

## Сывороточные маркеры апоптоза и классические факторы риска у больных инфарктом миокарда и здоровых жителей Архангельской области: тенденции, причины, последствия

Яковлева А. С.<sup>1</sup>, Миролюбова О. А.<sup>1</sup>, Супрядкина Т. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Архангельск, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»

**Цель.** Оптимизация стратификации риска на основе определения активности Fas-опосредованного апоптоза в раннем и позднем постинфарктных периодах у молодых пациентов.

**Материал и методы.** Обследованы 28 молодых (42,5±5,6 лет) и 56 пожилых (63,0±7,8 лет) больных инфарктом миокарда (ИМ) и 66 здоровых добровольцев. Оценивались: традиционный профиль риска ишемической болезни сердца (ИБС), липидограммы, данные электрокардиографии, эхокардиоскопии, коронароангиографии; уровни биомаркеров апоптоза sFas, sFasL, а также Cys C, BNP-32 определялись методом иммуноферментного анализа через 2 нед. и 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ.

**Результаты.** Выявлена зависимость концентрации sFasL от пола: 65,09±36,95 у женщин vs 77,27±27,48 пг/мл у мужчин (p=0,008). Уровни sFasL оказались более высокими — 80,18±40,54 пг/мл у молодых больных ИМ по сравнению со здоровыми лицами — 58,38±25,79 пг/мл (p=0,012). Уровни sFas не имели значимых отличий. Курение обуславливало большую концентрацию sFas. Были определены связи уровней sFasL с липидограммой, уровнем

фибриногена, индексом массы тела. Больные с артериальной гипертонией имели более высокую концентрацию sFasL: 81,80±37,98 vs 55,30±11,96 пг/мл (p=0,029). Выявлена зависимость отношения sFas/sFasL от количества компонентов метаболического синдрома (МС). Для прогнозирования нового коронарного события в течение 6–8 мес. у молодых больных может быть использован уровень sFasL через 2 нед. после ИМ (чувствительность 75%, специфичность 90%).

**Заключение.** Концентрация sFasL у молодых больных ИМ была выше таковой у здоровых лиц. Уровень sFasL имел обратную взаимосвязь с количеством компонентов МС, а также прогностическую ценность для рецидива стенокардии у молодых больных ИМ через 6–8 мес.

**Ключевые слова:** апоптоз, инфаркт миокарда, факторы риска.

Поступила 05/09–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 18–23

### Serum markers of apoptosis and conventional risk factors in patients with myocardial infarction and healthy residents of Arkhangelsk Region: trends, causes, and consequences

Yakovleva A. S.<sup>1</sup>, Miroyubova O. A.<sup>1</sup>, Supryadkina T. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University. Arkhangelsk, Russia; <sup>2</sup>E.E. Volosevich First City Clinical Hospital

**Aim.** To improve the risk stratification in young patients with myocardial infarction (MI), using the data on the Fas-mediated apoptosis activity in early and late post-infarction periods.

**Material and methods.** The study included 28 young MI patients (mean age 42,5±5,6 years), 56 elderly MI patients (mean age 63,0±7,8 years), and 66 healthy volunteers. The following parameters were assessed 2 weeks and 7 months (5,7–10,9 months) after MI: conventional risk factors of coronary heart disease (CHD), lipid profile, electrocardiography, echocardiography, and coronary angiography parameters, the levels of apoptosis biomarkers (sFas, sFasL), Cys C, and BNP-32 (immunoenzymatic method).

**Results.** The mean concentration of sFasL varied by gender, reaching 65,09±36,95 pg/ml in women vs. 77,27±27,48 pg/ml in men (p=0,008). The levels of sFasL were higher in young MI patients (80,18±40,54 pg/ml), compared to healthy volunteers (58,38±25,79 pg/ml; p=0,012), while there was no marked variation in the levels of sFas. Smoking was associated with higher sFas levels. The concentration of sFasL was

associated with the levels of blood lipids, fibrinogen, and body mass index. Patients with arterial hypertension had a higher concentration of sFasL (81,80±37,98 pg/ml) than their non-hypertensive peers (55,30±11,96 pg/ml; p=0,029). The sFas/sFasL ratio was linked to the number of metabolic syndrome (MS) components. Among young MI patients, the levels of sFasL, measured 2 weeks after MI, could be used for the prediction of a new coronary event in the next 6–8 months (sensitivity 75% and specificity 90%).

