

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЁРОВ И АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ СЕРОВОДОРОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Трубачева О.А.¹,

Гусакова А.М.²,

Шнайдер О.Л.²,

Бирулина Ю.Г.¹,

Чумакова С. П.¹,

Петрова И. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия.

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

**THE RELATIONSHIP OF BIOMARKERS AND PLATELET
AGGREGATION ACTIVITY ON THE BACKGROUND OF HYDROGEN
SULFIDE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

Trubacheva O. A. ^a,

Gusakova A. M. ^b,

Schneider O. L. ^b,

Birulina Yu. G. ^a,

Chumakova S. P. ^a,

Petrova I. V. ^a

^a Siberian State Medical University.

^b Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Резюме

Цель: определить концентрации и выявить взаимосвязь биомаркёров (LIGHT, PIGF, IFN α 2, TNF- α β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α , CXCL16) с показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне действия сероводорода у пациентов с ИБС. В исследование включено 22 пациента с ИБС. Уровень биомаркеров определяли методом мультиплексного анализа. Агрегацию тромбоцитов исследовали турбодиметрическим методом. Образцы исследовали на фоне 30 минутной преинкубации с сероводородом и индуктором агрегации коллагена в концентрации 2 мкмоль/л. В качестве донора сероводорода использовали гидросульфид натрия в концентрации 10^{-6} М. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа (n=10) - степень агрегации или размер агрегатов снижались на фоне преинкубации с сероводородом и 2 группа (n=12) - преинкубация с сероводородом приводила к увеличению степени или размеров агрегатов. Концентрации LIGHT, IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α были повышены во 2 группе. Корреляционный анализ выявил, что в 1 группе обнаружены корреляционные связи между концентрациями MIP-1 α , IL-5 и IL-8 соответственно, как с размером агрегатов, так и с показателем степени агрегации тромбоцитов. Во 2 группе выявлены корреляционные связи с размером агрегатов и PIGF ($R_s=0,59$, $p=0,04$) и с CXCL16 как с размером агрегатов ($R_s=0,58$, $p=0,04$), так и со степенью агрегации ($R_s=0,65$, $p=0,04$). Установлено, что у 2 группы более высокие концентрации биомаркёров воспаления (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α). Вероятно, именно более выраженный провоспалительный статус в данной группе пациентов приводит к инертности тромбоцитов в отношении ингибирующего действия сероводорода. В 1-ой же группе пациентов выявлены множественные корреляции параметров агрегации с маркерами воспаления (IL-5, IL-6, IL-8, MIP-1 α), что может обуславливать использование различной коррекционной терапии для пациентов этих групп.

Ключевые слова: биомаркеры, агрегация, тромбоцит, коллаген, сероводород, ишемическая болезнь сердца, воспаление.

Abstract

The relationship of biomarkers and platelet aggregation activity on the background of hydrogen sulfide in patients with coronary heart disease

Objective: to determine concentrations and identify the relationship of biomarkers (LIGHT, PlGF, IFN α 2, TNF- α β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α , CXCL16) with indicators of collagen-induced platelet aggregation against the background of action hydrogen sulfide in patients with coronary heart disease. The study included 22 patients with coronary heart disease. The level of biomarkers was determined by multiplex analysis. Platelet aggregation was studied by the turbidimetric method. The samples were examined against the background of a 30-minute preincubation with hydrogen sulfide and an inducer of collagen aggregation at a concentration of 2 mmol/L. Sodium hydrosulfide was used as a hydrogen sulfide donor at a concentration of 10⁻⁶ M. Patients were divided into two groups: group 1 (n=10) - the degree of aggregation or the size of aggregates decreased against the background of preincubation with hydrogen sulfide and group 2 (n=12) - preincubation with hydrogen sulfide led to an increase in the degree or size of aggregates. Correlation analysis revealed that correlations were found in group 1 between the concentrations of MIP-1a, IL-5 and IL-8, respectively, both with the size of aggregates and with the degree of platelet aggregation. In group 2, correlations were found with the size of aggregates and PlGF ($R_s=0.59$, $p=0.04$) and with CXCL16 both with the size of aggregates ($R_s=0.58$, $p=0.04$) and with the degree of aggregation ($R_s=0.65$, $p=0.04$). It was found that group 2 had higher concentrations of inflammatory biomarkers (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α). It is probably the more pronounced proinflammatory status in this group of patients that leads to platelet inertia in relation to the inhibitory effect of hydrogen sulfide. In the 1st group of patients, multiple correlations of aggregation parameters with inflammatory markers (IL-5, IL-6, IL-8, MIP-1a) were revealed, which may lead to the use of various corrective therapies for patients of these groups.

