теломеразы нейтрофилов в атеросклеротической бляшке коронарных сосудов. Также повышение активности теломеразы ассоциировалось с резистентностью к апоптозу лейкоцитов [47]. В литературе приводятся данные, что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, лиц старческого возраста (>85 лет) с уменьшением фракции выброса левого желудочка без предшествующего ИМ отмечались более короткие теломеры в мононуклеарах периферической крови [48]. Ряд авторов в своих исследованиях обнару-

жили одновременное укорочение длины теломер лейкоцитов и стволовых клеток. Полагают, что ускоренное укорочение теломер лейкоцитов в костном мозге может быть как генетически обусловленным, так и приобретенным, что влияет на исходную длину ТЛ всех популяций клеток периферической крови [49].

Литература

- Alekperov EZ, Nadzhafov RN. Modern concepts of inflammation role in atherosclerosis. *Cardiology* 2011; 6: 88-90. (In Russ.) Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология* 2010, 6: 88-90.
- Moreno P. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol Clin.* 2010 Feb; 28 (1): 1-30.
- Pigarevskiy PV, Mal'tseva SV, Snegova VA. Progressive atherosclerotic lesions in human. Morphologic and immunologic aspects. *Cytokines and inflammation* 2013; 1: 5-12. (In Russ.) Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты. *Цитокины и воспаление* 2013; 1: 5-12.
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65005 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS) *Atherosclerosis*. 2010; Nov; 213(1):299-305.
- Shyshkin AN, Loos AS. Pathogenetic and prognostic values of the systemic inflammation level in patients with myocardial infarction. *Vestnik SPbGU* 2012; 2: 26-32. (In Russ.) Шишкин А.Н., Лоос А.С. Патогенетическое и прогностическое значения уровня системного воспаления у больных с инфарктом миокарда. *Вестник СПбГУ* 2012; 2: 26-32.
- Obrębska A, Irzmański R, Grycewicz T, et al. Prognostic value of basic laboratory blood tests in predicting the results of cardiac rehabilitation in post STEMI patients. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2016 Feb; 40 (236): 84-8.
- Osmancik P, Paulu P, Tousek P, et al. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel. *Thromb. Thrombolysis*. 2012 May; 33 (4): 349-54.
- Men M, Zhang L, Li T, et al. Prognostic Value of the Percentage of Neutrophils on Admission in Patients with ST-elevated Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Arch Med Res*. 2015 May; 46 (4): 274-9.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep; 32 (9): 2045-51.
- Gordeeva MA, Babaeva AR, Emel'yanova AL, et al. Evaluation of cytokine profile in patients with different forms of acute coronary syndrome and chronic forms of coronary heart disease. *Cytokines and inflammation* 2014; 2: 27-33. (In Russ.) Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л., и др. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление* 2014; 2: 27-33.
- Zakirova AN, Zakirova NE. Expression of the proinflammatory cytokines in stable angina. *Kardiosomatika* 2013; 1: 20-2. (In Russ.) Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии. *Кардиосоматика* 2013; 1: 20-2.
- Barbarash LS, Barbarash OL, Berns SA, et al. Predictors of adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2010; 7: 15-20. (In Russ.) Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Бернс С.А., и др. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология* 2010; 7: 15-20.
- Shai I, Pischon T, Hu FB, et al. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Nov; 14 (11): 2099-106.
- Kozyreva VS, Subbotovskaya AI, Shilova AN, et al. Immunologic aspects of the formation of restenosis after endothelial damage. *Angiology and Vascular Surgery* 2014; 1: 21-6. (In Russ.) Козырева В.С., Субботовская А.И., Шилова А.Н., и др. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 1: 21-6.
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev VV. Endothelial PECAM-1 and its function in vascular physiology and atherogenic pathology. *Exp Mol Pathol*. 2016 Jun; 100 (3): 409-15.
- Xia T, Liu X, Du CJ, et al. Association of Leu125Val polymorphisms in the PECAM-1 gene with the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15; 8 (2): 2219-25.
- Vinader V, Afarinkia K. A beginner's guide to chemokines. *Future Med Chem*. 2012 May; 4 (7): 845-52.
- Sergienko IV, Nozadze DN, Kaznacheeva EI. Effect of chemokines in the formation of atherosclerotic lesions due to the regulation of white blood cells function. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2012; 3: 37-47. (In Russ.) Сергиенко И.В., Нозадзе Д.Н., Казначеева Е.И. Влияние хемокинов на формирование атеросклеротического поражения за счёт регуляции функции лейкоцитов. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012; 3: 37-47.
- Green SR, Han KH, Chen Y. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK. *J. Immunol.* 2006 Jun 15; 176 (12): 7412-20.
- Gordeeva AV, Labas Yu.A., Deryabin AN, et al. Regulatory role of reactive oxygen species: from bacteria to humans. *Uspehi sovremennoy biologii* 2010; 4: 323-5. (In Russ.) Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Дерябин А.Н., и др. Регуляторная роль активных форм кислорода: от бактерий до человека. *Успехи современной биологии* 2010; 4: 323-5.
- Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol*. 2015 Aug; 71: 40-56.
- Chen C, Khismatullin DB. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells. *PLoS One*. 2015 Mar; 26; 10 (3): e0123088.
- Gach O, Brogneaux C, Franck T, et al. Active and total myeloperoxidase in coronary artery disease and relation to clinical instability. *Acta Cardiol*. 2015 Oct; 70 (5): 522-7.
- Kratnov AE, Khabarova IV, Kratnov AA. Markers of inflammation and intracellular metabolism of neutrophils in patients with acute coronary syndrome and normal value of troponin T. *Immunopatologia, allergologia, infectiologia* 2010; 3: 8-12. (In Russ.) Кратнов А.Е., Хабарова И.В., Кратнов А.А. Маркеры воспаления и внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у больных с острым коронарным синдромом и нормальным значением тропонина Т. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2010; 3: 8-12.
- Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and Elastase by Circulating and Intraplaque Neutrophils in Patients with Carotid Atherosclerosis. *PLoS One*. 2015 Apr 20; 10 (4): e0124565.
- Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 659282.
- Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br. J. Pharmacol*. 2007; 152: 189-205.
- Turna AA. Diagnostic value of the activity of matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B) in acute coronary syndrome. *Hypertension* 2010; 6: 582-6. (In Russ.) Турна А.А. Диагностическое значение активности матриксной металлопротеиназы 9 (желатиназы В) при остром коронарном синдроме. *Артериальная гипертензия* 2010; 6: 582-6.
- Cheng M, Hashmi S, Mao X, et al. Relationships of adiponectin and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome *Can J Cardiol*. 2008 May; 24(5): 385-90.
- Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012 Dec; 33 (23): 2899-909.
- Vel'kov VV. C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2, new facts and new possibilities for the diagnosis and stratification of cardiovascular risk. *Poliklinika* 2010 1: 18-21. (In Russ.) Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. *Поликлиника* 2010, 1: 18-21.
- Kaminnyi AI, Pavlunina TS, Shuvalova Yu., et al. Role of secretory phospholipase A2 in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2012, 4: 63-8. (In Russ.) Каминный А.И., Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., и др. Роль секреторной фосфолипазы А2 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012, 4: 63-8.
- Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*. 2007 Mar; 191 (1): 54-62.
- Nozadze DN, Semenova AE, Kaminnaya V.I., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a new position in the risk stratification system? *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2011, 1: 41-7. (In Russ.) Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И., и др. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2 новая позиция в системе стратификации риска? *Атеросклероз и дислипидемии* 2011, 1: 41-7.