**Conclusion.** The concentration of sFasL was higher in young MI patients than in healthy individuals. The levels of sFasL were inversely associated with the number of MS components and also demonstrated predictive value for the assessment of the 6–8-month risk of recurrent angina in young MI patients.

**Key words:** apoptosis, myocardial infarction, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 18–23

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (8182) 632988

e-mail: fox\_anyut@mail.ru

[Яковлева А. С.<sup>1\*</sup> — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, <sup>2</sup>врач-терапевт отделения кардиохирургии, Миролюбова О. А.<sup>2</sup> — д. м. н., проф., заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, Супрядкина Т. В.<sup>2</sup> — к. м. н., заведующая отделением неотложной кардиологии].

Апоптоз, «клеточный суицид», — высокоспецифичный и строго регулируемый процесс гибели клеток. В популяции кардиомиоцитов (КМЦ) взрослого человека запрограммированная клеточная гибель не играет физиологической роли, однако имеет значение при эмбриональном формировании клапанного аппарата и путей оттока крови [1]. В некоторых тканях апоптоз приостанавливает клеточную трансформацию, поэтому мутации в генах, кодирующих процессы апоптоза, могут носить проонкогенный характер [2].

Детально изучена Fas-опосредованная запрограммированная клеточная гибель, дисрегуляция которой наблюдается при ряде аутоиммунных и онкологических заболеваний [3], а также при старении организма [4]. Первые данные о Fas-системе, принадлежащей семейству фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), появились в литературе в начале 1990-х гг. [5]. Процесс «клеточного суицида» начинается после взаимодействия специфических Fas-рецептора и Fas-лиганда. Типичной является локализация Fas-рецептора на клетках тимуса, яичников, легких, печени. Обнаружен он и на КМЦ [3]. Образование комплекса «рецептор-лиганд» сопровождается отсоединением растворимых Fas-рецептора (sFas) и Fas-лиганда (sFasL). Физиологическая роль указанных биомаркеров различна: sFasL выступает в качестве активатора апоптоза, в то время как sFas обладает антиапоптотической активностью [4].

В сыворотке здорового человека определяются небольшие уровни медиаторов апоптоза: средние уровни в возрасте 21–87 лет равны  $4107 \pm 1352$  пг/мл (или  $4,10 \pm 1,35$  нг/мл) для sFas и  $92,80 \pm 21,50$  пг/мл для sFasL; с возрастом наблюдается снижение концентраций sFasL и повышение sFas. Данная тенденция отражает физиологическое ослабление иммунной защиты при старении [2].

Сегодня проблема Fas-опосредованного апоптоза активно изучается в рамках многих медико-биологических исследований. Интерес к роли апоптоза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлен ее распространенностью и социальной нагрузкой. Важно отметить, что медиаторы Fas-системы задействованы в развитии как ишемической болезни сердца (ИБС), так и ее логического исхода — хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6–8].

Начало изучению роли запрограммированной гибели клеток в этиопатогенезе атеросклероза было положено в конце XX столетия [9,10], и практически сразу было доказано значение апоптоза для развития острого коронарного синдрома (ОКС), пусковым моментом которого является истончение покрышки атеросклеротической бляшки (АБ) [10]. В 2002г было показано, что сывороточные уровни sFasL повышены у больных нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ), а также после

применения реперфузионных методов. Полученные данные позволили заключить, что sFasL инициирует гибель клеток покрышки АБ и выделяется КМЦ в ответ на ишемическое повреждение [7]. Однако одно из исследований, выполненное в 2008г [6], продемонстрировало повышенное содержание sFas у пациентов с НС по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о недостаточной изученности процессов Fas-опосредованного апоптоза при ИБС.

В эру малоинвазивных коронарных вмешательств особое развитие получили исследования влияния методов реперфузии на процессы запрограммированной гибели клеток. Показано снижение активности медиаторов апоптоза при использовании ишемического посткондиционирования миокарда и его повышение после применения йод-содержащих контрастных веществ [4].

Роль медиаторов апоптоза в развитии ХСН начали изучать практически сразу после идентификации Fas-системы: доказано, что концентрации sFas увеличиваются пропорционально тяжести ХСН [14].

