

**ДИНАМИКА ПРОФИЛЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В
РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ**

Шлык И. Ф.¹

Евсегнеева И. В.²

Беседина Д. Ю.¹

Макарчук И. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)

**DYNAMICS OF THE INNATE IMMUNE RESPONSE PROFILE IN
PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AT DIFFERENT TIMES
AFTER CORONARY ARTERY STENTING**

Shlyk I. F.^a

Evsegneeva I. V.^b

Besedina D. Yu.^a

Makarchuk I. V.^a

^a Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian
Federation

^b I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of the Russian Federation

Резюме.

Введение. Атеросклероз сопровождается повреждением сосудистого эндотелия артерий, где развивается воспалительный ответ и формируется атеросклеротическая бляшка. И важным компонентом, здесь выступает врожденный иммунитет, являющийся ключевым и самым ранним неспецифическим механизмом.

Цель исследования: комплексная оценка клеточного звена врожденного иммунитета, и сопоставление полученных результатов в различные сроки после коронарного стентирования.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 50 пациентов с коронарным атеросклерозом (группа 1), которым показано выполнение стентирования коронарных артерий и 20 добровольцев (группа 2), у которых нет признаков ИБС. Исследование показателей иммунитета, проводили до операции, через 4-5, 9-10 и 28-30 сутки, что составило ранний послеоперационный период, а также через 6 и 12 месяцев после стентирования, т.е. в позднем послеоперационном периоде. Фенотипирование моноцитов и лимфоцитов периферической крови, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter (США). Внутриклеточное содержание Гранзима В проводили на проточном лазерном цитофлуориметре «FC500». Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Альфа-дефензин (Nucult biotech, США) определяли в плазме крови методом ИФА. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Статистическая значимость считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты: у пациентов с коронарным атеросклерозом повышается количество натуральных киллеров и их активность, моноцитов. Отмечается угнетение процессов презентации антигенов, дисбаланс в микробицидной активности нейтрофилов с преобладанием секреции антимикробных пептидов. В раннем периоде значимые изменения коснулись лишь снижения содержания внутриклеточного гранзима В, на 4-5 сутки, экспрессии TLR4 и HLA DR на 4-5 и 9-10 сутки. В позднем послеоперационном периоде, у пациентов с ИБС наблюдается значимое снижение содержания лимфоцитов: CD3⁺CD16⁺, CD16⁺Gr⁺, моноцитов: CD14⁺CD282⁺, CD14⁺CD284⁺, CD14⁺CD289⁺, активности НСТ-теста и содержания α -дефензина, а количество моноцитов экспрессирующих HLA DR, увеличивается.

Выводы: у пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдаются изменения в клеточном звене врожденного иммунитета, свидетельствующие о персистирующем воспалении. Динамика выявленных изменений в результате проведенного стентирования отражает лабильность оцениваемых показателей в большей степени в позднем послеоперационном периоде, что может служить основой прогнозирования исхода коронарного стентирования.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, коронарный атеросклероз, стентирование коронарных артерий, толл-подобные рецепторы, гранзим В, НСТ-тест.

Abstract.

Introduction. Atherosclerosis is accompanied by damage to the vascular endothelium of the arteries, where an inflammatory response develops and an atherosclerotic plaque forms. And an important component here is innate immunity, which is the key and earliest non-specific mechanism.

Objective: a comprehensive assessment of the cellular link of innate immunity, and comparison of the results obtained at various times after coronary stenting.

Materials and Methods: The study involved 50 patients with coronary atherosclerosis (Group 1), who are indicated for stenting of the coronary arteries and 20 volunteers (Group 2), who have no signs of coronary artery disease. The study of immunity parameters was carried out before surgery, after 4-5, 9-10 and 28-30 days, which was the early postoperative period, as well as 6 and 12 months after stenting, i.e. in the late postoperative period. Phenotyping of peripheral blood monocytes and lymphocytes was performed by flow cytometry using monoclonal antibodies manufactured by Beckman Coulter (USA). The intracellular content of Granzyme B was carried out on a FC500 flow laser cytofluorimeter. The metabolic activity of neutrophils was assessed in the NBT test. Alpha defensin (Hycult biotech, USA) was determined in blood plasma by ELISA. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica 12.0 program (StatSoft, USA). Statistical significance was considered significant at $p \leq 0.05$.

Results: in patients with coronary atherosclerosis, the number of natural killers and their activity, monocytes, increases. There is an inhibition of antigen presentation processes, an imbalance in the microbicidal activity of neutrophils with a predominance of secretion of antimicrobial peptides. In the early period, significant changes only affected the decrease in the content of intracellular granzyme B on days 4-5, the expression of TLR4 and HLA DR on days 4-5 and 9-10. In the late postoperative period, in patients with coronary artery disease, there is a significant decrease in the content of lymphocytes: $CD3^+CD16^+$, $CD16^+Gr^+$, monocytes: $CD14^+CD282^+$, $CD14^+CD284^+$, $CD14^+CD289^+$, HBT-test activity and α -defensin content, and the number of monocytes expressing HLA DR increases.