Keywords: biomarkers, aggregation, platelet, collagen, hydrogen sulfide, coronary heart disease, inflammation.

1 Введение

Хроническое субклиническое воспаление сопровождается некоторыми из наиболее распространенных и изнуряющих заболеваний человека, таких как сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз [4]. Исследование биологической значимости сероводорода (H_2S) в регуляции функций тромбоцитов и в развитии тромбоза проводятся, но нет единого мнения о роли сероводорода в этих процессах. Тромбоциты очень чувствительны к различным медиаторам, высвобождающимся из сосудов и клеток крови, в частности, к цитокинам. Цитокины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем [6]. Считается доказанным, что риск развития как собственно острого коронарного события, так и его осложнений, опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [12]. Продуктами тромбоцитов, относящимися к семейству цитокинов и их рецепторов, признаны лиганды и рецепторы суперсемейства фактора некроза опухоли TNF и LIGHT, интерлейкин (IL)-8 и растворимый рецептор IL-6 [6, 7]. Множественные провоспалительные молекулы могут оказывать непосредственное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов повышает риск тромбообразования и может приводить к эндотелиальной дисфункции, нестабильности и разрыву атеросклеротической бляшки [6,7,8,12]. Перспективным направлением в этом отношении является изучение антиагрегационной активности H_2S .

Цель: определить концентрации и выявить взаимосвязь биомаркёров (LIGHT, PlGF, IFN $\alpha 2$, TNF- α и β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α , CXCL16) с показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне действия H_2S у пациентов с ишемической болезнью сердца.

2 Материалы и методы

29 Проведено одномоментное простое сравнительное исследование. В
30 исследование включено 22 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС).
31 Набор пациентов проводился в соответствии с принципами Хельсинкской
32 Декларации. В исследование включены пациенты в возрасте от 43 до 70 лет.
33 Все обследованные пациенты получали комбинированную базисную терапию
34 в соответствии с рекомендациями для лечения ИБС. Критерии включения в
35 исследование: стабильная форма ИБС и непрерывный прием
36 антиагрегационной терапии в течение 6 месяцев (кардиомагнил, 75мг).
37 Критерии исключения из исследования: сочетанная антиагрегантная терапия,
38 острые сосудистые осложнения давностью менее 6 месяцев; тяжелая
39 сопутствующая патология; клинические и лабораторные признаки острого
40 воспаления; отказ от участия в исследовании. Для выделения суспензии
41 тромбоцитов периферическую кровь пациентов, стабилизированную 3,8%
42 цитратом натрия в соотношении 6:1, центрифугировали при скорости 1700
43 об/мин в течение 7 мин при комнатной температуре. Определение параметров
44 коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов проводили методом Борна
45 Г. в модификации Габбасова З.А. на двухканальном лазерном анализаторе (220
46 LA “НПФ Биола”, Россия). Все образцы исследовали на фоне 30 минутной
47 прединкубации с сероводородом, с добавлением индуктора агрегации
48 коллагена в концентрации 2 мкмоль/л. В качестве донора сероводорода
49 использовали гидросульфид натрия (NaHS) в концентрации 10^{-6} М. О степени
50 агрегации тромбоцитов (%) судили по максимальной величине
51 светопропускания, а о размере агрегата – по кривой среднего размера
52 агрегатов (отн. ед.). Образцы плазмы крови хранили при -40°C . Исследование
53 по определению концентрации биомаркеров проходило методом
54 мультиплексного иммуноанализа (FLEXMAP 3D на платформе Luminex
55 Corporation, США) с использованием панели Human Cytokine Growth Factor
56 Panel A (48 аналитов) (Merck KGaA, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (версия 19), STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий для двух независимых выборок оценивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения с заданным значением по одному признаку использовали – t-тест Стьюдента, после применения метода преобразования данных Бокса-Кокса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) использовали для оценки взаимосвязи между переменными. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me (Q1; Q3)$). Результаты сравнительного и корреляционного анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