Исследования подтверждают наличие ассоциаций процессов апоптоза с компонентами метаболического синдрома (МС). В частности, концентрация sFasL снижена у пациентов с дислипидемией (ДЛП) [2, 11] и инсулинорезистентностью (ИР) [5]. Доказано, что атерогенная ДЛП вызывает развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и активирует запрограммированный апоптоз [2]. Поэтому так высок риск дестабилизации АБ и развития ОКС у больных с МС [5].

Таким образом, исследование активности Fas-системы, биомаркеры которой ассоциированы с факторами риска (ФР) развития ИБС, а также подвержены влиянию современных методов лечения [11], может иметь дополнительное стратификационное значение, и заслуживает пристального внимания у молодых пациентов с высоким кардиометаболическим риском.

Учитывая обоснованную выше актуальность проблемы, была поставлена цель — оптимизировать стратификацию риска на основе определения сероиммунологической активности Fas-опосредованного апоптоза в раннем и позднем постинфарктных периодах у молодых пациентов.

## Материалы и методы

Объектом исследования стали 84 больных нефатальным ИМ, получавших лечение в МУЗ «Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска и ФГУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 58» ФМБА РФ г. Северодвинска в 2009–2011 гг. Контрольная группа (ГК) представлена 66 здоровыми добровольцами без анамнестических данных за ИБС и МС.

Больные ИМ (группа 1) — основная (ОГ) представлены двумя подгруппами, набранными методом «случай-контроль»: группа (гр.) 1а — 28 молодых пациентов ( $42,5 \pm 5,6$  лет);

Гендерные и ЭКГ характеристики молодых (n=28) и пожилых (n=56) больных ОГ

Характеристика	Молодые, абс. (%)	Пожилые, абс. (%)	$\chi^2$ ; p
Мужчины/ женщины	26/ 2 (92,9/ 7,1%)	44/ 12 (78,6/ 21,4%)	2,743; 0,127
ОКС с подъемом ST	24 (85,7%)	46 (82,1%)	0,971; 0,765
Патологический Q	25 (89,3%)	46 (82,1%)	0,728; 0,529
ИМ передней стенки	23 (82,1%)	45 (80,4%)	p=0,881
ИМ задней стенки	5 (17,9%)	11 (19,6%)	

гр. 1б — 56 пожилых пациентов (63,0±7,8 лет). Достоверное различие по возрасту составило 20,5 лет — 95% доверительный интервал (ДИ) — 23,8–17,2 лет (p<0,001). В ГК (гр. 2) были дополнительно выделены две возрастные категории: гр. 2а — 26 человек (чел.) со средним возрастом 41,8±9,7 лет; гр. 2б — 40 чел. со средним возрастом 25,9±6,6 лет. Согласно цели исследования гр. 1а и 2а были сопоставимы по возрасту (поправка Шеффе, p=0,990) и в дальнейшем подвергнуты парному анализу для выявления иммунологических особенностей. Для оценки возрастных иммунологических тенденций внутри гр. здоровых лиц, проживающих в условиях Европейского Севера России (n=66), было проведено шкалирование с длиной шага 10 лет, 2 чел. были исключены в связи с несоответствием возрастному критерию. К strate 20–29 лет были отнесены 36 чел. (средний возраст 24,2±3,3 лет), 30–39 лет — 11 чел. (35,7±2,7 лет), 40–49 лет — 8 чел. (44,2±2,6 лет) и 50–59 лет — 9 чел. (52,8±3,3), ANOVA: F = 299,1 (p<0,001 между гр.).

Больные ИМ 50–59 лет (n=21, 56,1±3,2 лет) были использованы для сравнения с гр. здоровых лиц того же возрастного диапазона (n=9, 52,8±3,4 лет).

