

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ 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 ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Резюме. Исследование биологической значимости сероводорода (H₂S) 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. 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 бляшек.

Целью исследования являлось определить концентрации и выявить взаимосвязь биомаркеров (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 показателем коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне действия сероводорода у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Проведено одномоментное простое сравнительное исследование. В исследование включено 22 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Уровень биомаркеров определяли методом мультиплексного анализа (xMAP-технология). Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбодиметрическим методом. Все образцы исследовали на фоне 30 минутной преинкубации с сероводородом, с добавлением индуктора агрегации коллагена в концентрации 2 мкмоль/л. В качестве донора сероводорода использовали гидросульфид натрия в концентрации 10⁻⁶ М. Результаты сравнительного и корреляционного анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n = 10) – степень агрегации или размер агрегатов снижались на фоне преинкубации с сероводородом и 2-я группа (n = 12) – преинкубация

Адрес для переписки:

Трубачева Оксана Александровна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (909) 544-99-16.
E-mail: otrubacheva@inbox.ru

Address for correspondence:

Oksana A. Trubacheva
Siberian State Medical University
2 Moskovsky tract
Tomsk
634050 Russian Federation
Phone: +7 (909) 544-99-16.
E-mail: otrubacheva@inbox.ru

Образец цитирования:

О.А. Трубачева, А.М. Гусакова, О.Л. Шнайдер,
Ю.Г. Бирулина, С.П. Чумакова, И.В. Петрова
«Взаимосвязь биомаркеров и агрегационной
активности тромбоцитов на фоне сероводорода
у пациентов с ишемической болезнью сердца»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 1. С. 101-108.
doi: 10.46235/1028-7221-16577-RBB

© Трубачева О.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.A. Trubacheva, A.M. Guskova, O.L. Schneider,
Yu.G. Birulina, S.P. Chumakova, I.V. Petrova “Relationship
between biomarkers and platelet aggregation activity in
presence of hydrogen sulfide in patients with coronary
heart disease”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 1, pp. 101-108.
doi: 10.46235/1028-7221-16577-RBB

© Trubacheva O.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16577-RBB

с сероводородом приводила к увеличению степени или размеров агрегатов. Концентрации лиганда фактора некроза опухоли (LIGHT), интерферона $IFN\alpha 2$, интерлейкинов IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, хемокина CCL3/MIP-1 α были значимо повышены во 2-й группе пациентов, у которых коллаген-индуцированная агрегация увеличивалась на фоне преинкубации с сероводородом, по сравнению с пациентами 1-й группы. Проведенный корреляционный анализ выявил, что в 1-й группе пациентов обнаружены 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 агрегации тромбоцитов. Кроме того, выявлены корреляционные связи размера агрегатов с концентрацией IL-6 ($R_s = 0,53$, $p = 0,04$). Во 2-й группе пациентов 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 ($R_s = 0,65$, $p = 0,04$). Таким образом, установлено, что у 2-й группы пациентов с ишемической болезнью сердца с повышением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, на фоне преинкубации с сероводородом, выявляются более высокие концентрации биомаркеров воспаления ($IFN\alpha 2$, 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-й 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.

Ключевые слова: биомаркеры, агрегация, тромбоцит, сероводород, ишемическая болезнь сердца

RELATIONSHIP BETWEEN BIOMARKERS AND PLATELET AGGREGATION ACTIVITY IN PRESENCE 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, Tomsk, Russian Federation

