

**FUTURE AND THE CURRENT STATE OF DIAGNOSIS OF THE INTERFERON STATUS OF PATIENTS WITH THE CORONARY ARTERY DISEASE**

N. Kovalenko, Postgraduate student  
M. Chichkova, Doctor of Medical sciences, Associate Professor, Head of a Chair  
O. Rubalskiy, Doctor of Medical sciences, Associate Professor, Head of a Chair  
Astrakhan State Medical Academy, Russia

In this article authors consider the influence of various immunological aspects on treatment of patients with the coronary artery disease. The detailed reviewing of the role of type 1 interferons has been carried out. The way of using anti-interferon antibodies as the diagnostic marker of the clinical flow of the metabolic syndrome and the coronary artery disease was offered.

**Keywords:** coronary artery disease, interferons, immunology.

Conference participants

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди причин смерти в развитых странах (51-57% всех заболеваний). Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study продолжительностью 11 лет, среди больных с метаболическим синдромом риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3-4 раза выше. Смертность от ИБС, протекающей на фоне метаболического синдрома в 3 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений.

Анализ литературных данных показывает, что традиционно используемые серологические и биохимические маркеры впервые обнаруживаются на поздних стадиях соматических заболеваний. В то время как изучение более тонких механизмов аутоиммунитета открывает широкие перспективы ранней диагностики.

Возникла техническая возможность с одной стороны, и острая необходимость с другой стороны, для нахождения новых механизмов развития патологии на клеточном и молекулярном уровне для изыскания новых методов и подходов к лечению заболеваний.

Интерфероны являются ключевыми регуляторами не только защитных, но и многих физиологических процессов, протекающих в организме. Интерферон I (IFN1) типа регулирует процессы гематопоза, иммунного ответа, новообразований, ответы на ин-

фекцию. IFN продуцируется местно и действует аутокринным и паракринным способом.

В первый тип IFN входят четыре подтипа: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$ . Рецептор к интерферону (IFNAR) состоит из двух субъединиц IFNAR1 и IFNAR2. IFNAR1 имеет видоспецифичности – человеческий, бычий, овечий, куриный, мышинный. Растворимая форма человеческого (hu) IFNAR2 был впервые обнаружен в моче. Эта идентификация привела к клонированию собственных дезоксирибонуклеиновых кислот и еще двух форм huIFNAR2b и huIFNAR2e. Все три формы связаны IFN1 типа, только форма IFNAR2e участвует в прохождении сигналов. Функции huIFNAR2 $\alpha$  (экстрацеллюлярная растворимая форма), и huIFNAR2b обладают только короткой внутриклеточной доминантой. Растворимая форма часто может связывать лиганды, блокировать или максимально уменьшать возможность цитокинов конкурировать с другими мембрано-стабилизирующими компонентами для общих лигандов. Еще одной функцией для растворимых рецепторов является защита лигандов от разрушения или разделения. Растворимые рецепторы так же могут превращать лиганды резистентные в чувствительные. Растворимые рецепторы могут действовать как агонисты, так и как антагонисты. Роль в воспалении растворимых рецепторов агонистов или антогонистов, концентрированных лигандов, связанных белками, ци-

**ПЕРСПЕКТИВЫ И РЕАЛИИ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Коваленко Н.В., аспирант  
Чичкова М.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедры  
Рубальский О.В., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой,  
чл.-кор. РАЕН  
Астраханская государственная медицинская академия,  
Россия

В данной статье рассматривается влияние различных иммунологических аспектов на лечение пациентов с ишемической болезнью сердца. Проведен детальный обзор роли интерферонов типа 1, предложен способ использования антиинтерфероновых антител в качестве диагностического маркера клинического течения метаболического синдрома и ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, интерфероны, иммунология.

Участники конференции

токинов требуют активного изучения. Солюдеры являются экстрацеллюлярными доминантами трансмембранных рецепторов, присоединяя молекулы в биологических жидкостях. Клеточное освобождение этих растворимых рецепторов регулируется двумя механизмами: во-первых, продукцией и секрецией только экстрацеллюлярных доминант (интерлейкин 4, эпидермальный фактор роста и IFNAR2); во-вторых, специфичностью протеолиза на рецепторе поверхностных клеток (интерлейкин 1, интерлейкин 2, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ).