#### Исследование больных ОГ включало:

- оценку традиционного профиля риска ИБС;
- рутинное лабораторное исследование при поступлении в клинику и в период госпитализации: гемограмма с расчетом относительного числа лимфоцитов, тощачковые уровни глюкозы капиллярной крови, липидные фракции: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), сывороточный уровень фибриногена;
- инструментальное исследование: электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиоскопия (ЭхоКС) на аппарате GE Vivid i (Израиль, 2007) кардиологическим датчиком с частотой 1,7–3,4 МГц с использованием импульсного и непрерывноволнового доплеровского режимов, коронароангиография (КАГ) по методу Judkins (1967) на ангиоскопическом комплексе Allura Xper FD20 фирмы Philips;
- измерение сывороточных уровней биомаркеров на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов: sFas, sFasL (sFasL, пг/мл, и sApo-1/Fas, нг/мл, ELISA, Bender System, GmbH, Австрия) во временных точках 2 нед. и 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ в подгруппе 1а;
- оценку функционального класса (ФК) стенокардии при выписке и через 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ,

а также наличия нового коронарного события (НС/ИМ) и потребности в реваскуляризации миокарда за период длительного наблюдения в подгруппе 1а.

Исследование больных ГК при однократном визите включало:

- оценку традиционного профиля риска ИБС;
- измерение сывороточных уровней sFas, sFasL.

Подгруппы 1а и 1б не отличались по гендерному соотношению и ЭКГ характеристике ИМ (таблица 1).

Полученные данные представлены как M±SD в случае нормального распределения и как Me (Q25–75) при иных распределениях. Достоверность различий определяли по парному и непарному t-критерию Стьюдента и критериям непараметрической статистики:  $\chi^2$ , Вилкоксона, Манна-Уитни. При множественном сравнении были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (с процедурой Post Hoc парных сравнений), непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Статистическая достоверность присваивалась при значении p<0,05. Использовались корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена ( $\rho_s$ ), линейный регрессионный анализ, логистическая регрессия и метод ROC-кривых с определением точки разделения, чувствительности и специфичности предложенных прогностических тестов. Для статистической обработки результатов исследования использовалась компьютерная программа SPSS for Windows (версия 19).

## Результаты

Профили риска в подгруппах 1а и 1б значительно отличались по частоте курения: 22 (78,5%) vs 24 (42,9%) случаев (p=0,003), отягощенной наследственности: 17 (60,7%) vs 10 (17,9%) случаев (p<0,001), хронического психосоциального стресса: 13 (46,4%) vs 7 (12,5%) случаев, соответственно (p=0,003). Подгруппа 1а не отличалась по распространенности гиподинамии: 16 (57,1%) vs 24 (42,9%) больных в подгруппе 1б ( $\chi^2=0,017$ , p=0,895). Также в молодом и пожилом возрастах одинаково часто встречались компоненты МС. Лабораторные признаки атерогенной ДЛП имели место у 23 (82,1%) пациентов в 1а и 43 (76,8%) пациентов в 1б ( $\chi^2=0,368$ , p=0,763). Ожирение/избыточная масса тела (Ож/МТ) были выявлены в 20 (71,4%) и 38 (67,9%) случаях ( $\chi^2=0,917$ , p=0,467), нарушение углеводного обмена — в 9 (32,1%), из них 2 случая сахарного диабета 2 типа (СД-2) и 18 (32,1%) случаях, из них 12 случаев СД-2, соответственно ( $\chi^2=0,003$ , p=0,954). В подгруппе 2а встречались: курение — в 9 (34,6%) и хронический психосоциальный стресс — в 7 (26,9%) случаях.

Таблица 2

Сывороточные уровни биомаркеров апоптоза у пациентов ИБС (n=84) во временной точке 2 нед. после ИМ и у здоровых лиц (n=66)

Подгруппы исследуемых	sFasL (пг/мл) M±SD	sFas (нг/мл) M±SD	sFas <sub>пг/мл</sub> /sFasL <sub>пг/мл</sub> M±SD
1a	80,18±40,54	22,90±1,08	349,8±227,3
1б	67,79±26,12 <sup>^</sup>	21,30±7,55	413,8±208,9
2a	58,38±25,79 <sup>*^</sup>	17,90±9,31	368,5±181,6
2б	81,07±32,62 <sup>*</sup>	-	-
p между гр.	0,012	0,204	0,231

Примечание: U-тест Манна-Уитни: \* – различие между 2a и 2б, z = -3,658, p < 0,001; ^ – различие между 1б и 2a, z = -2,145, p = 0,032.