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

Abstract. Biological significance of hydrogen sulfide (H_2S) in regulation of platelet functions and in development of thrombosis is being studied, but there is no consensus on the role of H_2S in these physiological processes. The platelets are very sensitive to various mediators released from blood vessels and blood cells. Multiple pro-inflammatory molecules may exert direct effects on the state of cardiovascular system. Thus, an imbalance in the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines increases the risk of thrombosis, and it can lead to endothelial dysfunction, instability and rupture of atherosclerotic plaques. The aim of our study was to determine concentrations and identify the relationships between certain biomarkers (LIGHT, PIGF, $IFN\alpha 2$, $TNF\alpha\beta$, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α , CXCL16) and collagen-induced platelet aggregation in presence of hydrogen sulfide exposure in patients with coronary heart disease. We performed a simple one-step comparative study which included 22 patients with coronary artery disease (CHD). The level of biomarkers was determined by multiplex analysis (xMAP technology). Platelet aggregation activity was studied by the turbidimetric assay. All samples were examined against the background of a 30-min pre-incubation with hydrogen sulfide, with the addition of an aggregation inducer (collagen, 2 mmol/L). Sodium hydrosulfide at a concentration of 10^{-6} M was used as a hydrogen sulfide donor. The results of comparative and correlation analysis were considered reliable at a statistical significance level of $p < 0.05$. The patients were divided into two groups, i.e., group 1 ($n = 10$) showed a reduced aggregation or a decreased size of aggregates against the background of preincubation with H_2S . In group 2 ($n = 12$), preincubation with H_2S was followed by increased degree or size of platelet aggregates. The concentrations of tumor necrosis factor ligand (LIGHT), interferon $IFN\alpha 2$, interleukins IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, chemokine CCL3/MIP-1 α were significantly increased in group 2 patients, where collagen-induced platelet aggregation increased upon preincubation H_2S , as compared

with patients in group 1. The correlation analysis revealed positive correlations found that in the 1st group of patients between the concentrations of MIP-1a ($R_s = 0.56$, $p = 0.03$; $R_s = 0.69$, $p = 0.01$), IL-5 ($R_s = 0.83$, $p = 0.01$; $R_s = 0.73$, $p = 0.01$), and IL-8 ($R_s = 0.60$, $p = 0.02$; $R_s = 0.95$, $p = 0.01$), respectively, and with both size of aggregates and the index of the platelet aggregation degree. Moreover, distinct correlations between the aggregate size and the concentration of IL-6 ($R_s = 0.53$, $p = 0.04$) were revealed. In the 2nd group of patients, correlations were found with the size of aggregates and PIGF ($R_s = 0.59$, $p = 0.04$), and between CXCL16 values and the size of aggregates ($R_s = 0.58$, $p = 0.04$), like as with the degree of aggregation ($R_s = 0.65$, $p = 0.04$). Thus, we have found that, in 2 groups of patients with coronary heart disease with increased collagen-induced platelet aggregation, preincubated with H₂S, higher concentrations of inflammatory biomarkers (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α) were detected. One may suggest that the more pronounced proinflammatory state in this group of patients may cause platelet resistance to inhibitory effect of hydrogen sulfide. In the 1st group of patients, we revealed multiple correlations of aggregation parameters with values of inflammatory markers (IL-5, IL-6, IL-8, MIP-1 α), which may be a pre-requisite for different corrective therapies for the patients of these groups.

Keywords: biomarkers, aggregation, platelets, hydrogen sulfide, coronary heart disease

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 (H₂S) в регуляции функций тромбоцитов и в развитии тромбоза проводится, 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 H₂S.

Цель – определить концентрации и выявить взаимосвязь биомаркеров (LIGHT, PIGF, IFN α 2, TNF α и β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α , CXCL16) с показателями коллаген-ин-

дуцированной агрегации тромбоцитов на фоне действия H₂S у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

Проведено одномоментное простое сравнительное исследование. В исследование включено 22 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Набор пациентов проводился в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследование включены пациенты в возрасте от 43 до 70 лет. Все обследованные пациенты получали комбинированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями для лечения ИБС. Критерии включения в исследование: стабильная форма ИБС и непрерывный прием антиагрегационной терапии в течение 6 месяцев (кардиомагнил, 75 мг). Критерии исключения из исследования: сочетанная антиагрегантная терапия, острые сосудистые осложнения давностью менее 6 месяцев; тяжелая сопутствующая патология; клинические и лабораторные признаки острого воспаления; отказ от участия в исследовании. Для выделения суспензии тромбоцитов периферическую кровь пациентов, стабилизированную 3,8% цитратом натрия в соотношении 6:1, центрифугировали при скорости 1700 об/мин в течение 7 мин при комнатной температуре. Определение параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов проводили методом Борна Г. в модификации Габбасова З.А. на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Все образцы исследовали на фоне 30-минутной прединкубации с сероводородом, с добавлением индуктора агрегации коллагена в концентрации 2 мкмоль/л. В качестве донора сероводорода использовали гидросульфид натрия (NaHS) в концентрации 10⁻⁶ М. О степени агрегации тромбоцитов (%) судили по