В данный момент активно изучаются связи IFN- $\alpha$  и - $\beta$  с рецепторами, их прочность и значимость. Интерфероны I (IFNs) обуславливают антивирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие реакции через связь с рецепторами, которые состоят из трансмембранных протеинов IFNAR1 и IFNAR2.

Подача сигналов IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  предполагает различные зоны вовлечение рецептора. Авторы статьи использовали рефлектометрическую интерференционную спектроскопию для изучения кинетики и химических свойств взаимодействия между IFNs и экстрацеллюлярными рецептором, в котором доминируют IFNAR1 и IFNAR2. В результате выявлено, что связь между IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  с рецептором, в котором доминирует IFNAR2 крепче, а связь с рецептором, где доминирует IFNAR1, менее устойчивы. Результаты исследования по-

казали, что IFN сначала связывается с IFNAR2, а потом постепенно взаимодействуют с IFNAR1, причем этот второй этап более значим для IFN- $\beta$ , чем IFN- $\alpha$ , что может объяснить различную активность IFNs. Очевидно, что от концентрации этих компонентов и поверхности рецептора зависит генетическая стабилизация.

Авторы публикации изучали интерфероновый рецептор, включающий в себя IFNAR1 и IFNAR2, IFN1 типа, их антивирусную и антипролиферативную активность. Проводимые исследования показали, что связывание IFN- $\alpha_2$  с IFNAR2 происходит через N-терминальную доминанту, а увеличение неподвижности рецептора может играть важную роль на интрацеллюлярной стадии каскада сигналов интерферона.

В регуляции активности цитокинов ведущую роль играли растворимые рецепторы. Авторы публикации Matthew P. И соавторы (2001г.) попытались выяснить: играет ли IFNAR2 $\alpha$  ведущую роль в действии IFNs? Оказалось, что IFNAR2 $\alpha$  сильнодействующий, дозированно зависимый ингибитор антипролиферативного и антивирусного эффекта IFNsI типа (исследования проводились на мышинных эмбриофибробластах и тимоцитах). IFNAR2 ингибировал IFN как экзогенный, а также ауто- и паракринный IFN, что вызывало угнетение пролиферации.

Результаты исследования перевернули знания о компонентах рецептора IFN1 типа в силе взаимодействия с лигандами и их роли в передаче различных сигналов.

В последнее время появились новые публикации по изучению аутоиммунной патологии. Считается, что аутоиммунная патология проявляется при неудаче своей толерантности, как в результате иммунной атаки специфических антител, Т-клеток, направленных против антигенов в пределах конечных тканей и органов. Многие проявления аутоиммунных сбоя имеют генетическую основу, но попытки идентифицировать вовлеченные гены не всегда имеют успех, вследствие полигенной сущности. Остаётся открытым вопрос о роли образующихся анти IFN антител в функционирова-

нии как самой системы IFN, так и иммунной системы в целом.

В настоящее время авторы медицинских публикаций все чаще стали рассматривать иммунологическую составляющую при различных патологических состояниях и заболеваниях, учитывая неразрывную связь нервной, эндокринной и иммунной систем.

В литературе имеются сообщения об увеличении образования анти IFN $\alpha$  параллельно с прогрессированием ряда заболеваний, связанных с дисбалансом иммунной системы. Подобная закономерность была описана при ревматоидном артрите, у ВИЧ-инфицированных пациентов, у больных на гемодиализе, с пересаженной почкой, а также при гепатите С.

Исследователи Varone A.A. и соавторы на 94 больных хроническим гепатитом С после лечения IFN- $\alpha$  показали, что только у 6% леченных образовались антитела, которые не привели к усилению фиброза и воспаления. В литературе есть данные об определении аутоантител и анти-IFN антител у пациентов с хроническим вирусным гепатитом леченых IFN, и связь антител с лечебным эффектом IFN. исследование проводилось на 20 пациентах с гепатитом В и 20 пациентах с гепатитом С.