Conclusions: in patients with coronary heart disease, there are changes in the cellular component of innate immunity, indicating persistent inflammation. The dynamics of the revealed changes as a result of the performed stenting reflects the lability of the assessed indicators to a greater extent in the late postoperative period, which can serve as the basis for predicting the outcome of coronary stenting.

Keywords: innate immunity, coronary atherosclerosis, coronary artery stenting, toll-like receptors, granzyme B, NBT-test.

Введение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), зачастую являясь проявлением коронарного атеросклероза, выступает ведущей причиной смертности среди болезней сердечно-сосудистой системы, которые в общей структуре смертности занимают более 46% [18]. И несмотря на внедрение высокотехнологичной медицинской помощи в лечении ИБС, таких как стентирование и шунтирование коронарных артерий, этот показатель стабильно остается на высоком уровне [2]. Известно, что атеросклероз это мультифакторное заболевание, сопровождающееся повреждением сосудистого эндотелия артерий эластического и мышечно-эластического типов разного калибра с развитием воспалительного иммунного ответа и формированием атеросклеротической бляшки [14]. Предполагается, что атеросклероз может развиваться вследствие дислипидемии, где повреждающим агентом выступают липопротеиды низкой плотности, а также наличия других факторов риска таких как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, вредные привычки и др. Однако объединяющим звеном, здесь является повреждение эндотелия и инициация воспалительного ответа [14]. Врожденный иммунный ответ, является ключевым и самым ранним неспецифическим механизмом в защите организма человека от экзогенных и эндогенных патогенов. Согласно современным представлениям, в роли эндогенных патогенов при атеросклерозе выступают окисленные липопротеиды низкой плотности, который распознаются клетками врожденного иммунитета. В процессе распознавания происходит активация транскрипционного фактора NF-κB, который повышает экспрессию генов различных классов цитокинов, посредством чего происходит запуск специфического адаптивного иммунитета [19]. В настоящее время, в литературных источниках приводятся единичные данные, которые затрудняют комплексную оценку различных компонентов врожденного иммунитета, особенно клеточного, у пациентов с коронарным атеросклерозом до проведения коронарного стентирования (КС) и после. В связи с чем, целью настоящего исследования, является комплексная оценка клеточного звена врожденного иммунного ответа, и сопоставление полученных результатов в различные сроки после проведения коронарного стентирования.

Материалы и методы

Данное исследование проведено в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2018-2019 году. В исследование были включены пациенты кардиохирургического отделения, лабораторная диагностика выполнялась в НИИ Иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен локальным независимым этическим комитетом. В исследовании приняли участие 50 пациентов с коронарным атеросклерозом (группа 1), которым показано выполнение стентирование коронарных артерий (КС), согласно

44 клиническим рекомендациям по ведению стабильной ишемической болезни
45 сердца на основании данных прямой коронароангиографии. С целью оценки
46 состояния врожденного иммунного ответа, нами обследованы 20
47 добровольцев (группа 2), у которых нет клинических и инструментальных
48 признаков ИБС. Обе группы составили пациенты мужского пола,
49 сопоставимых по возрасту ($58,01 \pm 1,5$ и $55,9 \pm 1,1$ соответственно, $p=0,22$).
50 Критерием исключения для группы ИБС было наличие как активных
51 инфекционных процессов, так и в анамнезе. Не допускались к участию в
52 исследовании лица, имеющие сахарный диабет, ревматологические и болезни
53 соединительной ткани, онкопатологию, пациенты имеющие вредные
54 привычки. Исследование показателей иммунитета, проводили до операции,
55 через 4-5, 9-10 и 28-30 сутки, что составило ранний послеоперационный
56 период, а также через 6 и 12 месяцев после стентирования, т.е. в позднем
57 послеоперационном периоде. Фенотипирование моноцитов CD14+CD282+
58 (TLR2), CD14+CD284+ (TLR4), CD14+CD289+ (TLR9), CD14+HLA DR+ и
59 лимфоцитов CD3+CD16+ и CD16+Gr+ периферической крови, проводили
60 методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных
61 антител производства Beckman Coulter (США). Внутриклеточное содержание
62 Гранзима В проводили на проточном лазерном цитофлюориметре «FC500».
63 Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в
64 НСТ-тесте. Альфа-дефензин (Nucult biotech, США) определяли в плазме крови
65 методом ИФА. Для проведения статистического анализа использовали
66 базовую версию компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).
67 Результаты исследования представляли выборочным средним (M)
68 вариационного ряда и стандартной ошибкой средней величины (m).
69 Соответствие распределения вариант изучаемых показателей нормальному
70 закону проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для проверки статистической
71 гипотезы о различии средних использовали критерий Манна-Уитни для
72 независимых величин и критерий Вилкоксона в случае зависимых величин.
73 Заданный параметр доверительной вероятности составил 0,05.