максимальной величине светопропускания, а о размере агрегата – по кривой среднего размера агрегатов (отн. ед.). Образцы плазмы крови хранили при -40°C . Исследование по определению концентрации биомаркеров проходило методом мультиплексного иммуноанализа (FLEXMAP 3D на платформе Luminex Corporation, США) с использованием панели Human Cytokine Growth Factor 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 – $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Результаты сравнительного и корреляционного анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

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-й и 2-й группе, значимо отличались на фоне преинкубации с сероводородом. Так, степень агрегации в 1-й группе составила 8,35 (6,24-9,45) %, во 2-й 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 ангиотензин-превращающего фермента). У обследованных пациентов двух групп были представлены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: курение – 22 (100%) пациента, избыточная масса тела и ожирение – 22 (100%) пациента, артериальная гипертензия – 22 (100%) пациента, дислипидемия – 22 (100%) пациента, сахарный диабет 2-го 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 (табл. 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-й группе пациентов, у которых коллаген-индуцированная агрегация увеличивалась на фоне преинкубации с сероводородом, по сравнению с пациентами 1-й группы (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил, что в 1-й группе пациентов обнаружилось 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-й группе пациентов с ИБС. Во 2-й 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 ($R_s = 0,65$, $p = 0,04$).

Настоящая работа носила характер открытого одноцентрового одномоментного наблюдения. В проведенном исследовании установлено, что у пациентов с ИБС 2-й группы значимо повышались факторы (табл. 1), способствующие нестабильности бляшек – LIGHT [2], и маркеры воспаления (IFN $\alpha 2$, IL-8, IL-15, MIP-1 α , IL-17F) [3], которые могут способствовать росту атеросклеротических бляшек и ишемическому повреждению, что доказывает наличие высокого

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ 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-я группа с ИБС Group 1 with coronary heart disease	2-я группа с ИБС Group 2 with coronary heart disease	Референсные значения Reference values
CXCL16, пг/мл CXCL16, pg/mL	535,57 (535,08-537,60)	511,06 (438,27-627,66)	547,3 (430,0-766,0)
PIGF, пг/мл PIGF, pg/mL	12,02 (9,61-12,20)	9,3 (4,42-15,07)	8,72 (0,00-39,98)
LIGHT, пг/мл LIGHT, pg/mL	150,05 (137,12-163,20)	168,48 (150,05-179,05), p = 0,04	337,66 (0,0-1627,0)
IFNα2, пг/мл IFN α 2, pg/mL	9,61 (9,35-10,39)	27,53 (10,39-35,51), p = 0,01	52,5 (0,00-75,50)
IL-3, пг/мл IL-3, pg/mL	0,07 (0,03-0,14)	0,42 (0,03-0,68), p = 0,01	46,2 (0,00-53,30)
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	3,53 (1,72-6,45)	3,16 (2,52-5,88)	20,40 (0-55)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	3,56 (2,99-4,16)	4,34 (3,56-6,34)	30,20 (0-124)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	2,21 (1,59-2,92)	2,98 (1,96-3,95), p = 0,02	24 (1,51-116,00)
IL-15, пг/мл IL-15, pg/mL	12,43 (8,04-16,58)	17,54 (16,58-17,75), p = 0,01	3,60 (0,00-8,86)
MIP-1α, пг/мл MIP-1 α , pg/mL	11,48 (10,46-14,23)	17,60 (14,23-20,62), p = 0,03	78,50 (0-724)
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	48,18 (36,08-66,47)	46,26 (35,76-56,04)	21,10 (5,7-39,8)
TNFβ, пг/мл TNF β , pg/mL	2,88 (2,55-10,72)	5,10 (1,83-10,72)	3,40 (0,00-3,38)
IL-17F, пг/мл IL-17F, pg/mL	7,98 (7,11-13,78)	19,22 (7,11-29,15) p = 0,02	–

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.