Исследования Bagnoto F. и соавторов показали частоту определения нейтрализующих антител (NAb) и связывающих антител (BAb), анализ в простом серологическом исследовании в однородной группе с множественным склерозом, леченных различными препаратами IFN- $\beta$ . Анализ показал, что различные препараты IFN- $\beta$  могут по-разному влиять на уровни выработки BAb и Nab.

В настоящее время остается малоизученным вопрос изменения иммунного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Метаболический синдром у пациентов с ишемической болезнью сердца извращает и утяжеляет клиническое течение ишемической болезни сердца, способствуя более раннему развитию аритмий сердца, сердечной недостаточности, частому прогрессированию ишемического процесса и возникновению острых коронарных событий.

Характер иммунологических на-

рушений при ишемической болезни сердца возрастает от зоны поражения и стадии течения метаболического синдрома. Ишемия и повреждение миокарда изменяет структуру белков миокарда, что приводит к появлению у них новых антигенных свойств и формированию антикардиальных аутоантител.

В различные периоды инфаркта миокарда наблюдается появление и нарастание циркулирующих иммунных комплексов, циркулирующих и фиксированных противокордиальных аутоантител, изменяются свойства и количество Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций. Известно, что при инфаркте миокарда повышается концентрация циркулирующих иммунных комплексов и уровня антител IgG, и снижается IgM, снижается уровень Т-клеток, повышается В-клеток. Концентрация в сыворотке интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  имеет отчетливую связь с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, четкой корреляцией с развитием инфаркта миокарда или стенокардии и имеет тенденцию к повышению при осложненном течении острого коронарного синдрома. По литературным данным у больных, умерших от инфаркта миокарда, постмортально в меди аорты и на интима коронарных сосудов были найдены циркулирующие иммунные комплексы и антитела класса IgM и IgG к собственным кардиомиоцитам.

Данных об изменении аутоиммунного статуса при метаболическом синдроме в литературе мы не встречали, однако, имеется описанный аутоиммунный полиэндокринологический синдром типа I изученный на двух кортах финнов и норвежцев. При нем эндокринные нарушения проявляются хроническим муковисцидозом, адреналовыми и паратиреоидными нарушениями. Клинические проявления варьируют: диабет, кератит, хроническая диарея, алопеция, гепатит, пернициозная анемия, гипогонадизм. Иммунологически болезнь характеризуется лимфатической инфильтрацией пораженных органов и появляются аутоантитела против органов. Проводимые изучения идентифицировали новые линии нарушений иммунного ответа у пациентов с полиэндокрино-

логическим синдромом: наблюдались дефекты гамма-интерферона, интерферонов типа 1и интерлейкин-12. Эти антитела могут выявляться, как у больных, так и у членов семьи или пациентов с эндокринной патологией. Антиинтерфероновые антитела подталкивают к развитию других аутоантител с различными эндокринологическими клиническими особенностями. У пациентов с полиэндокринологическим синдромом позволяют думать о том, что развитие этих антител наследуется конкурентно с мутациями. Это ставит вопрос о роли этих антител в проявлении заболевания.

#### **ВЫВОДЫ:**

1. Исследование иммунного статуса открывает новые патогенетические механизмы ишемической болезни сердца на фоне метаболического синдрома, которые требуют более подробного изучения.

2. Анализ изученного литературного обзора подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли интерферонов типа 1, их рецепторов к интерферону IFNAR1 и IFNAR2 и их антител в аутоиммунитете и собственной толерантности у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома.

3. Отмечены высокие титры антиинтерфероновых антител на ранних стадиях заболевания у 100% пациентов с полиэндокринологической паталогией позволяет предположить возможное использование указанных выше антител в качестве диагностического маркера клинического течения метаболического синдрома и ишемической болезни сердца.

4. Изучение иммунологических аспектов пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом позволит с новых позиций подойти к решению вопросов диагностики, прогнозирования и оценке эффективности лечения.