3 Результаты

Несмотря на то, что хорошо известна способность сероводорода снижать агрегацию тромбоцитов [1, 5], в нашем исследовании ответ на добавление сероводорода к образцам проб пациентов с ИБС перед проведением исследования коллаген-индуцированной агрегации был неоднозначным. У части пациентов (группа 1, $n=10$) степень агрегации или размер агрегатов снижались на фоне преинкубации с сероводородом, в то время как у остальных пациентов (группа 2, $n=12$) преинкубация с сероводородом приводила к увеличению степени или размеров агрегатов при исследовании коллаген-индуцированной агрегации. Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов, отнесенных к 1 и 2 группе, значимо отличались на фоне преинкубации с сероводородом. Так, степень агрегации в 1 группе составила 8,35 (6,24; 9,45) %, во 2 группе – 17,83 (12,71; 19,29) % ($p=0,01$), размер агрегатов также отличался в обеих группах: 2,24 (1,89; 3,68) отн.ед. в первой и 6,61 (5,59; 8,62) отн.ед. во второй группе ($p=0,00$) соответственно, при этом исходные значения коллаген-индуцированной агрегации не различались. Группы пациентов значимо не различались по возрасту, стажу

заболевания ИБС, количеству перенесенных инфарктов миокарда и медикаментозной терапии (аспирин, антагонисты кальция, статины, диуретики, нитриты, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). У обследованных пациентов двух групп были представлены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: курение – 22 (100 %) пациентов, избыточная масса тела и ожирение – 22 (100 %) пациентов, артериальная гипертензия – 22 (100 %) пациентов, дислипидемия – 22 (100 %) пациентов, сахарный диабет 2 типа – 12 (65 %) пациентов. Преобладали пациенты со стенокардией напряжения ФК III – 15 (68%) и ФК II -7 (31%). В анамнезе 8 (36%) пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ) давностью ≥ 6 мес. В большинстве случаев у включенных в исследование пациентов диагностировали многососудистое поражение коронарных артерий 19 (86 %).

Концентрации TNF β и интерлейкина (IL) 15, в обеих группах пациентов с ИБС были выше максимальных референсных значений (таблица 1).

Концентрации лиганда фактора некроза опухоли (LIGHT), интерферона (IFN) $\alpha 2$, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, хемокина (CCL3)-MIP-1 α были значимо повышены во 2 группе пациентов, у которых коллаген-индуцированная агрегация увеличивалась на фоне преинкубации с сероводородом, по сравнению с пациентами 1 группы (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил, что в 1 группе пациентов обнаружались положительные корреляционные связи между концентрациями MIP-1 α ($R_s=0,56$, $p=0,03$; $R_s=0,69$, $p=0,01$), IL-5 ($R_s=0,83$, $p=0,01$; $R_s=0,73$, $p=0,01$) и IL-8 ($R_s=0,60$, $p=0,02$; $R_s=0,95$, $p=0,01$) соответственно, как с размером агрегатов, так и с показателем степени коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, на фоне преинкубации с сероводородом. Кроме того, выявлены корреляционные связи размера агрегатов с концентрацией IL-6 ($R_s=0,53$, $p=0,04$) в 1 группе пациентов с ИБС.

Во 2 группе пациентов была выявлена корреляционная связь с размером агрегатов и PIGF ($R_s=0,59$, $p=0,04$) и с CXCL16 как с размером агрегатов ($R_s=0,58$, $p=0,04$), так и со степенью агрегации ($R_s=0,65$, $p=0,04$).