Таблица 3

Сывороточные уровни биомаркеров апоптоза у мужчин и женщин (больные, здоровые)

Пол	sFasL (пг/мл)	sFas (нг/мл)
Мужской	73,63±31,38	22,12±9,06
Женский	67,67±33,18	17,49±9,53
z; p	-1,635; 0,102	-2,016; 0,044

Более высокий индекс массы тела (ИМТ) определялся в подгруппе 1a: 29,65±5,66 кг/м<sup>2</sup> vs 25,85±3,17 кг/м<sup>2</sup> в подгруппе 1б, vs 22,10±2,10 кг/м<sup>2</sup> в 2a (ANOVA: F=26,570, p<0,001).

Самым частым проявлением нарушения углеводного обмена оказалась нарушенная гликемия натощак: 7 (25,0%) случаев в подгруппе 1a и 6 (10,7%) случаев в 1б. У 7 (26,9%) чел. в подгруппе 2a при однократном заборе крови уровень гликемии был >5,5 ммоль/л и варьировал до 6,4 ммоль/л.

Анализ липидного спектра венозной крови продемонстрировал повышенные уровни ТГ: 2,14±0,96 ммоль/л у молодых больных и 2,07±1,21 ммоль/л у пожилых (p=0,423) и ХС ЛНП: 3,52±1,09 ммоль/л и 3,40±0,94 ммоль/л (p=0,649), соответственно, в исследуемых подгруппах пациентов, а также значимо более низкие концентрации ХС ЛВП (0,86±0,26 ммоль/л vs 0,98±0,28 ммоль/л (p=0,049) в подгруппе 1a по сравнению с 1б.

Парный корреляционный анализ выявил отрицательную связь уровня ХС ЛВП с относительным числом лимфоцитов в крови (ρ = -0,381, p = 0,034).

Средние сывороточные уровни биомаркеров апоптоза во временной точке 2 нед. после ИМ и у здоровых лиц представлены в таблице 2.

При изучении всех участников исследования (n=150) выявлены гендерные различия концентраций sFas (таблица 3).

Проводился дополнительный сравнительный анализ концентраций sFasL между подгруппами 1a, 1б и 2a, а также созданными возрастными стратами:

Возрастные страты ГК отличались по уровням sFasL (рисунок 1). Методом линейной регрессии выявлена зависимость концентрации sFasL от возраста у здоровых лиц: F (1, 63) = 6,928, p = 0,01, R<sup>2</sup> = 0,101, скорректированный R<sup>2</sup> = 0,087, константа B (SE) 100,843 (11,596); для возраста β = -0,315, B (SE) -0,899 (0,338), p < 0,001.

При исключении влияния возраста здоровых лиц в ГК (n=66) выявлено гендерное различие концентрации sFasL: 67,67±33,18 пг/мл у женщин vs 73,63±31,38 пг/мл у мужчин (U-тест Манна-Уитни, z = -2,659, p = 0,008).

Сравнение концентраций sFasL у молодых больных подгруппы 1a с таковыми у пожилых пациентов (подгруппа 1б) и здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с молодыми больными (подгруппа 2a), показало его более высокие уровни, однако различие было статистически не значимым (таблица 2).

При парном сравнении сывороточные уровни sFasL у больных в подгруппе 1б оказались значимо более высокими, чем в гр. 2a: 67,79±26,12 vs 58,38±25,79 пг/мл (z = -2,145, p = 0,032). Также выявлены различия между концентрациями sFasL в ГК лиц 2a и 2б (z = -3,658, p < 0,001). Уровни sFasL у больных ОГ не имели значимых отличий (таблица 2). Уровень sFasL в подгруппе больных ИМ 50–59 лет по сравнению с гр. здоровых сверстников был значимо выше: 66,97±31,80 vs 52,81±13,53 пг/мл (z = -2,152, p = 0,032).

Курение обуславливало большую концентрацию sFas: 23,44±9,68 vs 18,38±9,03 нг/мл у некурящих (p = 0,045).

Для изучения взаимовлияний традиционных факторов кардиометаболического риска были выделены больные ИМ высокого риска (n=48, средний возраст 58,3±11,0 лет). При этом явным лидером среди ФР выступала атерогенная ДЛП в 88,6% случаев. Были определены: четкая положительная взаимосвязь уровней sFasL и ХС ЛВП (ρ<sub>S</sub> = 0,325, p = 0,029) (рисунок 2) и отрицательные корреляционные связи с уровнем фибриногена крови (ρ<sub>S</sub> = -0,325, p = 0,033), ИМТ (ρ<sub>S</sub> = -0,321, p = 0,029), отношением ТГ/ХС ЛВП (ρ<sub>S</sub> = -0,298, p = 0,050) (рисунок 3).

