

УДК 616–097:578:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.41–45

## Иммунные комплексы и их роль в активации иммунитета при ВИЧ-инфекции

Л.Б. Королевская<sup>1</sup>, Е.В. Сайдакова<sup>1</sup>, К.В. Шмагель<sup>1</sup>, Н.Г. Шмагель<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13),<sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (614088, г. Пермь, ул. Архитектора Связева, 21)

У 30 ВИЧ-инфицированных пациентов определено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и относительное количество активированных Т-лимфоцитов. Установлены прямые корреляционные связи между концентрацией ЦИК и активацией Т-клеток. Исследована роль иммунных комплексов, содержащих антигены ВИЧ и противовирусные антитела, в активации клеток врожденного иммунитета. Выявлено, что стимуляция мононуклеаров неинфицированных доноров такими иммунными агрегатами приводит к усилению генерации кислорода и значительному увеличению относительного количества CD14<sup>+</sup>-клеток, синтезирующих интерлейкин-6. По-видимому, иммунные комплексы могут считаться еще одним из факторов активации иммунитета при ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, активация иммунокомпетентных клеток, циркулирующие иммунные комплексы, активированные Т-лимфоциты

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), приводит к постепенному снижению численности Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, развитию тяжелого иммунодефицита и гибели больного от оппортунистических инфекций. К настоящему времени установлено, что одной из причин истощения Т-клеток CD4<sup>+</sup> служит хроническая иммунная активация [13]. У ВИЧ-инфицированных субъектов показатели активации иммунитета оказываются более информативными для прогноза заболевания, чем концентрация вируса в крови [9]. Следует отметить, что состояние активации характерно не только для Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, но и для В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, Т-клеток CD8<sup>+</sup>, NK-клеток [2, 10, 12]. Причины системной активации иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции остаются малопонятными и, по-видимому, могут быть многофакторными. Среди этих факторов рассматривают сам вирус и его продукты, сопутствующие инфекционные агенты (цитомегаловирус, возбудитель туберкулеза, вирус Эпштейна–Барра) [13]. Ряд авторов связывает активацию иммунитета при ВИЧ-инфекции с влиянием провоспалительных цитокинов, гомеостатической пролиферацией, снижением численности регуляторных Т-клеток, микробной транслокацией из кишечника [3–6].

Мы предполагаем, что, наряду с уже известными этиологическими факторами активации иммунитета, важную роль в этом процессе могут играть комплексы «антиген–антитело». Иммунные комплексы, состоящие из антигенов ВИЧ и противовирусных антител, постоянно присутствуют в кровотоке ВИЧ-инфицированных пациентов [11]. Также известно, что лигирование Fcγ-рецепторов на поверхности макрофагов

комплексами, содержащими иммуноглобулин G, приводит к активации клеток [1].

Целью данного исследования была оценка способности иммунных комплексов, в состав которых входят антигены ВИЧ и вирусспецифические антитела, активировать моноциты периферической крови.

### Материал и методы

План работы был одобрен этическим комитетом Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (рег. № IRB00008964). Было обследовано 30 ВИЧ-инфицированных пациентов и 16 относительно здоровых людей. Для оценки стимуляции моноцитов иммунными комплексами в условиях *in vitro* дополнительно была использована кровь 10 здоровых добровольцев. Каждый участник дал письменное информированное согласие. ВИЧ-инфицированные больные и неинфицированные доноры были сопоставимы по возрасту и полу. Критерием включения в исследование было отсутствие вирусных гепатитов С и В. Забор крови проводили натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (Improvacuter). Мононуклеарные клетки получали центрифугированием (1500 об./мин, 40 мин) в градиенте плотности Диаколл (1,077, «Диа-М»). Выделенные клетки дважды отмывали в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) и подсчитывали в камере Горяева.

Активацию Т-клеток оценивали по экспрессии молекул CD38 и HLA-DR методом проточной цитометрии (FACSCalibur, Becton Dickinson) с применением моноклональных антител CD3-FITC, CD4-PE, CD8-PE, CD38-PE/Cy5, HLA-DR-APC и соответствующих изотипических контролей (BioLegend). Клетки,

одновременно несущие маркеры CD38 и HLA-DR, определяли как активированные.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) выделяли методом преципитации в полиэтиленгликоле-6000 (Merck) после отделения плазмы крови центрифугированием (3000 об./мин, 10 мин). Для дифференцировки комплексов по размерам использовали две концентрации полимера – 3 и 4%. После отмывания ЦИК осадок ресуспензировали в 200 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора (рН 7,4). В составе выделенных преципитатов определяли содержание иммуноглобулинов классов G, M и A методом количественной турбидиметрии согласно прилагаемой инструкции (Chronolab).