4 Обсуждение

Настоящая работа носила характер открытого одноцентрового одномоментного наблюдения. В проведенном исследовании установлено, что у пациентов с ИБС 2 группы значимо повышались факторы (табл. 1), способствующие нестабильности бляшек – LIGHT [2] и маркеры воспаления (IFN α 2, IL-8, IL-15, MIP-1 α , IL-17F) [3], которые могут способствовать росту атеросклеротических бляшек и ишемическому повреждению, что доказывает наличие высокого остаточного риска у пациентов с ИБС. По данным обсервационных исследований показано, что биомаркеры воспаления являются лучшими предикторами тяжести и прогноза при сердечной недостаточности [3]. Хроническое системное воспаление запускает процессы фиброобразования, на фоне которых кровотоки в покое может повышаться из-за диффузного фиброза миокарда, сосудов и компенсаторного эндотелий-зависимого увеличения периферического сосудистого сопротивления, что может приводить к активации тромбоцитов [14]. Также, в нашем исследовании, у пациентов 2 группы повышены концентрации факторов (табл. 1) преимущественно, клеточного иммунного ответа, активации фагоцитов и NK-клеток (TNF- α , IL-8, IL-15, IL-17F, MIP- α) [3,10,14]. Избыток медиаторов воспаления в крови у пациентов 2 группы приводит к гиперагрегации тромбоцитов (табл.1), на которую преинкубация с сероводородом может уже не оказывать своего ингибирующего действия, поскольку механизмы внутриклеточной трансдукции ингибирующего сигнала при действии сероводорода, вероятно, имеют общие звенья с таковыми для провоспалительных стимулов и активированы их избытком. Ранее Zhong et al. [15] в 2014 году установили, что ингибирование агрегации было связано со снижением секреции, нарушением мобилизации кальция из внутриклеточных

запасов и снижением ряда индуцированных коллагеном сигнальных событий. Видимо, в этом процессе и участвует сероводород при его действии на тромбоциты 1 группы пациентов. Но, когда тромбоцит гиперактивирован цитокинами, то избыток кальция в клетке может быть вызван активацией цитокиновых рецепторов или другими факторами, а преинкубация с сероводородом оказывается неэффективной. Возможно, именно этот феномен мы и выявили во 2 группе пациентов. В нашем исследовании установлена связь CXCL16 с показателями агрегации во 2 группе. Известно, что CXCL16 регулирует воспаление, повреждение тканей и фиброз. Клетки сосудистой стенки, лейкоциты и тромбоциты экспрессируют и высвобождают CXCL16 под действием медиаторов воспаления [6,7,9], что нашло подтверждение и в нашем исследовании.

В исследовании установлено значимое повышение концентрации маркеров, продуцируемых тромбоцитами, относящимися к семейству цитокинов и их рецепторов, такие как рецептор суперсемейства TNF-LIGHT и интерлейкина IL-8, во 2 группе пациентов. В настоящее время показатель LIGHT используется как маркёр, отражающий нестабильность атеросклеротической бляшки. Известно, что LIGHT способствует атерогенезу и дестабилизации бляшки. В ряде работ высокий уровень экспрессии LIGHT наблюдали у пациентов с атеросклерозом и хронической сердечной недостаточностью [2, 11], что нашло доказательно и в нашем исследовании. В то же время в исследовании установлены корреляционные связи PlGF с параметрами агрегации тромбоцитов во 2 группе пациентов. Экспрессия PlGF при атеросклеротических поражениях активирует моноциты и макрофаги, которые впоследствии продуцируют воспалительные и ангиогенные медиаторы, что приводит к возрастающему риску разрыва бляшки [2, 11]. Возможно, именно взаимодействие активированных тромбоцитов с моноцитами в крови и формирование комплексов моноцитов с тромбоцитами,

является основной причиной тромботических и воспалительных осложнений у пациентов с сосудистыми заболеваниями.