Уровень sFasL был ассоциирован с артериальной гипертензией (АГ) (r<sub>S</sub> = 0,322, p = 0,027). Больные,

страдающие АГ, имели значимо более высокую концентрацию sFasL:  $81,80 \pm 37,98$  vs  $55,30 \pm 11,96$  пг/мл ( $z = -2,187$ ,  $p = 0,029$ ). Выяснилось, что предикторами сывороточных уровней sFasL были число пораженных коронарных артерий (КА) и вид реперфузии — первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), тромболитическое (ТЛТ), ТЛТ+ЧКВ:  $F(2,65) = 496$ ,  $p = 0,001$ , константа  $p = 0,020$ , для числа пораженных КА  $\beta = 0,279$ ,  $p = 0,016$ , для вида реперфузии  $\beta = 0,420$ ,  $p < 0,001$ .  $R^2 = 0,207$ , скорректированный  $R^2 = 0,183$ .

У больных выявлено различие отношения концентраций sFas/sFasL, у пациентов с различным количеством компонентов МС. Среднее значение отношения sFas/sFasL при наличии 5 компонентов оказалось ниже, чем при наличии 3 компонентов:  $204,74 \pm 43,81$  vs  $464,44 \pm 196,38$  ( $z = -2,263$ ,  $p = 0,024$ ).

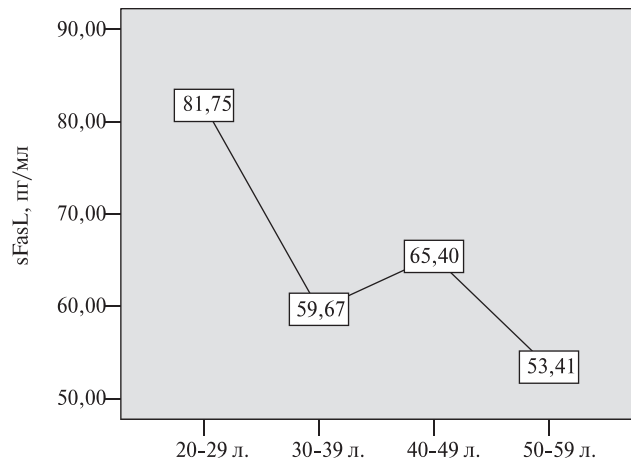
В подгруппе 1а через 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ концентрации sFas уменьшились (от  $22,87 \pm 10,82$  до  $13,02 \pm 6,27$  нг/мл ( $z = -2,824$ ,  $p = 0,005$ ), а отношение sFas<sub>пг/мл</sub>/sFasL<sub>пг/мл</sub> уменьшилось почти вдвое — от  $368,54 \pm 181,55$  до  $159,58 \pm 112,76$  ( $z = -2,903$ ,  $p = 0,004$ ), при этом уровни sFasL не изменились:  $80,18 \pm 40,54$  vs  $88,10 \pm 14,14$  пг/мл ( $z = -1,726$ ,  $p = 0,084$ ). Однако уровни биомаркеров апоптоза у молодых пациентов подгруппы 1а во временной точке 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ продолжали отличаться от таковых у здоровых лиц того же возраста (подгруппа 2а): для sFasL  $88,10 \pm 14,14$  vs  $58,39 \pm 25,79$  пг/мл ( $z = -3,585$ ,  $p < 0,001$ ), для sFas  $13,02 \pm 6,27$  vs  $17,89 \pm 9,32$  нг/мл ( $z = -2,073$ ,  $p = 0,038$ ), для sFas/sFasL  $159,58 \pm 112,76$  vs  $349,75 \pm 227,34$  ( $z = -2,952$ ,  $p = 0,002$ ).

Методом построения ROC-кривых установлено, что для прогнозирования нового коронарного события в течение 6–8 мес. в подгруппе 1а может быть использован уровень sFasL во временной точке 2 нед. после ИМ. Площадь под кривой 0,900, SE=0,095 ( $p = 0,024$ ). Точка разделения: уровень sFasL=84,0 пг/мл. Чувствительность 75%, специфичность 90%.