С целью создания модельных иммунных комплексов для стимуляции клеток использовали планшет из коммерческого набора реагентов для выявления антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (НПО «Диагностические системы»). На поверхности лунок планшета производителем была сорбирована смесь рекомбинантных антигенов: ВИЧ-1 (p24gag, gp41env, gp120env, p31pol), мозаичный рекомбинантный антиген ВИЧ-1 группы O (p17/24/gp120-gp41), ВИЧ-2 (gp32env, gp36env). Для формирования иммунных комплексов в лунку вносили 100 мкл пулированного образца плазмы крови ВИЧ-инфицированных лиц, содержащей противовирусные антитела (проба «антиген+, антитела+»). В контрольные лунки добавляли 100 мкл пулированного образца плазмы крови ВИЧ-негативных добровольцев (проба «антиген+, антитела-») или 100 мкл раствора Хенкса (Sigma-Aldric) – проба «антиген+». Планшет инкубировали при 37°C в течение часа. Перед внесением моноклеточных клеток лунки планшета пятикратно промывали раствором Хенкса.

Взаимодействие клеток с модельными иммунными агрегатами оценивали по генерации активных форм кислорода в люминолзависимой хемилюминесценции. В каждую лунку планшета с модельными комплексами вносили  $4 \times 10^5$  моноклеточных клеток здоровых людей и раствор люминола (10 мкМ, Fluka). Объем лунки доводили до 100 мкл раствором Хенкса. Измерение интенсивности свечения проводили при 37°C в течение 20 мин в динамическом режиме на микропланшетном люминометре (Luminoskan Ascent). Интервал между измерениями составлял одну минуту. Полученные результаты обрабатывали с помощью прилагающегося к прибору программного обеспечения. Вычисляли площадь под кривой люминесценции, результат выражали в виде интегральных значений – relative luminescence light units (RLU).

Активацию моноцитов (CD14<sup>+</sup>), стимулированных комплексами «антиген-антитело», оценивали методом проточной цитометрии по внутриклеточной экспрессии интерлейкина-6. В лунки планшета с модельными иммунными комплексами вносили  $5 \times 10^5$  клеток здоровых доноров в 300 мкл среды RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), содержащей 20мМ HEPES и 2мМ

L-глутамин, 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific), 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific). Пробы культивировали (5% CO<sub>2</sub>, влажная камера, 37°C) в течение 24 часов. За четыре часа до окончания инкубации в лунки вносили раствор брэфелдина А (5 мкг/мл, BioLegend). Внутриклеточное определение интерлейкина-6 в популяции моноцитов проводили после фиксации и пермеабелизации клеток (буферы BioLegend) с использованием моноклональных антител CD14-FITC, IL-6-PE и изотипических контролей (BioLegend).

Полученные данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (25–75-й перцентили). Достоверность различий определяли на основе критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена.

#### Результаты исследования

В крови всех обследованных присутствовали иммунные комплексы, содержавшие, в основном, иммуноглобулины G и M. Иммуноглобулины этих классов входили в состав крупных и небольших по размерам ЦИК. У ВИЧ-инфицированных концентрации ЦИК с обоими иммуноглобулинами значительно превышали соответствующие показатели здоровых лиц.

Содержание иммуноглобулина G в составе крупных комплексов (рис. 1, а) у ВИЧ-зараженных и здоровых людей отличалось статистически значимо: 314 мг/л (177,4–382,9 мг/л) и 124,1 мг/л (92,0–165,4 мг/л), соответственно. Кроме того, в крови ВИЧ-позитивных пациентов в высоких концентрациях присутствовали низкомолекулярные ЦИК, содержавшие иммуноглобулин G (рис. 1, б). Их уровень составил 685,1 мг/л (266,8–962,8 мг/л). У здоровых субъектов этот показатель был существенно ниже – 212,9 мг/л (124,4–247,2 мг/л).