Тромбоциты модулируют функцию лимфоцитов, как при прямом межклеточном взаимодействии, так и с помощью растворимых медиаторов [6,7]. Увеличение концентрации IL-17F, IL-8 и IFN установлено в нашем исследовании. IL-17F экспрессируется активированными Т-клетками и, как было показано, стимулирует выработку нескольких других цитокинов, включая IL6 и IL8, которые являются одним из основных медиаторов воспалительной реакции [13]. В нашем исследовании установлено повышение MIP-1 α (CCL3) и IL-8 (CXCL8) во 2 группе пациентов, что говорит о наибольшем влиянии на лейкоциты и нейтрофилы активности тромбоцитов у наших пациентов. В α -гранулах тромбоцитов хранятся хемокины классов CC и CXC, которые высвобождаются после активации тромбоцитов, такие как CCL3 (MIP-1 α), привлекают и активируют лейкоциты [6,7]. В нашем исследовании концентрация MIP-1 α была выше во 2 группе пациентов, что еще раз доказывает повышение активности тромбоцитов. Содержание хемокина IL-8 повышалось во 2 группе пациентов, что косвенно свидетельствует об активации нейтрофилов и подавлении их апоптоза, например, цитокином IL-15. Увеличение концентрации IL-17F в нашем исследовании свидетельствует об активации аутоиммунных процессов у пациентов 2 группы. Известно, что при ИБС фиксация жирных кислот в интиме сосудов и поглощение их макрофагами способствует развитию аутореактивного иммунного ответа, направленного на уничтожение клеток, несущих модифицированные липиды. Причем, вероятно, путем апоптоза, так как LIGHT повышен больше, чем IL8.

В проведенном исследовании впервые выявлены множественные корреляции между показателями агрегации тромбоцитов на фоне преинкубации с сероводородом с концентрациями биомаркёров воспаления (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α), что свидетельствует об

хроническом воспалении у пациентов с ИБС. Терапия во 2-ой группе пациентов с ИБС требует назначение комплекса мер по снижению интенсивности системной воспалительной реакции, например, использование антицитокиновых препаратов.

5 Заключение

Выявлено, что у 2 группы пациентов с ишемической болезнью сердца с повышением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, на фоне преинкубации с сероводородом, выявляются более высокие концентрации биомаркёров воспаления (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α). Вероятно, именно более выраженный провоспалительный статус в данной группе пациентов приводит к инертности тромбоцитов в отношении ингибирующего действия сероводорода. В 1-ой же группе пациентов выявлены множественные корреляции параметров агрегации с показателями маркеров воспаления (IL-5, IL-6, IL-8, MIP-1 α), что может обуславливать использование различной коррекционной терапии для пациентов этих групп.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Концентрации биомаркёров у пациентов с ИБС и их референсные значения.

Table 1. Concentrations of biomarkers in patients with coronary heart disease and their reference values.

Биомаркеры Biomarkers	1 группа с ИБС Group 1 with coronary heart disease	2 группа с ИБС Group 2 with coronary heart disease	Референсные значения Reference values
Лиганд 16 хемокина CXС, пг/мл Chemokine ligand 16 CXС (CXCL1)6, pg/ml	535,57 (535,08;537,6)	511,06 (438,27;627,66)	547,3 (430,0/766,0)
Фактор роста плаценты, пг/мл Placenta growth factor (PIGF), pg/ml	12,02 (9,61;12,2)	9,3 (4,42;15,07)	8,72 (0,0; 39,98)
Лиганд фактора некроза опухоли, пг/мл Tumor necrosis factor ligand (LIGHT), pg/ml	150,05 (137,12;163,2)	168,48 (150,05;179,05), $p = 0,04$	337,66 (0,0; 1627,0)
Интерферон $\alpha 2$, пг/мл Interferon (IFN) $\alpha 2$, pg/ml	9,61 (9,35;10,39)	27,53 (10,39;35,51), $p = 0,01$	52,5 0-75,50
Интерлейкин-3, пг/мл Interleukin-3, pg/ml	0,07 (0,03;0,14)	0,42 (0,03;0,68), $p = 0,01$	46,2 0-53,30
Интерлейкин-5, пг/мл Interleukin-5, pg/ml	3,53 (1,72;6,45)	3,16 (2,52;5,88)	20,40 0-55
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/ml	3,56 (2,99;4,16)	4,34 (3,56;6,34)	30,20 0-124
Интерлейкин-8, пг/мл Interleukin-8, pg/ml	2,21 (1,59;2,92)	2,98 (1,96;3,95) $p = 0,02$	24 1,51-116
Интерлейкин-15, пг/мл Interleukin-15, pg/ml	12,43 (8,04;16,58)	17,54 (16,58;17,75), $p = 0,01$	3,60 0-8,86

