

**СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И КЛАССИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ
АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ТЕНДЕНЦИИ, ПРИЧИНЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ**

А.С. Яковлева¹, О.А. Миролубова², Т.В. Супрядкина¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Архангельск, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Апоптоз – «клеточный суицид» – высокоспецифичный и строго регулируемый процесс клеточной гибели. В популяции кардиомиоцитов взрослого человека запрограммированная клеточная гибель не играет физиологической роли, однако имеет значение при эмбриональном формировании клапанного аппарата и путей оттока крови [10]. В некоторых тканях апоптоз приостанавливает клеточную трансформацию, поэтому мутации в генах, кодирующих процессы апоптоза, могут носить проонкогенный характер [8].

Детально изучена Fas-опосредованная запрограммированная клеточная гибель, дисрегуляция которой наблюдается при ряде аутоиммунных и онкологических заболеваний [7], а также при старении организма [6]. Первые данные о Fas-системе, принадлежащей семейству фактора некроза опухоли-альфа, появились в литературе в начале 1990-х гг. [13]. 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 кардиомиоцитах [7]. 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 [6].

В сыворотке здорового человека определяются небольшие уровни медиаторов апоптоза: средние уровни в возрасте 21 - 87 лет равняются 4107 ± 1352 пг/мл (или $4,10 \pm 1,35$ нг/мл) для sFas и $92,80 \pm 21,50$ пг/мл для sFasL, причем с возрастом наблюдается снижение концентраций sFasL и повышение уровней sFas. Данная тенденция отражает физиологическое ослабление иммунной защиты при старении [8].

Сегодня проблема Fas-опосредованного апоптоза активно изучается в рамках многих медико-биологических. Интерес к роли апоптоза в развитии сердечно-сосудистой патологии 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) [3, 12, 14].

Начало исследованиям роли программированной клеточной гибели в этиопатогенезе атеросклероза было положено в конце XX столетия [1, 9], и практически сразу было доказано значение апоптоза для развития острого коронарного синдрома (ОКС), пусковым моментом которого является истончение покрышки бляшки [9]. В 2002 г. было показано, что сывороточные уровни sFasL повышены у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ), а также после применения реперфузионных методик. Полученные данные позволили заключить, что sFasL инициирует гибель клеток покрышки атеросклеротической бляшки и выделяется кардиомиоцитами в ответ на ишемическое повреждение [12, 15]. Однако одно из исследований, выполненное в 2008 г. [3], продемонстрировало повышенное содержание sFas у пациентов с нестабильной стенокардией 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 программированной гибели клеток. Показано снижение активности медиаторов апоптоза при использовании ишемического посткондиционирования миокарда [15] и его повышение после применения йод-содержащих контрастных веществ [4].

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

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

Таким образом, исследование активности Fas-системы, биомаркеры которой ассоциированы с факторами риска развития ИБС, а также подвержены влиянию современных методов лечения [15], может иметь дополнительное стратификационное значение и заслуживает пристального внимания у молодых пациентов высокого кардиометаболического риска.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 представлена 66 здоровыми добровольцами без анамнестических данных за ИБС и МС.

Больные ИМ (группа 1) представлены двумя подгруппами, набранными методом «случай-контроль»: группа 1а – 28 молодых пациентов ($42,5 \pm 5,6$ г.); группа 1б – 56 пожилых пациентов ($63,0 \pm 7,8$ г.). Достоверное различие по возрасту составило 20,5 лет (95% ДИ - 23,8 – 17,2 г., $p < 0,001$). В контрольной группе (группа 2) были дополнительно выделены две возрастные категории: группа 2а – 26 человек со средним возрастом $41,8 \pm 9,7$ г.; группа 2б - 40 человек со средним возрастом $25,9 \pm 6,6$ г. Согласно цели исследования группы 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 группы здоровых лиц, проживающих в условиях Европейского Севера России ($n = 66$), было проведено шкалирование с длиной шага 10 лет, 2 человека были исключены в связи с несоответствием возрастному критерию. К страте 20 – 29 л. были отнесены 36 человек (средний возраст $24,2 \pm 3,3$ г.), 30 – 39 лет – 11 человек ($35,7 \pm 2,7$ г.), 40 – 49 л. – 8 человек ($44,2 \pm 2,6$ г.) и 50 – 59 лет – 9 человек ($52,8 \pm 3,3$), ANOVA: $F = 299,1$; $p < 0,001$ между группами.