74 Результаты

75 Анализ полученных данных по субпопуляционному составу
76 врожденного иммунитета у пациентов группы 1 в сопоставлении с группой
77 здоровых обнаружено не только повышенное содержание CD3+CD16+ -
78 лимфоцитов, но и значимое усиление их цитотоксической активности по
79 внутриклеточному содержанию гранзима В (CD16+Gr+). Особое внимание
80 нацелено на повышение на моноцитах CD282+ и CD284+, увеличение в
81 несколько раз внутриклеточной экспрессии CD289+, которые участвуют в
82 распознавании различных видов патогенов, в том числе ассоциированных с
83 повреждением собственных тканей (DAMPs). Показатель относительного
84 содержания моноцитов - HLA DR+ презентующих антигены, был
85 значительно ниже, чем в группе здоровых респондентов. Неоднозначные
86 данные получены и в оценке НСТ теста. Где в группе пациентов с ИБС

87 отражено повышение спонтанной нейтрофильной активности, при снижении
88 стимулированной и меньшие значения коэффициента стимуляции. Стоит
89 отметить, что плазменный уровень α -дефензина на порядок превышает
90 контрольные значения (Таблица 1).

91 Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца
92 наблюдается повышение количества натуральных киллеров и их
93 функциональной активности, моноцитов участвующих в распознавании
94 патогенов, угнетение процессов презентации антигенов, дисбаланс в
95 микробицидной активности нейтрофилов с преобладанием секреции
96 антимикробных пептидов.

97
98 После проведения коронарного стентирования в динамике наблюдения
99 существенного изменения количества НК-клеток не выявлено, однако
100 обращает внимание значимое транзиторное снижение содержания
101 внутриклеточного гранзима В на 4-5 сутки после вмешательства.
102 Отсутствовала статистически значимая динамика в экспрессии TLR2 и 9, в то
103 время как содержание моноцитов, несущих на своей мембране CD284+ и HLA
104 DR+, значимо снижалось, начиная с 4-5 суток, и сохраняя данную тенденцию
105 на 28-30 сутки не отличалось от исходных данных. Микробицидная
106 активность нейтрофилов значимо, в динамике наблюдения, не отличалась. В
107 содержании плазменного α -дефензина хоть и намечалась тенденция к
108 повышению, но не достигала уровня значимости с возвратом к исходным
109 значениям к 9-10-м суткам.

110 Таким образом, в раннем послеоперационном периоде значимые
111 изменения субпопуляционного состава и функциональной активности клеток
112 врожденного иммунитета коснулись лишь значимого снижения содержания
113 внутриклеточного гранзима В, на 4-5 сутки, экспрессии TLR4 и HLA DR на 4-
114 5 и 9-10 сутки.

115 У пациентов с ИБС в позднем послеоперационном периоде через 1 год
116 после КС отмечается значимое снижение содержания CD3+CD16+-
117 лимфоцитов и их цитолитической активности. Более того, отмечено
118 постоянство в содержании CD16+-лимфоцитов и их цитотоксической
119 активности, а также значимой динамикой экспрессии toll-подобных
120 рецепторов. Относительно оценки паттерн-распознающих рецепторов,
121 отмечено достоверное снижение моноцитов экспрессирующих на своей
122 мембране и внутриклеточно CD282+, CD284+, CD289+ начиная с 6-ти месяцев
123 наблюдения. Противоположная картина наблюдается в экспрессии HLA DR,
124 где количество моноцитов с данным рецептором повышалось как через
125 полгода, так и через 12 месяцев. В нейтрофильном звене через год после
126 стентирования выявлено подавление кислородзависимой способности
127 нейтрофилов, отражающееся в уменьшении значений НСТ сп. и НСТ ст. теста.
128 Обращает внимание, супрессия антимикробной активности за счет

129 значительного уменьшения продукции α -дефензина через полгода и 12
130 месяцев после КС. (таблица 3).

131 На основании динамики показателей в позднем послеоперационном
132 периоде, можно заключить, что у пациентов перенесших КС наблюдается
133 значимое снижение содержания лимфоцитов: CD3+CD16+, CD16+Gr+,
134 моноцитов: CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD289+, активности НСТ-
135 теста и содержания α -дефензина в плазме крови. В динамике количества
136 моноцитов экспрессирующих HLA DR, отмечается их увеличение.