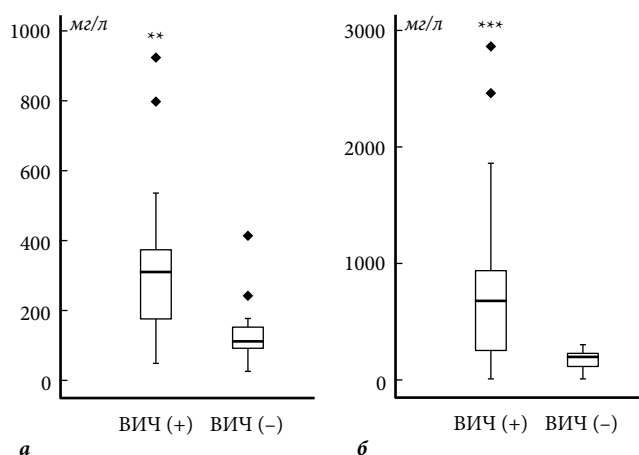


Рис. 1. Концентрация иммуноглобулина G в составе дифференцированных по размерам ЦИК у ВИЧ-инфицированных и здоровых людей:

а – крупные ЦИК, б – небольшие по размерам ЦИК. Для каждой группы показаны: медиана, интерквартильный размах и 10–90%-ный интервал (\*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ).

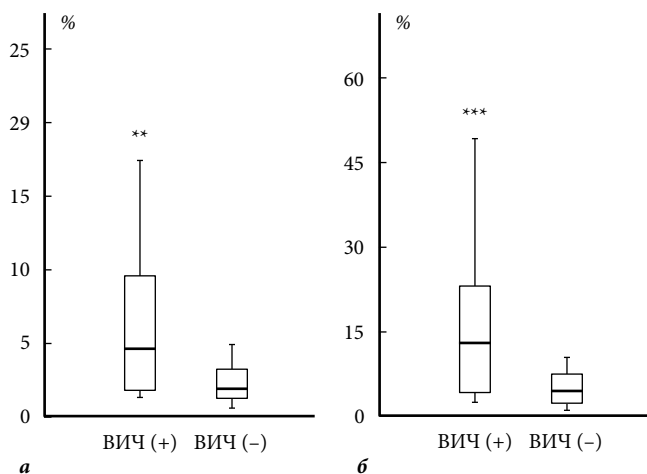


Рис. 2. Активация Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции: а – активированные Т-лимфоциты CD4+, б – активированные Т-лимфоциты CD8+. Для каждой группы показаны медиана, интерквартильный размах и 10–90%-ный интервал (\*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001).

При оценке ЦИК, содержавших иммуноглобулин М, было установлено, что у всех обследованных людей концентрация данного иммунного белка в составе агрегатов различных размеров была значительно ниже, чем иммуноглобулина G. Уровень крупных ЦИК, содержавших иммуноглобулин М, у ВИЧ-инфицированных и здоровых людей оказался равным 62,7 мг/л (41,6–82,5 мг/л) и 41,9 мг/л (39,5–44,6 мг/л), соответственно. У ВИЧ-инфицированных больных основная доля ЦИК, имевших в составе иммуноглобулин М, была представлена небольшими по размерам агрегатами. Их концентрация в 4,8 раза превышала соответствующий показатель неинфицированных лиц. Уровень иммуноглобулина М в составе низкомолекулярных ЦИК у ВИЧ-инфицированных и здоровых людей составил, соответственно, 130,1 мг/л (45,4–276,6 мг/л) и 27,2 мг/л (11,2–53,0 мг/л), p<0,001.

Доля активированных Т-клеток у пациентов с ВИЧ-инфекцией была выше по сравнению с контрольной группой. Относительное количество CD4+CD38+HLA-DR+ лимфоцитов (рис. 2, а) у ВИЧ-инфицированных и здоровых составило 4,6% (1,9–8,7%) и 1,7% (1,2–2,7%), p<0,01, соответственно. При оценке активированных Т-лимфоцитов CD8+ оказалось, что у всех обследованных их доля была выше, чем CD4+-клеток (рис. 2, б). У неинфицированных субъектов этот показатель рав-

нялся 4,1% (2,3–7,3%). При этом у инфицированных лиц процентное содержание CD8+-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих молекулы CD38 и HLA-DR, было существенно выше: 12,9% (4,6–22,5%, p<0,001). Полученные данные свидетельствуют о том, что у обследованных нами ВИЧ-инфицированных пациентов Т-лимфоциты периферической крови находились в активированном состоянии.

Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем ЦИК и активацией Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации, как крупных, так и небольших по размерам комплексов, содержавших иммуноглобулин G, прямо коррелировали с относительным количеством активированных Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ (рис. 3). Кроме того, проверка связи активации Т-клеток с концентрацией ЦИК, в состав которых входил иммуноглобулин М, выявила прямую статистически значимую зависимость. Так, повышение содержания активированных Т-лимфоцитов CD4+ было ассоциировано с увеличением концентрации, как низкомолекулярных, так и крупных ЦИК: R=0,568 (p<0,01) и R=0,412 (p<0,05), соответственно. Для Т-клеток CD8+ определены аналогичные значимые связи: R=0,676 (p<0,001) и R=0,307 (p<0,05), соответственно.

Контакт моноклеарных клеток с иммунными комплексами, в состав которых входят антигены ВИЧ и противовирусные антитела, сопровождался значительным усилением генерации клетками активных форм кислорода (рис. 4, а). В пробах, содержащих только антигены ВИЧ, показатель интенсивности хемилюминесценции был относительно невысоким и составил 3,2 RLU (0,5–4,8 RLU). Также установлено существенное увеличение силы свечения клеток, стимулированных иммунными агрегатами с антигенами ВИЧ и противовирусными антителами. Показатель хемилюминесценции в таких пробах составил 16,3 RLU (11,3–28,1 RLU, p<0,001). Однако в пробах, содержащих антигены ВИЧ без вирусспецифических антител, интенсивность свечения была почти в три раза ниже – 5,9 RLU (5,0–9,4 RLU, p<0,01). При этом сила свечения клеток в пробах, имевших в своем составе антигены ВИЧ, но не содержавших вирусспецифических антител, статистически значимо превышала соответствующее значение в пробах, где присутствовали только антигены ВИЧ.

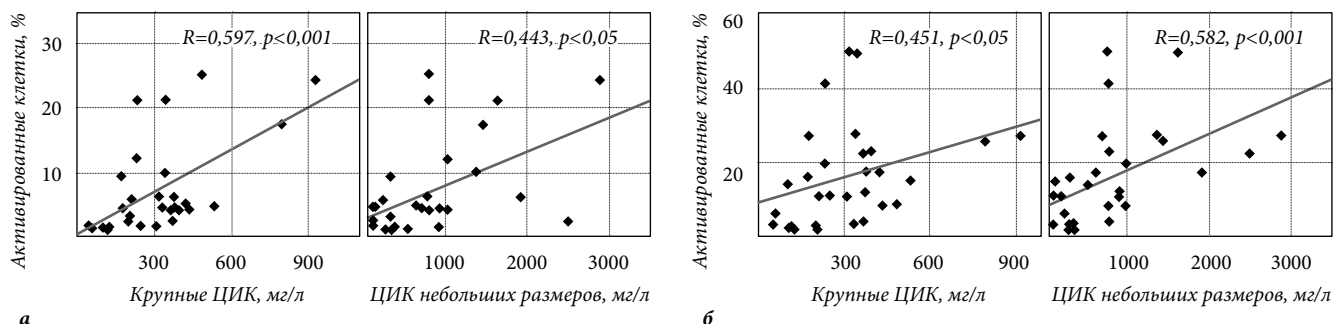


Рис. 3. Корреляции между уровнем ЦИК, содержавших иммуноглобулин G, и долей активированных Т-лимфоцитов: а – активированные CD4+-лимфоциты, б – активированные CD8+-лимфоциты.