Подгруппа больных ИМ 50 – 59 лет ($n = 21$, $56,1 \pm 3,2$ г.) была использована для сравнения с группой здоровых лиц того же возрастного диапазона ($n = 9$, $52,8 \pm 3,4$ г.).

Исследование больных группы 1 включало:

- 1) Оценку традиционного профиля риска ИБС.
- 2) Рутинное лабораторное исследование при поступлении в клинику и в период госпитализации: гемограмма с расчетом относительного числа лимфоцитов, натощаковые уровни глюкозы капиллярной крови, липидные фракции (общий холестерин – ХС, триглицериды – ТГ, ХС липопротеидов высокой плотности –

ХСЛПВП, ХС липопротеидов низкой плотности – ХСЛПНП), сывороточный уровень фибриногена.

- 3) Инструментальное исследование: ЭКГ, трансторакальная эхокардиоскопия (ЭХО-КС) на аппарате GE Vivid i (Израиль, 2007) кардиологическим датчиком с частотой 1,7 – 3,4 МГц с использованием импульсного и непрерывно-волнового доплеровского режимов, коронароангиография (КАГ) по методу Judkins (1967) на ангиоскопическом комплексе Allura Xper FD20 фирмы Philips.
- 4) Измерение сывороточных уровней биомаркеров на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов: sFas, sFasL (sFasL, пг/мл, и sApo-1/Fas, нг/мл, ELISA, Bender System, GmbH, Австрия) во временных точках 2 недели и 7,0 (5,7 – 10,9) мес. после ИМ в группе 1а.
- 5) Оценку ФК стенокардии при выписке и через 7,0 (5,7 – 10,9) мес. после ИМ, а также наличия нового коронарного события (нестабильной стенокардии/ ИМ) и потребности в реваскуляризации миокарда за период длительного наблюдения в группе 1а.

Исследование больных группы 2 при однократном визите включало:

- 1) Оценку традиционного профиля риска ИБС.
- 2) Измерение сывороточных уровней sFas, sFasL.

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

Таблица 1

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

Характеристика	Молодые, абс. (%)	Пожилые, абс. (%)	χ^2 ; p
Мужчины/ женщины	26/ 2 (92,9/ 7,1%)	44/ 12 (78,6/ 21,4%)	2,743; 0,127
ОКСпST	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%)	

Полученные данные представлены как $M \pm SD$ 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: χ^2 , Вилкоксона, Манна-Уитни. При множественном сравнении были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (с процедурой Post Hoc парных сравнений), анализ повторных измерений, непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$. Использовались корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена (ρ_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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Профили риска в группах 1а и 1б значимо отличались по частоте курения: 22 (78,5%) против 24 случаев (42,9%), $p=0,003$, отягощенной наследственности: 17 (60,7%) против 10 случаев (17,9%), $p < 0,001$, хронического психосоциального стресса: 13 (46,4%) против 7 случаев (12,5%) соответственно, $p=0,003$. Группа 1а не отличалась по распространенности гиподинамии : 16 (57,1%) против 24 больных (42,9%) в группе 1б ($\chi^2=0,017$, $p=0,895$). Также в молодом и пожилом возрасте одинаково часто встречались компоненты МС. Лабораторные признаки атерогенной дислипидемии имели место у 23 пациентов (82,1%) группы 1а и 43 пациентов (76,8%) группы 1б ($\chi^2=0,368$, $p=0,763$). Ожирение/избыточная масса тела были выявлены в 20 (71,4%) и 38 случаях (67,9%), $\chi^2=0,917$, $p=0,467$, нарушение углеводного

обмена – в 9 (32,1%), из них 2 случая сахарного диабета (СД) 2 типа, и 18 (32,1%) случаях, из них 12 случаев СД 2 типа, соответственно ($\chi^2=0,003$, $p=0,954$). В группе 2а встречались: курение – в 9 случаях (34,6%) и хронический психосоциальный стресс – в 7 случаях (26,9%).

Более высокий индекс массы тела (ИМТ) определялся в группе 1а: $29,65 \pm 5,66$ кг/м² против $25,85 \pm 3,17$ кг/м² в группе 1б, против $22,10 \pm 2,10$ кг/м² в группе 2а (ANOVA: $F=26,570$, $p<0,001$).