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 могут повышаться из-за диффузного фиброза миокарда, сосудов и компенсаторного эндотелий-за-

висимого увеличения периферического сосудистого сопротивления, что может приводить к активации тромбоцитов [14]. Также в нашем исследовании у пациентов 2-й группы повышены концентрации факторов (табл. 1) преимущественно, клеточного иммунного ответа, активации фагоцитов и НК-клеток (TNF α , IL-8, IL-15, IL-17F, MIP- α) [3, 10, 14]. Избыток медиаторов воспаления в крови у пациентов 2-й группы про-

водит 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 и соавт. [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-й 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-й группе пациентов. В нашем исследовании установлена связь CXCL16 с показателями агрегации во 2-й 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-й группе пациентов. В настоящее время показатель LIGHT используется как маркер, 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 доказательство и в нашем исследовании. В то же время в исследовании установлены корреляционные связи PIGF с параметрами агрегации тромбоцитов во 2-й группе пациентов. Экспрессия PIGF 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 IL-6 и IL-8, которые являются одним из основных медиаторов воспалительной реакции [13]. В нашем исследовании установлено повышение MIP-1 α (CCL3) и IL-8 (CXCL8) во 2-й 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-й группе пациентов, что еще раз доказывает повышение активности тромбоцитов. Содержание хемокина IL-8 повышалось во 2-й 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-й 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 IL-8.

В проведенном исследовании впервые выявлены множественные корреляции между показателями агрегации тромбоцитов на фоне преинкубации с сероводородом с концентрациями биомаркеров воспаления (IFN α 2, IL-3, IL-8, IL-15, IL-17F, MIP-1 α), что свидетельствует о хроническом воспалении у пациентов с ИБС. Терапия во 2-й группе пациентов с ИБС требует назначения комплекса мер по снижению интенсивности системной воспалительной реакции, например, использование антицитокиновых препаратов.

Заключение

Выявлено, что у 2-й группы пациентов с ишемической болезнью сердца с повышением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, на фоне преинкубации с сероводородом, выявляются более высокие концентрации биомаркеров 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-й же группе пациентов выявлены многочисленные 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.

Список литературы / References

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. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58. (In Russ.)] doi: 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. *Atherosclerosis*, 2015, Vol. 242, no. 2, pp. 407-414.
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. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 2, pp. 482-487.
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.
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.
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.
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. *Am. J. Cardiol.*, 1983, Vol. 51, no. 3, 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
9. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2022, Vol. 19, pp. 593-606.
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. *EMBO J.*, 2019, Vol. 38, no. 9, e99766. doi: 10.15252/embj.201899766.
11. Sima P., Vannucci L., Vetricka V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann. Transl. Med.*, 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. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2509. doi: 10.3389/fimmu.2018.02509.
13. Yang H., Youm Y.H., Dixit V.D. Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic 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.
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.

Авторы:

Трубачева О.А. — к.м.н., доцент кафедры физической культуры и здоровья ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия
Гусакова А.М. — к.фарм.н., старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Authors:

Trubacheva O.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Physical Culture and Health, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
Gusakova A.M., PhD (Pharmacy), Senior Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Шнайдер О.Л. — младший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Бирулина Ю.Г. — к.б.н., доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Чумакова С.П. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Петрова И.В. — д.б.н., профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Schneider O.L., Junior Research Associate, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Birulina Yu.G., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Chumakova S.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Petrova I.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 05.03.2023
Принята к печати 13.03.2023

Received 05.03.2023
Accepted 13.03.2023