137 Обсуждение

138 В нашей работе, говоря об атерогенной этиологии ИБС, не
139 вызывает сомнений дисрегуляция врожденного иммунного ответа. При
140 исследовании CD16+ лимфоцитов, выявлено повышение их цитолитической
141 функции, оцененной по Гранзиму В. В ранее проведенных исследованиях, где
142 отмечается повышение циркулирующих CD16+-лимфоцитов и их гранзимз-
143 ависимой цитотоксической активности у пациентов со стабильной
144 стенокардией [1,5] выявлено их снижение у пациентов с инфарктом миокарда,
145 что предположительно связано с привлечением CD3+CD16+ в зону
146 нестабильной атеросклеротической бляшки [6,13]. При взаимодействии с
147 NKG2-D (интегральный мембранный белок), который в большом количестве
148 экспрессируется макрофагами, инициируется активация CD16+-лимфоцитов у
149 пациентов с атеросклерозом, при их взаимодействии с окисленными ЛПНП,
150 что позволяет реализовать цитолитический потенциал по перфорин-
151 гранзимному типу как в кровотоке, так и непосредственно в
152 атеросклеротической бляшке [22].

153 Увеличение количественного показателя моноцитов
154 периферической крови, экспрессирующих PRR (паттернраспознающие
155 рецепторы), является свидетельством изменений на этапе первичного
156 распознавания образов системой, за счет повышения межклеточного контакта
157 через CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD289+. При гипоксии
158 происходит высвобождение протеина, родственного белку теплового шока 70
159 (HSC70), который выступает в роли патогена, ассоциированного с
160 опасностью, и усиливает передачу сигналов через toll-подобные рецепторы. В
161 результате данного взаимодействия, усиливается выработка
162 провоспалительных цитокинов, запускающих воспалительный процесс [4].
163 Известно, что повышение CD14+CD289+ связано с активацией сосудистого и
164 тромбоцитарного звеньев гемостаза, где, как и CD14+CD282+, так и
165 CD14+CD284+ являются функционально активными рецепторами
166 тромбоцитов [4,15]. Однако в настоящий момент появляются данные о
167 взаимосвязи этого процесса с повышенным уровнем окисленных ЛПНП [15].

168 При анализе нейтрофильного звена, нами выявлена
169 дискоординация секреторной способности нейтрофилов. Эта субпопуляция
170 клеток, выстраивающая первичную защиту, активно участвует на всех этапах
171 атерогенеза. Первоначально, на этапе формирования бляшек, они мигрируют

172 в зону поражения. Целенаправленное привлечение нейтрофилов,
173 осуществляется за счет высвобождения биологически-активных веществ -
174 хемокинов, которые могут образовываться при нарушении функции эндотелия
175 [20]. Нейтрофилы индуцируют перекисное окисление липидов, в результате
176 которого АФК окисляют ЛПНП, активируя в дальнейшем фагоцитарный
177 компонент иммунитета. Результаты, полученные в ходе данного
178 исследования, констатируют возрастание степени активации O₂ – зависимой
179 антимикробной активности нейтрофилов, при уменьшении функциональных
180 возможностей этой активности и согласуется с результатами ранее
181 проведенных исследований [20]. По отношению к уровню α-дефензина в
182 плазме крови, в разы повышенного по сравнению с группой контроля, можно
183 высказать предположение, основанное на некоторых результатах
184 исследователей, что это связано с длительностью существования
185 атеросклероза [8].

186 Стентирование артерий коронарного русла является миниинвазивной
187 процедурой, и основная роль отводится локальному воспалению, которое
188 может развиваться в результате имплантации стента, на образующие его
189 компоненты, в том числе и антипролиферативный субстрат [10,3]. Когда
190 происходит расширение (раздувание) баллона, возможно нанесение
191 баротравмы интимальной стенке сосуда, где можно ожидать в последствие
192 неоинтимальную гиперплазию, а также геморрагии в стенку артерии и
193 атеросклеротическую бляшку, острое эндотелиальное повреждение и
194 манифестацию воспаления в зоне установки коронарного стента [16].

195 В связи с чем, не менее интересным является изменение
196 содержания CD16+-лимфоцитов и их цитотоксической активности,
197 показывающая оментное снижение субпопуляции натуральных
198 киллеров и содержания в них гранзима В через 12 месяцев после КС.
199 Транзиторное снижение внутриклеточного гранзима В на 9-10 сутки,
200 возможно связано с иммуносупрессивным влиянием цитостатика.
201 Снижение CD16+-лимфоцитов и их функции в позднем периоде, возможно,
202 могут быть ассоциированы с перемещением данных клеток в место
203 имплантации коронарного стента, при наблюдаемом уменьшении в общем
204 кровотоке [21]. По данным проведенной работы, содержание моноцитов с
205 рецепторами CD282+, CD289+ на своей мембране и внутриклеточно,
206 оставались на достаточно высоком уровне в течение 1 первого месяца после
207 КС. Данный факт предположительно связан с окисленными ЛПНП и
208 экзогенными (полимер коронарного стента) молекулами, что и приводит к
209 активации экспрессии рецепторов первичного распознавания антигенов.
210 Временное снижение TLR4 на 4-5 и 9-10 сутки и значимым уменьшением
211 моноцитов экспрессирующих TLR2, 4 и 9 в поздние сроки, возможно связано
212 с липидкоррекцией, подавляющей различные функции моноцитов [7].
213 Обращает внимание еще одна функция моноцитов, обусловленная рецептором
214 HLA DR, которая была снижена исходно, а также в раннем и позднем периоде