<i>Хемокин 1α, пг/мл</i> <i>Protein belonging to the CC chemokine family (MIP)-1α, pg/ml</i>	11,48 (10,46;14,23)	17,60 (14,23;20,62), <i>p</i> =0,03	78,50 (0-724)
<i>Фактор некроза опухолей α, пг/мл</i> <i>Tumor necrosis factor (TNF) α, pg/ml</i>	48,18 (36,08;66,47)	46,26 (35,76;56,04)	21,10 5,7-39,8
<i>Фактор некроза опухолей β, пг/мл</i> <i>Tumor necrosis factor (TNF) β, pg/ml</i>	2,88 (2,55;10,72)	5,10 (1,83;10,72)	3,40 0-3,38
<i>Интерлейкин-17F, пг/мл</i> <i>Interleukin -17F, pg/ml</i>	7,98 (7,11;13,78)	19,22 (7,11;29,15) <i>p</i> =0,02	нет

Примечание: *p* – уровень значимости различий между группами пациентов; Лиганд 16 хемокина СХС- CXCL16, фактор роста плаценты – PIGF, лиганд фактора некроза опухоли- LIGHT, интерферон – IFN, интерлейкин - IL, белок, относящийся к семейству СС-хемокинов – MIP, фактор некроза опухолей- TNF.

Note: *p*- is the significance level of differences between patient groups; chemokine ligand 16 CXC- CXCL16, placenta growth factor – PIGF, tumor necrosis factor ligand- LIGHT, interferon – IFN, interleukin - IL, protein belonging to the CC chemokine family - MIP, tumor necrosis factor- TNF.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедры физической культуры и здоровья, Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2

Oksana A. Trubacheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Physical Culture and Health, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky tract, 2
+79095449916
E-mail: otrubacheva@inbox.ru
ORCID: 0000-0002-1253-3352.

Блок 2. Информация об авторах

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Anna M. Gusakova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Research Fellow, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-3147-3025.

Шнайдер Ольга Леонидовна, младший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Olga L. Schneider, Junior Researcher at the Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of
ORCID: 0000-0003-2461-1423

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации
Julia G. Birulina, PhD. Biol. sciences, Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: 0000-0003-1237-9786.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации
Svetlana P. Chumakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: 0000-0003- 3468-6154.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации
Irina V. Petrova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: 0000-0001-9034-4226.

Блок 3. Метаданные статьи

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЁРОВ И АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ СЕРОВОДОРОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

THE RELATIONSHIP OF BIOMARKERS AND PLATELET AGGREGATION ACTIVITY ON THE BACKGROUND OF HYDROGEN SULFIDE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

**МАРКЁРЫ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ
MARKERS AND PLATELET AGGREGATION**

Ключевые слова: биомаркеры, агрегация, тромбоцит, коллаген, сероводород, ишемическая болезнь сердца, воспаление.

Keywords: biomarkers, aggregation, platelet, collagen, hydrogen sulfide, coronary heart disease, inflammation.