## Обсуждение

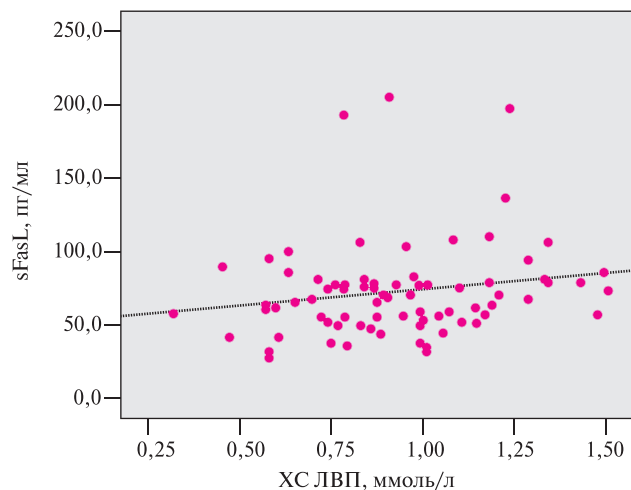
Авторами были изучены сывороточные уровни медиаторов программированной клеточной гибели sFas и sFasL у здоровых добровольцев, проживающих на Европейском Севере России. Наблюдалась тенденция к снижению концентрации sFasL с возрастом, что является физиологическим феноменом.

По литературным данным средняя концентрация sFasL у лиц ГК в возрасте 22–80 лет равняется ~90,0 пг/мл [8]; в настоящем исследовании самый высокий уровень sFasL наблюдался в возрасте 20–29 лет (~82,0 пг/мл). Однако уровень sFas в ГК был значительно выше (~18,0 нг/мл), чем по данным литературы (~1,85 нг/мл). Следовательно, на небольшой гр. здоровых добровольцев ( $n = 66$ ) были выявлены признаки дисрегуляции процессов апоптоза со снижением уровня его активатора sFasL и повышением



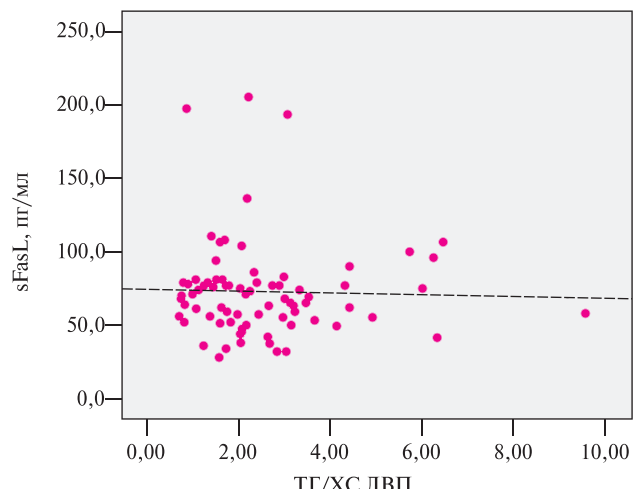
Примечание: между гр.  $p = 0,027$ ; парные различия при проведении U-теста Манна-Уитни: между гр. 20–29 лет и 30–39 лет  $z = -2,489$ ,  $p = 0,012$ , между гр. 20–29 лет и 50–59 лет  $z = -3,464$ ,  $p < 0,001$ .

Рис. 1 Сывороточные уровни sFasL в различных возрастных гр. у обследованных здоровых лиц, проживающих на Европейском Севере России.



Примечание:  $\rho_s = 0,325$ ,  $p = 0,029$ .

Рис. 2 Взаимосвязи сывороточных уровней sFasL и ХС ЛВП у больных ИМ высокого риска ( $n = 48$ ).



Примечание:  $\rho_s = -0,298$ ,  $p = 0,050$ .

Рис. 3 Взаимосвязи сывороточного уровня sFasL и отношения ТГ/ХС ЛВП у больных ИМ высокого риска ( $n = 48$ ).

концентрации антиапоптотического фактора sFas, что требует дальнейшего их изучения на репрезентативной выборке здоровых жителей северного региона России. У женщин уровни маркеров апоптоза были ниже, чем у мужчин.