215 по СК. По данным литературы, этот факт обусловлен эффектом
216 постоперационной иммуносупрессии [11]. При проведении КС в месте
217 установки стента идентифицируются комплексы из нейтрофилов и
218 тромбоцитов, и как оказывается, являются стимуляторами высвобождения α -
219 дефензина из азурофильных гранул нейтрофилов. Для α -дефензина выявлены
220 агонистические свойства, по отношению к тромбоцитам, заключающиеся в
221 индукции связывания фибриногена и тромбоспондина 1, дегрануляции
222 секреторных гранул и апоптозе тромбоцитов [12]. Нами установлено, что у
223 пациентов с ИБС исходно определен высокий уровень α -дефензина не только
224 до КС, но и в раннем послеоперационном периоде, что, возможно отражает
225 более значимое нейтрофильное воспаление в ответ на КС. Через полгода и год
226 месяцев наблюдается отчетливая динамика в снижении α -дефензина, что
227 возможно является результатом назначения двойной антитромбоцитарной
228 терапии, т.к. α -дефензин является индуктором АДФ-ассоциированной
229 агрегации тромбоцитов и является маркером угнетения нейтрофильного
230 воспаления [9].

231 Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца
232 наблюдаются изменения в популяционном составе клеточного иммунитета,
233 свидетельствующие о персистирующем воспалении. Динамика выявленных
234 изменений в результате проведенного стентирования отражает лабильность
235 оцениваемых показателей в большей степени в позднем послеоперационном
236 периоде, что может лечь в основу прогнозирования исхода коронарного
237 стентирования.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей врожденного иммунного ответа и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС и здоровых лиц, $M \pm m$.

Table 1. Comparative characteristics of innate immune response and functional activity of neutrophils in patients with coronary artery disease and healthy individuals, $M \pm m$.

Показатель <i>Indicator</i>	Группа 1 <i>I group</i>	Группа 2 <i>II group</i>	p
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	18,6±1,4	13,2±0,8	0,007
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16⁺, 10⁹/л</i>	0,32±0,04	0,23±0,02	0,01
CD16+Gr ⁺ , %	13,9±1,3	6,8±0,85	0,04
CD16+Gr ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16+Gr⁺, 10⁹/л</i>	0,16±0,03	0,09±0,02	0,05
CD14+CD282 ⁺ , %	77,8±1,6	60,1±1,68	0,0001
CD14+CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD282⁺, 10⁹/л</i>	0,39±0,04	0,38±0,03	0,78
CD14+CD284 ⁺ , %	34,0±2,2	18,3±0,6	0,02
CD14+CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD284⁺, 10⁹/л</i>	0,11±0,02	0,12±0,01	0,06
CD14+CD289 ⁺ , %	79,9±2,27	8,6±0,75	0,0001
CD14+CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD289⁺, 10⁹/л</i>	0,36±0,04	0,14±0,02	0,0001
CD14+HLA DR ⁺ , %	65,2±1,5	86,8±0,32	0,0001
CD14+HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+HLA DR⁺, 10⁹/л</i>	0,31±0,02	0,69±0,01	0,05
НСТ сп., у.е. <i>NBT, sp., c.u.</i>	96,8±2,24	89,2±2,1	0,01
НСТ ст., у.е. <i>NBT, st., c.u.</i>	158,0±3,59	188,0±2,3	0,001

Кст. НСТ <i>Kst. NBT</i>	1,73±0,02	2,09±0,02	0,02
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin, pg/ml</i>	2527,0±145,0	198,6±13,1	0,00001

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

Note: the level of statistical significance was taken at $p \leq 0.05$.

Таблица 2. Динамика показателей врожденного иммунного ответа и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде, $M \pm m$.

Table 2. Dynamics of innate immune response and functional activity of neutrophils in patients with coronary artery disease in the early postoperative period, $M \pm m$.