#### **References:**

1. Bokerija L.A., Goluhova E.Z., Chichkova M.A., Orehova N.K., Immunohimicheskie metody v diagnostike jekssudativnogo perikardita pri autoimmunnyh sostojanijah [Immunochemical methods in the

diagnosis of exudative pericarditis in autoimmune conditions], Bjuulleten' Nauchnogo centra serdechno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN [Bulletin of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after AN Bakuleva RAMS]. – 2002., No 3., Vol. 3., pp. 33.

2. Verevshnikov V.K., Borzunov V.M., Shemjakina E.K., Ocenka jeffektivnosti i perenosimosti immunotropnoj terapii ostryh respiratornyh zabolevanij u bol'nyh s otjagoshhennym kardiologicheskim anamnezom [Diagnostics of efficiency and tolerability of the immunotropic therapy of acute respiratory infections provided to patients with difficult cardiologic anamnesis], Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. – 2008., Vol. 6. No 3., pp. 20 – 22.

3. Karaulov A.V., Rubal'skij E.O., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Chichkova M.A., Afanas'ev M.S., Rastvorimye izoformy receptora interferona I tipa i antiinterferonovye antitela kak reguljatory dejstvija jekzogenного i jendogenного interferona [Soluble isoform of the first type interferon and anti-interferon antibodies as regulators of effect of the exogenous and endogenous interferon], Immunologija [Immunology]. – 2007., Vol. 28., No 4., pp. 240 – 243.

4. Barone A.A., Tosta R.A., Tengan F.M., Morins J.H., Covalheiro N.P., Cardi B.A. Areanti-interferon antibodies the cause of failure in: chronic HCV hepatitis treatment?, Braz. J. Infect. Dis. – 2004., Vol. 8, pp.3371- 3382.

5. Chill J.H., Nivash M., Levy R, Albeck S, Schreiber G, Anglister J., The human interferon receptor: NMR-based modeling, mapping of the IFN-alpha 2 binding site, and observed ligand-induced tightening., Biochemistry. - 2002 (Mar 19), V. 41(11), pp. 3575 - 3585.

6. Chun-Sheng Han, Yizhen Chen, Toshihiko Ezashi et al, Antiviral activities of the soluble extracellular domains of type Iinterferon receptors, PNAS. – 2001, Vol. 98, pp.6138-6143.

7. Ito K., Tanaka H., Ito T., Sultana T.A., Kyo T., Imonako F., Ohmoto Y., Kimura A. Initial expression of interferon alpha receptor 2 (IFNAR2) on CD34-positive cells and its down-regulation correlate with clinical response to interferon therapy in chronic

myelogenous leukemia, J. Haematol. – 2004., Vol. 73., No 3., pp. 191 - 205.

8. Lakka H.M., Laaksonen D. E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men, JAMA. - 2002; 4: 288 (21): 2709–2716.

9. Lamken P, Lata S., Gavutis M., Piehler J, Ligand-induced assembling of the type I interferon receptor on supported lipid bilayers, J. Mol. Biol. - 2004., Vol. 341., pp. 303 - 318.

10. Levin M. Anti-Interferon Auto-Antibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1., PLoS Medicine. - 2006., Vol. 3., pp. 303 - 318.

11. Matthew, P. Hardy, Catherine M. Owczarek, Suzana Trajanovska, Xiang Liu et al. The soluble murine type I interferon receptor Ifnar-2 is present in serum, is independently regulated, and has both agonistic and antagonistic properties, Blood. – 2001., Vol. 97., No 2., pp. 473 - 482.

#### **Литература:**

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Чичкова М.А., Орехова Н.К. /Иммунохимические методы в диагностике экссудативного перикардита при аутоиммунных состояниях. //Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева РАМН. – 2002. -№ 3. – Т. 3. – С. 33.

2. Вереvщиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К./Оценка эффективности и переносимости иммунотропной терапии острых респираторных заболеваний у больных с отягощенным кардиологическим анамнезом //Инфекционные болезни. – 2008. - Т. 6. - № 3. - С. 20 – 22.