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

Анализ липидного спектра венозной крови продемонстрировал повышенные уровни ТГ ($2,14 \pm 0,96$ ммоль/л у молодых больных и $2,07 \pm 1,21$ ммоль/л – у пожилых, $p=0,423$) и ХСЛПНП ($3,52 \pm 1,09$ ммоль/л и $3,40 \pm 0,94$ ммоль/л, соответственно, $p=0,649$) в исследуемых группах пациентов, а также значимо более низкие концентрации ХСЛПВП ($0,86 \pm 0,26$ ммоль/л против $0,98 \pm 0,28$ ммоль/л, $p=0,049$) в группе 1а по сравнению с группой 1б.

Парный корреляционный анализ выявил отрицательную связь уровня ХСЛПВП с относительным числом лимфоцитов в крови ($\rho=-0,381$, $p=0,034$).

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

Таблица 2

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

Группа исследуемых	sFasL (пг/мл) M±SD	sFas (нг/мл) M±SD	sFas _{пг/мл} /sFasL _{пг/мл} M±SD
1а	80,18±40,54	22,90±1,08	349,8±227,3
1б	67,79±26,12 [^]	21,30±7,55	413,8±208,9

2а	58,38±25,79* [^]	17,90±9,31	368,5±181,6
2б	81,07±32,62*	-	-
р между группами	0,012	0,204	0,231

Примечание. U-тест Манна-Уитни: * различие между группами 2а и 2б, $z=-3,658$, $p<0,001$;

[^] различие между группами 1б и 2а, $z=-2,145$, $p=0,032$

При изучении всей группы (n=150) выявлены гендерные различия концентраций sFas (таблица 3).

Таблица 3

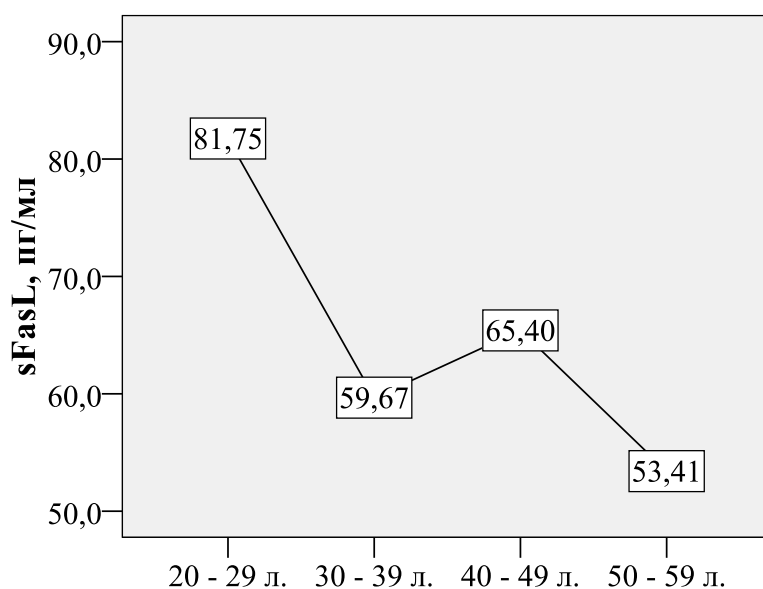
Сывороточные уровни биомаркеров апоптоза у мужчин и женщин (больные, здоровые)

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

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

1. Возрастные страты группы 2 отличались по уровням sFasL (рисунок 1).

Методом линейной регрессии выявлена зависимость концентрации sFasL от возраста у здоровых лиц: $F(1, 63) = 6,928$, $p=0,01$, $R^2=0,101$, скорректированный $R^2=0,087$, константа $B(SE)$ 100,843 (11,596); для возраста $\beta=-0,315$, $B(SE)$ -0,899 (0,338), $p<0,001$.