Показатель <i>Indicator</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	4-5 сутки <i>4th-5th days</i>	9-10 сутки <i>9th-10th days</i>	28-30 сутки <i>28th-30th days</i>	p
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	18,6±1,4	16,6±1,0	19,9±1,8	21,2±1,6	1-0,3; 2-0,6; 3-0,2
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16⁺, 10⁹/l</i>	0,32±0,04	0,28±0,03	0,40±0,06	0,39±0,04	1-0,4; 2-0,3; 3-0,2
CD16+Gr ⁺ , %	13,9±1,3	6,0±0,9	13,2±1,7	13,8±1,5	1-0,001; 2-0,7; 3-0,9
CD16+Gr ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16+Gr⁺, 10⁹/l</i>	0,19±0,03	0,95±0,13	0,20±0,03	0,25±0,03	1-0,5; 2-0,4; 3-0,06
CD14+CD282 +, %	77,8±1,6	78,6±1,7	82,3±1,2	78,0±1,3	1-0,7; 2-0,1; 3-0,9
CD14+CD282 +, 10 ⁹ /л <i>CD14+CD282 +, 10⁹/l</i>	0,39±0,04	0,40±0,04	0,43±0,06	0,35±0,04	1-0,8; 2-0,5; 3-0,4
CD14+CD284 +, %	34,0±2,2	22,0±4,5	20,5±2,9	27,6±2,9	1-0,01; 2-0,02; 3- 0,09
CD14+CD284 +, 10 ⁹ /л <i>CD14+CD284 +, 10⁹/l</i>	0,11±0,02	0,1±0,04	0,09±0,05	0,13±0,12	1-0,8; 2-0,5; 3-0,9
CD14+CD289 +, %	79,9±2,27	75,3±3,32	75,3±2,03	84,1±2,14	1-0,2; 2-0,2; 3-0,2
CD14+CD289 +, 10 ⁹ /л	0,36±0,04	0,27±0,05	0,40±0,05	0,29±0,03	1-0,1; 2-0,6; 3-0,2

<i>CD14+CD289</i> +, 10 ⁹ /л					
CD14+HLA DR+, %	65,2±1,5	54,8±1,8	55,2±1,4	59,0±1,4	1-0,01; 2-0,03; 3-0,4
CD14+HLA DR+, 10 ⁹ /л <i>CD14+HLA</i> DR+, 10 ⁹ /л	0,31±0,02	0,2±0,05	0,3±0,02	0,3±0,01	1-0,08; 2-0,09; 3-0,1
НСТ сп., у.е. <i>NBT, sp., c.u.</i>	96,8±2,24	97,2±1,83	103±3,58	98,1±2,54	1-0,7; 2-0,1; 3-0,5
НСТ ст., у.е. <i>NBT, st., c.u.</i>	158,0±3,5 9	165,0±4,51	167,0±3,24	162,0±3,61	1-0,2; 2-0,2; 3-0,5
Кст. НСТ <i>Kst. NBT</i>	1,73±0,02	1,69±0,02	1,62±0,03	1,66±0,02	1-0,2; 2-0,4; 3-0,9
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin,</i> <i>pg/ml</i>	2527,0±14 5,0	3427,0± 371,0	2751,0± 491,0	1806,0±187,0	1-0,08; 2-0,7; 3-0,07

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 4-5 суток; 2-сравнение показателя до операции и через 9-10 суток; 3-сравнение показателя до операции и через 28-30 суток. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the level of statistical significance was taken at $p \leq 0.05$.

1-comparison of the indicator before the operation and after 4-5 days; 2-comparison of the indicator before the operation and after 9-10 days; 3-comparison of the indicator before the operation and after 28-30 days. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица 3. Динамика показателей врожденного иммунного ответа и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС в позднем послеоперационном периоде, $M \pm m$.

Table 3. Dynamics of innate immune response and functional activity of neutrophils in patients with coronary artery disease in the late postoperative period, $M \pm m$.

Показатель <i>Indicator</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	Через 6 месяцев <i>In 6 months</i>	Через 12 месяцев <i>In 12 months</i>	p
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	18,6±1,4	17,8±1,4	15,6±0,9	1-0,1; 2-0,05
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16⁺, 10⁹/l</i>	0,32±0,04	0,31±0,04	0,32±0,08	1-0,5; 2-0,5
CD16+Gr ⁺ , %	13,9±1,3	10,8±0,8	8,3±0,7	1-0,4; 2-0,04
CD16+Gr ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD16+Gr⁺, 10⁹/l</i>	0,16±0,03	0,3±0,01	0,2±0,04	1-0,1; 2-0,4
CD14+CD282 ⁺ , %	77,8±1,6	72,0±1,3	67,5±1,5	1-0,05; 2-0,001
CD14+CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD282⁺, 10⁹/l</i>	0,39±0,04	0,4±0,03	0,3±0,02	1-0,04; 2-0,3
CD14+CD284 ⁺ , %	34,0±2,2	18,8±1,8	18,2±1,5	1-0,02; 2-0,04
CD14+CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD284⁺, 10⁹/l</i>	0,11±0,02	0,1±0,02	0,2±0,04	1-0,3; 2-0,09
CD14+CD289 ⁺ , %	79,9±2,27	43,5±1,4	39,8±2,1	1-0,05; 2-0,04
CD14+CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+CD289⁺, 10⁹/l</i>	0,36±0,04	0,3±0,04	0,2±0,03	1-0,9; 2-0,4
CD14+HLA DR ⁺ , %	65,2±1,5	75,8±2,4	80,1±1,8	1-0,009; 2-0,002
CD14+HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD14+HLA DR⁺, 10⁹/l</i>	0,31±0,02	0,5±0,02	0,6±0,01	1-0,01; 2-0,003
НСТ сп., у.е.	96,8±2,24	95,2±2,2	90,6±2,4	1-0,4; 2-0,03