3. Караулов А.В., Рубальский Е.О., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Чичкова М.А., Афанасьев М.С. /Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона. //Иммунология. – 2007. - Т. 28. - № 4. - С. 240 – 243.

4. Barone A.A., Tosta R.A., Tengan F.M., Morins J.H., Covalheiro N.P., Cardi B.A. Areanti-interferonantibodies the cause of failure in: chronic HCV

hepatitis treatment?//Braz. J. Infect. Dis. – 2004.-Vol.8 - P.3371- 3382.

5. Chill J.H., Nivash M., Levy R, Albeck S, Schreiber G, Anglister J. // The human interferon receptor: NMR-based modeling, mapping of the IFN-alpha 2 binding site, and observed ligand-induced tightening. - Biochemistry. - 2002 (Mar 19). – V. 41(11). -P.3575 - 3585.

6. Chun-Sheng Han, Yizhen Chen, Toshihiko Ezashi et al/Antiviral activities of the soluble extracellular domains of type Iinterferon receptors//PNAS. – 2001 -Vol98, - P.6138-6143.

7. Ito K., Tanaka H., Ito T., Sultana T.A., Kyo T., Imonako F., Ohmoto Y.,Kimura A.Initial expression of interferon alpha receptor 2 (IFNAR2) on CD34-positive cells and its down-regulation correlate with clinical response to interferon therapy in chronic myelogenous leukemia//J. Haematol. – 2004. - Vol. 73. - №3. - P. 191 - 205.

8. Lakka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A., Niskanen L. K., Kumpusalo E. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men//JAMA. - 2002; 4: 288 (21): 2709–2716.

9. Lamken P, Lata S., Gavutis M., Piehler J/ Ligand-induced assembling of the type I interferon receptor on supported lipid bilayers//J. Mol. Biol. - 2004. - Vol. 341. - P. 303 - 318.

10. Levin M. Anti-Interferon Auto-Antibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1. // PLoS Medicine. - 2006.-Vol. 3. – P. 303 - 318.

11. Matthew, P. Hardy, Catherine M. Owczarek, Suzana Trajanovska, Xiang Liu et al. The soluble murine type I interferon receptor Ifnar-2 is present in serum, is independently regulated, and has both agonistic and antagonistic properties //Blood. – 2001. –Vol.97. - № 2. – P. 473 - 482.

### Information about authors:

1. Natalya Kovalenko - Postgraduate student, Astrakhan State Medical Academy; address: Russia, Astrakhan city; e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru

2. Marina Chichkova - Doctor of Medical sciences, Associate Professor, Head of a Chair, Astrakhan State Medical

Academy; address: Russia, Astrakhan city; e-mail: m.chichkova@mail.ru

3. Oleg Rubalskiy - Doctor of Medical sciences, Associate Professor, Head of a Chair, Astrakhan State Medical Academy; address: Russia, Astrakhan city; e-mail: m.chichkova@mail.ru

### Сведения об авторах:

1. Коваленко Наталья - аспирант, Астраханская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Астрахань; электронный адрес: kovalenkonatasha1@rambler.ru

2. Чичкова Марина - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Астраханская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Астрахань; электронный адрес: m.chichkova@mail.ru

3. Рубальский Олег - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой, член-корреспондент РАЕН, Астраханская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Астрахань; электронный адрес: m.chichkova@mail.ru



International multilingual social network  
for scientists and intellectuals.

International intellectual portal «PlatoNick» is a multilingual, open resource intended to facilitate the organization of multifaceted communication of scientists and intellectuals, promulgate their authoritative expert conclusions and consultations. «Platonick» ensures familiarization of wide international public with works of representatives of scientific and pedagogic community. An innovation news line will also be presented on the «Platonick» portal.

Possibility of the informal communication with colleagues from various countries;

Demonstration and recognition of creative potential;

Promulgation and presentation of author's scientific works and artworks of various formats for everyone interested to review.



<http://platonick.com>