Сывороточные уровни sFas не имели отличий при сравнении между ОГ и ГК. В то же время выявлены отличия концентраций sFasL, при этом максимальной была концентрация у молодых больных ИМ. Уровни sFasL у молодых и пожилых больных ИМ не имели значимых отличий, т.е. не наблюдалось ожидаемого снижения концентрации медиатора апоптоза с возрастом. С другой стороны, концентрации данного активатора апоптоза у пожилых больных превышали уровни у молодых здоровых лиц.

Согласно литературным данным сывороточные уровни sFasL повышаются у больных ИМ и ИС [7], а также есть сведения о вовлеченности Fas-системы в дестабилизацию АБ [10]. Именно этим фактом объясняют повышенные сывороточные уровни sFasL у молодых больных ИМ и отсутствие физиологического роста снижения. Факт пониженного содержания sFasL у здоровых добровольцев г. Архангельска по сравнению с данными литературы [2] и повышение содержания sFas у всех исследуемых, вероятно, свидетельствует о дисбалансе в показателях иммунной системы, что требует дополнительного исследования и анализа.

Обнаружена обратная ассоциативная связь уровня sFasL с показателями липидного спектра и концентрацией фибриногена. Полученные данные отражают факты, описанные в литературных источниках, снижение sFasL при гиперлипидемии и атеросклерозе артерий шеи [12], а также

повышение sFas при ИР [14]. В связи с этим можно предположить, что повышенные уровни sFas у обследованных жителей Европейского Севера могут быть обусловлены ИР, которая широко распространена в данной климатической зоне. К тому же у 26 здоровых добровольцев без проявлений ИБС и МС при однократном заборе капиллярной крови натощак была выявлена гипергликемия.

При сравнении уровней медиаторов апоптоза у молодых больных в позднем постинфарктном периоде и здоровых добровольцев в первом случае выявлены более низкие концентрации sFas и более низкое отношение sFas/ sFasL в то время как уровень sFasL оставался более высоким.

Отмеченное в периоде длительного наблюдения незначимое повышение концентрации sFasL и снижение уровня sFas отражает продолжающийся апоптоз. При этом sFasL оказался самым значимым гуморальным фактором у молодых больных в раннем постинфарктном периоде в плане прогнозирования нового коронарного события в ближайшие 6–8 мес.

## Заключение

Таким образом, проанализированы особенности совокупного профиля риска молодых больных ИМ, проживающих на Европейском Севере России, обозначены особенности Fas-системы у больных ИМ и здоровых лиц и ее взаимосвязи с самым значимым ФР развития ИБС — инсулинорезистентным МС. Оценены возможности дополнительной стратификации риска развития нового коронарного события в ближайшие 6–8 мес. у молодых больных, перенесших ИМ, при использовании сывороточного уровня активатора апоптоза sFasL.

## Литература

1. Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1010: 698–709.
2. Martinet W, Kockx MM. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization. *Acad Geneesk Belg* 2004; 66 (1): 61–79.
3. Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T, et al. The Fas/Fas Ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol* 2011; 161: 4695–701.
4. Gupta S. Molecular mechanisms of apoptosis in the cells of the immune system in human aging. *Immunol Rev* 2005; 205: 114–29.
5. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M, et al. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas-ligand in patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 1999; 83: 1500–3.
6. Boos CJ, Balakrishnan B, Blann AD, et al. Endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (11): 1841–50.
7. Suda T, Takahashi T, Golstein P, et al. Molecular cloning and expression of the Fas-ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75 (6): 1169–78.
8. Zhao W S, Xu L, Wang LF, et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis* 2009; 14 (10): 1204–11.
9. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T-cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol* 1996; 149: 367–80.
10. Mllauer L, Gruber P, Sebinger D, et al. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res* 2001; 488 (3): 211–31.
11. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Effect of radiographic contrast media on markers of complement activation and apoptosis in patients with chronic coronary artery disease undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol* 2009; 21 (9): 473–7.
12. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Sol JM, et al. Decreased circulating Fas-ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. *JACC* 2011; 43: 1188–94.
13. Shimizu M, Fukuo K, Nagata S, et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas-ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *JACC* 2002; 39: 585–90.
14. Feinberg MS, Schwartz R, Behar S. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. *Adv Cardiol* 2008; 45: 114–26.