<i>NBT, sp., c.u.</i>				
НСТ ст., у.е. <i>NBT, st., c.u.</i>	158,0±3,59	160,8±3,4	149,9±3,8	1-0,9; 2-0,04
Кст. НСТ <i>Kst. NBT</i>	1,73±0,02	1,6±0,01	1,6±0,02	1-0,1; 2-0,4
α-дефензин, пг/мл <i>α-defensin, pg/ml</i>	2527,0±145 ,0	1433,0±13 8,8	1571,0±17 8,0	1-0,002; 2-0,05

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2-сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the level of statistical significance was taken at $p \leq 0.05$.

1-comparison of the indicator before surgery and after 6 months; 2-comparison of the indicator before the operation and after 1 year. Data are presented as $M \pm m$.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Шлык Ирина Федоровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский 29.
+7-928-179-39-87, sushkinaif@mail.ru

Shlyk Irina Fedorovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский 29
+7-928-179-39-87, sushkinaif@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Евсегнеева Ирина Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Evsegneeva Irina Valentinovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation

Беседина Дарья Юрьевна, ординатор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Besedina Daria Yurievna, Resident of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Макарчук Ирина Валерьевна, студентка 6 курса, лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Makarchuk Irina Valerievna, 6th year student, Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Блок 3. Метаданные статьи

ДИНАМИКА ПРОФИЛЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
DYNAMICS OF THE INNATE IMMUNE RESPONSE PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AT DIFFERENT TIMES AFTER CORONARY ARTERY STENTING

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНИТЕТ И КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ
IMMUNITY AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Ключевые слова: врожденный иммунитет, коронарный атеросклероз, стентирование коронарных артерий, толл-подобные рецепторы, гранзим В, НСТ-тест. +7-928-179-39-87, sushkinaif@mail.ru

Keywords: innate immunity, coronary atherosclerosis, coronary artery stenting, toll-like receptors, granzyme B, NBT-test.
+7-928-179-39-87, sushkinaif@mail.ru

Количество страниц текста – 6

Количество таблиц – 3

Раздел журнала – оригинальная статья

Дата отправки статьи – 23.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет адрес (URL) цитируемый статьи или ее doi.
1.	Гольдерова А.С., Николаева И.Н., Романова А.Н., Козлов В.А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови при коронарном и мультифокальном атеросклерозе// <i>Бюллетень СО РАМН.</i> – 2011. – Т.31, №3. – С.27-31.	Gol'derova, A.S., Nikolaeva I.N., Romanova A.N., Kozlov V.A. Phenotypic characteristics of peripheral blood lymphocytes in coronary and multifocal atherosclerosis// <i>Bulleten' SO RAMN.</i> – 2011. – Vol.31, no.3. – С.27-31.	eLibrary ID:17752578
2.	<i>Здравоохранение в России.</i> Под ред. Смелова П.А., Никитиной С.Ю., Агеевой Л.И., Александрова Г.А., Голубева Н.А., и др. –	Smelova P.A., Nikitina S.Ju., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubeva N.A., eds. <i>Zdravoohranenie v Rossii.</i> Moscow: Rosstat; 2021	/https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf

	М.:Росстат; 2021.		
3.	Сизякина Л.П., Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Характеристика клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов, перенесших коронарное стентирование// <i>Иммунология.</i> – 2018. – Т. 39, №1. – С. 16-19.	Sizaykina L.P., Shlyk I.F., Sidorov R.V., Shlyk S.V. Characteristics of the cellular link of innate immunity in patients undergoing coronary stenting. <i>Immunologija.</i> – 2018. – Vol. 39, no.1. – С. 16-19.	DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-16-19
4.	Andonegui G., Kerfoot S.M., McNagny K., et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. <i>Blood.</i> , 2005, Vol. 106, no. 7, pp. 2417–2423.	-	DOI: 10.1182/blood-2005-03-0916
5.	Backteman K., Andersson C., Dahlin G., et.al. Lymphocyte subpopulations in lymph nodes and peripheral blood: a comparison between patients with	-	DOI: 10.1371/journal.pone.0032691

	stable angina and acute coronary syndrome. <i>PLoS One.</i> , 2012, Vol.7, no.3, e32691.		
6.	Backteman K., Ernerudh J., Jonasson L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2014, Vol.175, no.1, pp.104–112.	-	DOI: 10.1111/cei.12210
7.	Bahrami A., Parsamanesh N., Atkin S.L., et al. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. <i>Pharmacol. Res.</i> , 2018, no.135, pp.230-238.	-	DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.014
8.	Barnathan E.S., Raghuna P.N., Tomaszewski J.E., et al.	-	PMCID: PMC1857878