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

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

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

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

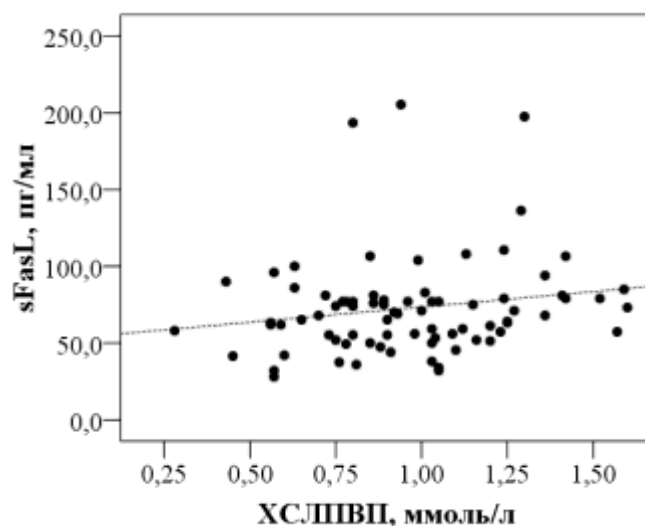
При парном сравнении сывороточные уровни sFasL у больных в группе 1б оказались значимо более высокими, чем в группе 2а: $67,79 \pm 26,12$ против $58,38 \pm 25,79$ пг/мл, $z=-2,145$, $p=0,032$. Также выявлены различия между концентрациями sFasL в группах здоровых лиц 2а и 2б ($z=-3,658$, $p<0,001$). Уровни sFasL у больных групп 1а и 1б не имели значимых отличий

(таблица 2). Уровень sFasL в подгруппе больных ИМ 50 – 59 лет по сравнению с группой здоровых сверстников был значимо выше: $66,97 \pm 31,80$ против $52,81 \pm 13,53$ пг/мл ($z = -2,152$, $p = 0,032$).

Курение обуславливало большую концентрацию sFasL: $23,44 \pm 9,68$ против $18,38 \pm 9,03$ нг/мл у некурящих ($p = 0,045$).

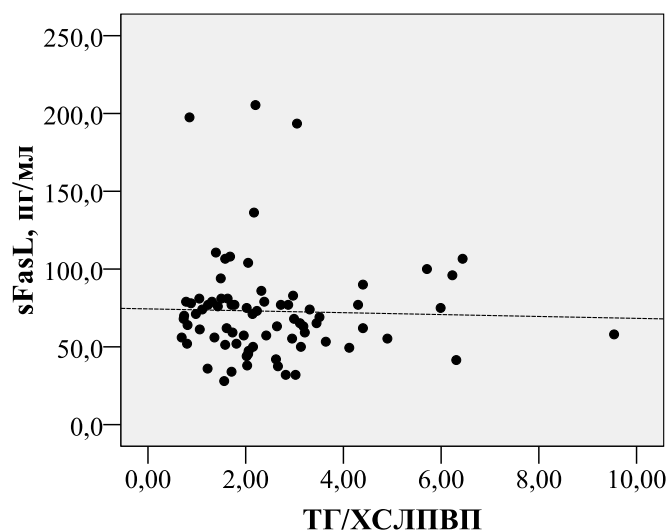
Для изучения взаимовлияний традиционных факторов кардиометаболического риска была выделена группа больных ИМ высокого риска ($n = 48$, средний возраст $58,3 \pm 11,0$ г.). При этом явным лидером среди факторов риска выступала атерогенная дислипидемия (в 88,6% случаев). Были определены: четкая положительная взаимосвязь уровней sFasL и ХСЛПВП ($\rho_s = 0,325$, $p = 0,029$) (рисунок 2) и отрицательные корреляционные связи с уровнем фибриногена крови ($\rho_s = -0,325$, $p = 0,033$), ИМТ ($\rho_s = -0,321$, $p = 0,029$), отношением ТГ/ХСЛПВП ($\rho_s = -0,298$, $p = 0,050$) (рисунок 3).

Уровень sFasL был ассоциирован с артериальной гипертензией (АГ) ($r_s = 0,322$, $p = 0,027$). Больные, страдающие АГ, имели значимо более высокую концентрацию sFasL: $81,80 \pm 37,98$ против $55,30 \pm 11,96$ пг/мл ($z = -2,187$, $p = 0,029$). Кроме того 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 $R^2 = 0,183$.