Раздел краткие сообщения.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

11.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Козлов В.А. Определяющая роль тимуса в иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №1. – С. 39-58.	Kozlov V.A. Determining role of thymus in immune pathogenesis of autoimmune, oncological and infectious diseases. <i>Medical Immunology</i> , 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58	https://doi.org/10.15789/1563-0625-DRO-2591
2.	Bando S., Fukuda D., Soeki T., Nishimoto S., Uematsu E., Matsuura T., Ise T., Tobiume T., Yamaguchi K., Yagi S., Iwase T., Yamada H., Wakatsuki T., Shimabukuro M., Sata M. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis. <i>Atherosclerosis</i> , 2015, Vol. 242, no. 2, pp. 407-414.	-	doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.043
3.	Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U S A</i> , 2015, Vol. 112, no. 2, pp. 482-487.	-	doi: 10.1073/pnas.1423486112

4.	Dai X., Zhang D., Wang C., Wu Z., Liang C. The pivotal role of thymus in atherosclerosis mediated by immune and inflammatory response. Int. J. Med. Sci., 2018, Vol. 15, no. 13, pp. 1555-1563.	-	doi: 10.7150/ijms.27238.
5.	Ferreira R.C., Simons H.Z., Thompson W.S., Rainbow D.B., Yang X., Cutler A.J., Oliveira J., Castro Dopico X., Smyth D.J., Savinykh N., Mashar M., Vyse T.J., Dunger D.B., Baxendale H., Chandra A., Wallace C., Todd J.A., Wicker L.S., Pekalski M.L. Cells with Treg-specific FOXP3 demethylation but low CD25 are prevalent in autoimmunity. J Autoimmun., 2017, Vol. 84, pp. 75-86.	-	doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.009.
6.	Gadekar T., Dudeja P., Basu I., Vashisht S., Mukherji S. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. Med. J. Armed Forces India, 2020, Vol. 76, no. 1, pp. 41-46.	-	doi: 10.1016/j.mjafi.2017.12.001.
7.	Gao Z., Xu X., Li Y., Sun K., Yang M., Zhang Q., Wang S., Lin Y., Lou L., Wu A., Liu W., Nie B. Mechanistic Insight into PPAR γ and Tregs in Atherosclerotic Immune Inflammation. Front Pharmacol., 2021, Vol. 12, 750078.	-	doi: 10.3389/fphar.2021.750078.

8.	Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. <i>Am. J. Cardiol.</i> , 1983, Vol. 51, P. 606.	-	doi:10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
9.	Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. <i>Nat. Rev. Cardiol.</i> , 2022, Vol. 19, pp. 593–606.	-	doi:10.1038/s41569-022-00679-9.
10.	Ni X., Kou W., Gu J., Wei P., Wu X., Peng H., Tao J., Yan W., Yang X., Lebid A., Park B.V., Chen Z., Tian Y., Fu J., Newman S., Wang X., Shen H., Li B., Blazar B.R., Wang X., Barbi J., Pan F., Lu L. TRAF6 directs FOXP3 localization and facilitates regulatory T-cell function through K63-linked ubiquitination. <i>EMBO J.</i> , 2019, Vol. 38, no. 9, e99766.	-	doi: 10.15252/emboj.2018 99766
11.	Sima P., Vannucci L., Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease. <i>Ann. Transl. Med.</i> , 2018, Vol. 6, no. 7, 116.	-	doi: 10.21037/atm.2018. 02.02
12.	Wang Q., Wu H.. T cells in adipose tissue: critical players in immunometabolism. <i>Front. Immunol.</i> , 2018, Vol. 9, 2509.	-	doi: 10.3389/fimmu.201 8.02509.
13.	Yang H., Youm Y.H., Dixit V.D. Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic	-	doi: 10.4049/jimmunol.0 900562.

	involution. J. Immunol., 2009, Vol. 183, no. 5, pp. 3040-3052.		
14.	Yu Y., Bai H., Wu F., Chen J., Li B., Li Y. Tissue adaptation of regulatory T cells in adipose tissue. Eur. J. Immunol., 2022, Vol. 52, no. 12, pp. 1898-1908.	-	doi: 10.1002/eji.202149527.
15.	Zeng Q., Sun X., Xiao L., Xie Z., Bettini M., Deng T. A unique population: adipose-resident regulatory T cells. Front. Immunol., 2018, Vol. 9, 2075.	-	doi: 10.3389/fimmu.2018.02075.