УДК: 616-009.7:612.112.3

Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина

Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, кафедра патофизиологии

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эндотелий, апоптоз

Острый коронарный синдром (ОКС) является наиболее значимым и опасным проявлением ИБС. В основе ОКС чаще лежит нарушение целостности атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии. В настоящее время известно, что важная роль в развитии атеротромбоза принадлежит апоптозу.

Для определения циркулирующих мононуклеаров и эндотелиоцитов периферической крови, находящихся в апоптозе, мы использовали рекомбинантный ANNEXIN V, способный связываться с фосфатидилсерином на поверхности апоптотических клеток. Экспозиция фосфатидилсерина на поверхности клеток, подвергшихся апоптозу, увеличивает их прокоагулянтный потенциал. Установлено, что у больных ОКС отмечается увеличение количества циркулирующих аннексин V-"позитивных" мононуклеаров. На фоне проводимого лечения содержание апоптотических мононуклеаров достоверно снижался.

Одним из основных пусковых механизмов апоптоза является взаимодействие Fas-рецептора и Fas-лиганда. Растворимая форма Apo-1/Fas образуется в результате протеолиза мембранной формы и ингибирует Fas-опосредованный апоптоз клеток, конкурируя с мембранной формой Fas за связывание с Fas-лигандом. По нашим данным, у больных с острым коронарным синдромом отмечалось значительное увеличение в крови уровня sApo-1/Fas, наиболее выраженное при остром инфаркте миокарда. При этом выявлена корреляция между содержанием окисленных ЛПНП и sApo-1/Fas. Известно, что атерогенное действие ок-ЛПНП реализуется через активацию опосредованного Apo-1/Fas апоптоза эндотелиальных клеток.

Повышение чувствительности эндотелиальных клеток к опосредованному Fas апоптозу под действием ок-ЛПНП связывают с изменением уровня экспрессии внутриклеточных белков семейства bcl, которые функционируют как регуляторы апоптоза. Растворимая форма sBcl-2 нейтрализует эффект белков - индукторов апоптоза, а также обладает противовоспалительными свойствами, значительно снижая опосредованную ФНО-α гиперэкспрессию Е-селектина и почти полностью блокируя экспрессию VCAM-1 на эндотелии. Мы наблюдали у больных с острым коронарным синдромом увеличение в крови уровня sBcl-2, наиболее выраженное при остром инфаркте миокарда.

В последние годы большое внимание уделяется изучению биологической активности белков, относящихся к семейству аннексинов. Аннексин А5 обладает способностью связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами, предотвращая тем самым риск развития тромбоза. Источником аннексина А5, как известно, являются апоптотические и разрушенные клетки, в том числе кардиомиоциты и эндотелиоциты.

У больных ОКС значительно увеличено в крови содержание sVCAM, что свидетельствует об усиленной экспрессии этих молекул адгезии на эндотелии. Выявлена обратная взаимосвязь между уровнем аннексина А5 и концентрацией sVCAM-1. Можно предположить, что аннексин А5 аналогично антиапоптотическому белку Bcl-2, блокирует экспрессию VCAM-1 на эндотелии и уменьшает адгезию мононуклеаров, тем самым противодействуя воспалительному повреждению сосудистой стенки.

Нами установлено, что у всех больных с ОКС наблюдается увеличение в крови уровня аннексина А5, наиболее выраженное при остром инфаркте миокарда.

Возможная роль эндотелия как источника sBcl-2, sApo-1/Fas и А5 при ОКС подтверждается тем, что у этих больных выявлены объективные признаки дисфункции эндотелия: увеличение содержания в крови sVCAM, тромбомодулина, PAI-1 и t-PA. В настоящее время стало известно, что PAI-1 и тромбомодулин обладают свойством ингибировать апоптоз.

Таким образом, нарастание в крови больных острым коронарным синдромом маркеров дисфункции эндотелия (PAI-1, тромбомодулина) и апоптоза (аннексина А5, sBcl-2 и sApo-1/Fas) можно рассматривать как проявление системной защитной реакции организма, обусловленной активацией антиапоптотических и противовоспалительных механизмов на стадии острых осложнений атеросклероза.

© Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина , 2008