Примечание. $\rho_s=0,325$, $p=0,029$

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



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

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

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

В группе 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 $sFas_{\text{нг/мл}}/sFasL_{\text{пг/мл}}$ 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 ($80,18 \pm 40,54$ против $88,10 \pm 14,14$ пг/мл, $z = -1,726$, $p = 0,084$). Однако уровни биомаркеров апоптоза у молодых пациентов группы 1а во временной точке 7,0 (5,7 – 10,9) мес. после ИМ продолжали отличаться от таковых у здоровых лиц того же возраста (группа 2а): для sFasL $88,10 \pm 14,14$ против $58,39 \pm 25,79$ пг/мл ($z = -3,585$, $p < 0,001$), для sFas $13,02 \pm 6,27$ против $17,89 \pm 9,32$ нг/мл ($z = -2,073$, $p = 0,038$), для sFas/ sFasL $159,58 \pm 112,76$ против $349,75 \pm 227,34$ ($z = -2,952$, $p = 0,002$).

Методом построения ROC-кривых установлено, что для прогнозирования нового коронарного события в течение 6 – 8 мес. в группе 1а может быть использован уровень sFasL во временной точке 2 недели 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 в группе 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 здоровых лиц в возрасте 22 – 80 лет приблизительно равняется 90,0 пг/мл [8], а в нашем исследовании самый высокий уровень sFasL наблюдался в возрасте 20 – 29 лет (около 82,0 пг/мл). Однако уровень sFas в группе здоровых лиц был значительно выше (около 18,0 нг/мл), чем по данным литературы (около 1,85 нг/мл). Следовательно, на небольшой группе здоровых добровольцев (66 человек) были выявлены признаки дисрегуляции процессов апоптоза со снижением уровня его активатора sFasL и повышением уровня 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 группами больных ИМ и контрольной группой. 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 в группе пожилых больных превышали уровни у молодых здоровых лиц.

Согласно литературным данным сывороточные уровни sFasL повышаются у больных ИМ и нестабильной стенокардией [12], а также есть сведения о вовлеченности Fas-системы в дестабилизацию атеросклеротической бляшки [9]. Именно этим фактом мы объясняем повышенные сывороточные уровни sFasL у молодых больных ИМ и отсутствие физиологического возрастного снижения. Факт пониженного содержания sFasL у здоровых добровольцев г. Архангельска по сравнению с данными литературы [8] 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 [2], а также повышение sFas при инсулинорезистентности [5]. В связи с этим можно предположить, что повышенные уровни sFas у обследованных жителей Европейского Севера могут быть обусловлены инсулинорезистентностью, 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 ценным гуморальным фактором у молодых больных в раннем постинфарктном периоде в плане прогнозирования нового коронарного события в ближайшие 6 – 8 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, авторами 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 фактором риска развития ИБС – метаболическим инсулинорезистентным синдромом. 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.

Яковлева Анна Сергеевна (контактное лицо) - адрес для переписки: 163000, г. Архангельск, ул. Гайдара 18, кв. 2; адрес электронной почты: fox_anyut@mail.ru; тел.: 8(8182)632988, +79217213286

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 plague instability. *Amer. J. Pathol.* 1996; 149:367–80.
2. Blanco-Colio L. M. et al. Decreased circulating Fas-ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. *J. Am. Col. Cardiol.* 2011; 43:1188-94.
3. Boos C. J. et al. Endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6(11):1841-50.

4. Deftereos S. 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.
5. Feinberg M. S., Schwartz R., Behar S. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. *Adv. Cardiol.* 2008; 45:114-26.
6. Gupta S. Molecular mechanisms of apoptosis in the cells of the immune system in human aging. *Immunol. Rev.* 2005; 205:114-29.
7. Ishiyama S. et al. The Fas/Fas Ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats. *J. Immunol.* 2011; 161:4695-701.
8. Kavathia N. et al. Serum markers of apoptosis decrease with age and cancer stage. *Aging* 2009; 1(7):652-63.
9. Martinet W., Kockx M. M., Verh. K. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization. *Acad. Geneesk. Belg.* 2004; 66(1):61-79.
10. Müllauer L. et al. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat. Res.* 2001.; 488(3):211-31.
11. Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 1010:698-709.
12. Shimizu M. et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas-ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *J. Am. Col. Cardiol.* 2002; 39:585-90.
13. Suda T. 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.
14. Yamaguchi S. et al. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas-ligand in patients with congestive heart failure. *J. Cardiol.* 1999; 83:1500-3.
15. Zhao W. S. 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.