35. Abbate A, Kontos MC, Biondi-Zoccai GG. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008 Aug; 29 (15): 1795-7.
36. Maugeri N, Manfredi AA. Tissue Factor Expressed by Neutrophils: Another Piece in the Vascular Inflammation Puzzle *Semin Thromb Hemost*. 2015 Oct; 41 (7): 728-36.
37. Kaplan ZS, Zarpellon A, Alwis I, et al. Thrombin-dependent intravascular leukocyte trafficking regulated by fibrin and the platelet receptors GPIb and PAR4 *Nat Commun*. 2015 Jul 23; 6: 7835.
38. Gerdes N, Seijkens T, Lievens D, et al. Platelet CD40 Exacerbates Atherosclerosis by Transcellular Activation of Endothelial Cells and Leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Mar; 36 (3): 482-90.
39. Roitman EV, Witkovski JA, Kuznik BI, et al. The system of hemostasis, platelet-leukocyte relationships, acute phase proteins and inflammatory cytokines in patients with various forms of coronary heart disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2009, 1: 49-63. (In Russ.) Ройтман Е. В., Витковский Ю. А., Кузник Б. И., и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2009, 1: 49-63.
40. Ryazantsev NV, Novitsky VV, Chasovskikh NY, et al. Redox-dependent regulation of apoptosis: Adaptive role of reactive oxygen species under oxidative stress. *Russian Physiology Journal* 2008, 6: 710-8. (In Russ.) Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Часовских Н. Ю., и др. Редокс-зависимая регуляция апоптоза: адаптивная роль активных форм кислорода при окислительном стрессе. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* 2008, 6: 710-8.
41. Vladimirskaia TE, Shved IA, Krivorot SG. Apoptosis of the cell walls of the coronary arteries as a factor in the development and progression of coronary stenosis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2013, 9: 22-6. (In Russ.) Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г. Апоптоз клеток стенки коронарных артерий как фактор развития и прогрессирования коронаросклероза. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2013, 9: 22-6.
42. Ryabykina NV. Current concepts of apoptosis. Features of the apoptosis of leukocytes. *Estestvennyi nauki* 2008, 4: 89-97. (In Russ.) Рябыкина Н. В. Современные представления об апоптозе. Особенности апоптоза лейкоцитов. *Естественные науки* 2008, 4: 89-97.
43. Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage. *Circulation*. 2009 Apr 7; 119 (13): 1795-804.
44. Maksimov VN, Voropaeva EN, Bobak M, et al. Genetics of longevity: Leukocyte telomere length as a marker of aging and a risk factor for age-related diseases in humans. *Atherosclerosis* 2014, 4: 5-9. (In Russ.) Максимов В. Н., Воропаева Е. Н., Бобак М., и др. Генетика долголетия: длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возраст-зависимых заболеваний у человека. *Атеросклероз* 2014, 4: 5-9.
45. Masi S, Nightingale CM, Day IN, et al. Inflammation and not cardiovascular risk factors is associated with short leukocyte telomere length in 13- to 16-year-old adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug; 32 (8): 2029-34.
46. Vasani RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of Leukocyte Telomere Length With Echocardiographic Left Ventricular. *Circulation*. 2009; 120: 1195-202.
47. Gazzaniga FS, Blackburn EH. An antiapoptotic role for telomerase RNA in human immune cells independent of telomere integrity or telomerase enzymatic activity. *Blood*. 2014 Dec 11; 124 (25): 3675-84.
48. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J*. 2007 Jan; 28 (2): 172-6.
49. Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, et al. Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus seropositivity. *Circulation*. 2009 Oct 6; 120 (14): 1364-72.

Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что 3-й международный Форум АнтиКоагулянтной+антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2018) состоится 22-24 марта 2018 года в Москве, в гостинице "Золотое кольцо".

Участие в форуме **бесплатное**. Регистрация на сайте: www.anticoagulants.ru

Прием тезисов для выступления с докладом заканчивается **15 декабря 2017 года**.

Организаторами форума выступают Международное Общество по тромбозам и гемостазу (ISTH), Российское кардиологическое общество, Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу, Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Российское общество акушеров-гинекологов.

Организаторы ФАКТplus2018 ставят своей целью создать эффективную дискуссионную площадку для обмена мнениями между российскими и зарубежными специалистами различного профиля, активно использующих антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию.

К участию в форуме ФАКТplus2018 приглашаются кардиологи, неврологи, сосудистые хирурги, терапевты, гематологи, гемостазиологи, онкологи, акушеры-гинекологи, травматологи, хирурги, педиатры и клинические фармакологи.

Ожидаемое количество участников — 600 человек, из них: 50 специалисты из других стран мира (Италия, Австрия, Польша, Германия, Великобритания, Франция и др.), более 200 специалистов из регионов России, стран СНГ и ближнего зарубежья, остальные специалисты из Москвы и Московской области.

Мероприятие планирует проходить аккредитацию в координационном совете НМО после формирования программы. В прошлом году конференция получила 18 кредитных баллов.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе мероприятия ФАКТplus2018!