	Immunohistochemical localization of defensin in human coronary vessels. <i>Am. J. Pathol.</i> , 1997, no.150, pp. 1009–1020.		
9.	Bonello L., Pansieri M., Mancini J., et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> , 2011, no. 58, pp. 467–473.	-	DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.017
10.	Chiraz Chaabane, Fumiyuki Otsuka, Renu Virmani, Marie-Luce Bochaton-Piallat. Biological responses in stented arteries. <i>Cardiovascular Research.</i> , 2013, Vol. 99, no.2, pp.353–363.	-	DOI: 10.1093/cvr/cvt115

11.	DeSart K., O'Malley K., Schmit B., et al. Systemic inflammation as a predictor of clinical outcomes after lower extremity angioplasty/stenting. <i>J. Vasc. Surg.</i> , 2016, Vol. 64, no.3, pp. 766-778.	-	DOI: 10.1016/j.jvs.2015.04.399
12.	Horn M., Bertling A., Brodde M.F., et al. Human neutrophil alpha- defensins induced formation of fibrinogen and thrombospondin-1 amyloid-like structures and activate platelets via glycoprotein IIb/IIIa. <i>J.Thromb.Haemost.</i> , 2012, no.10, pp. 647–661.	-	DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04640.x
13.	Jabir N.R., Firoz C.K., Ahmed F., et al. Reduction in CD16/CD56 and CD16/CD3/CD56 Natural Killer Cells in Coronary Artery	-	DOI: 10.1080/08820139.2017.1306866

	Disease. <i>Immunol. Invest.</i> , 2017, Vol.46, no.5, pp. 526–535.		
14.	Kapka Miteva, Rosalinda Madonna, Raffaele De Caterina, Sophie Van Linthout. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. <i>Vascular Pharmacology</i> , 2018, Vol. 107, no.108, pp.67-77.	-	DOI: 10.1016/j.vph.2018.04.006
15.	Knuefermann P., Schwederski M., Velten M., et al. Bacterial DNA induces myocardial inflammation and reduces cardiomyocyte contractility: role of toll-like receptor 9. <i>Cardiovasc. Res.</i> , 2008, Vol.78, no.1, pp. 26–35.	-	DOI: 10.1093/cvr/cvn011
16.	Lavin B., Gómez M., Pello O.M., Castejon B., Piedras M.J., Saura M., Zaragoza C. Nitric oxide	-	DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303866.

	prevents aortic neointimal hyperplasia by controlling macrophage polarization. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> , 2014, Vol.34, no.8, pp. 1739-1746.		
17.	Libby P., Buring J.E., Badimon L. et al. Atherosclerosis. <i>Nat Rev Dis Primers.</i> 2019, Vol.5, no.56, pp. 1-18.	-	DOI:10.1038/s41572-019-0106-z
18.	Marzilli M., Merz C., Boden W.E., Bonow R.O., Capozza P.G., Chilian W.M., DeMaria A.N., Guarini G., Huqi A., Morrone D., Patel M.R., Weintraub W.S. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link. <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology.</i> , 2012, Vol.8, no.5, pp. 721-	-	DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-721-726

	726.		
19.	Negin Parsamanesh, Maryam Moossavi, Afsane Bahrami, Mohammad Fereidouni, George Barreto, Amirhossein Sahebkar. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: A focus on statin therapy. <i>International Immunopharmacology.</i> , 2019, no. 73, pp.146-155.	-	DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.006
20.	Pende A., Artom N., Bertolotto M., et al. Role of neutrophils in atherogenesis: an update. <i>Eur. J. Clin. Invest.</i> , 2016, Vol.46, no.3, no.252–263.	-	DOI: 10.1111/eci.12566
21.	Selathurai A., Deswaerte V., Kanellakis P., et al. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent	-	DOI: 10.1093/cvr/cvu016

	mechanisms. <i>Cardiovasc. Res.</i> , 2014, Vol.102, no.1, 128-137.		
22.	Xia M., Guerra N., Sukhova G.K., et.al. Immune activation resulting from NKG2D/ligand interaction promotes atherosclerosis. <i>Circulation.</i> , 2011, Vol.124, no.25, pp. 2933-2943.	-	DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034850