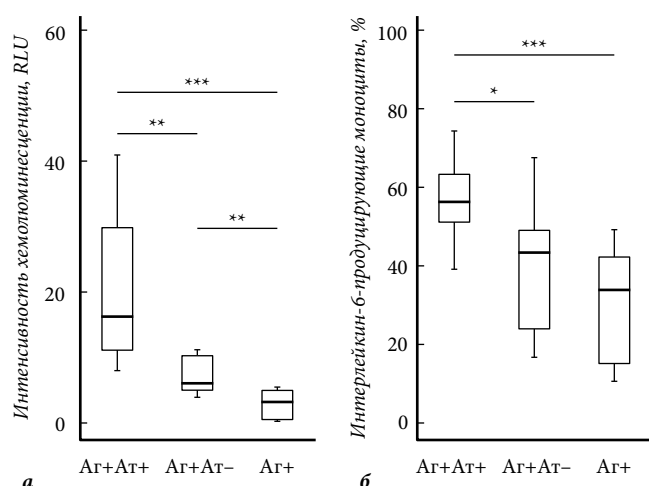


Рис. 4. Активация моноцитов периферической крови здоровых доноров, стимулированных иммунными комплексами, содержащими антигены ВИЧ (Аг) и противовирусные антитела (Ат): а – продукция активных форм кислорода, б – продукция интерлейкина-6. Аг+Ат+ – наличие в пробе антигенов ВИЧ и плазмы крови ВИЧ-зараженных, содержащей противовирусные антитела; Аг+Ат- – наличие в пробе антигенов ВИЧ и плазмы крови здоровых людей без вирусспецифических антител; Аг+ – наличие в пробе только антигенов ВИЧ (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ).

Продукция клетками интерлейкина-6 была отмечена во всех пробах, независимо от наличия или отсутствия комплексов «антиген–антитело» (рис. 4, б). При этом уровень синтеза цитокина существенно возрастал при их стимуляции иммунными агрегатами. Доля моноцитов, продуцирующих интерлейкин-6, в пробах, содержащих антигены ВИЧ и противовирусные антитела, и в пробах, содержащих только антигены без вирусспецифических антител, составила, соответственно, 55,8% (51,0–61,8%) и 43,1% (24,7–48,3%),  $p < 0,05$ . Относительное количество клеток, продуцирующих интерлейкин-6, стимулированных только антигенами ВИЧ было значимо ниже: 33,4% (15,4–40,7%).

#### Обсуждение полученных данных

Известно, что иммунная активация в значительной мере определяет прогрессирование заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исходя из того, что в активированном состоянии находятся различные иммунокомпетентные клетки [10, 12], ее причиной, по-видимому, служат разнообразные факторы. Мы предположили, что комплексы «антиген–антитело» могут быть еще одним стимулятором иммунитета при ВИЧ-инфекции.

Иммунные комплексы постоянно присутствуют в кровотоке ВИЧ-инфицированных пациентов и более чем 80% случаев в их составе имеется иммуноглобулин G [11]. Проведенное нами определение ЦИК у ВИЧ-позитивных больных показало наличие в крови высоких концентраций комплексов, содержащих иммуноглобулины классов G и M. Более того, впервые выявлена прямая зависимость между концентрацией ЦИК и относительным количеством активированных Т-лимфоцитов, что может свидетельствовать о наличии *in vivo* взаимосвязи между комплексами «антиген–ан-

титело» и активацией Т-клеток. Взаимодействие с иммунными комплексами реализуется через находящиеся на поверхности клетки рецепторы к Fc-фрагментам антител [14, 15]. Эти рецепторы широко представлены на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и, как правило, не присутствуют на поверхности Т-лимфоцитов (за исключением  $\gamma\delta$ -клеток) [7, 8]. Это предполагает, что активирующий эффект иммунных комплексов может быть опосредованным и реализоваться, в том числе, через клетки врожденного иммунитета.

Мы показали, что взаимодействие мононуклеарных клеток с комплексами «антигены–антитела против ВИЧ» приводит к усилению генерации кислорода и существенному увеличению доли CD14<sup>+</sup>-клеток, синтезирующих интерлейкин-6. Таким образом, установлено, что иммунные комплексы способны стимулировать иммунокомпетентные клетки и, по-видимому, могут быть еще одним фактором активации иммунитета при ВИЧ-инфекции.

#### Выводы

1. В кровотоке ВИЧ-инфицированных пациентов иммунные комплексы присутствуют в крайне высоких концентрациях.
2. Концентрация ЦИК прямо связана с активацией Т-лимфоцитов *in vivo*.
3. Иммунные комплексы, содержащие антигены ВИЧ и противовирусные антитела, способны активировать клетки врожденного иммунитета.

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер госрегистрации темы: 01201353248).

#### Литература / References

1. Anderson C.F., Mosser D.M. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage // *J. Leuk. Biology.* 2002. Vol. 72, No. 1. P. 101–106.
2. Bastidas S., Graw F., Smith M.Z. [et al.]. CD8<sup>+</sup> T cells are activated in an antigen-independent manner in HIV-infected individuals // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No. 4. P. 1732–1744.
3. Biancotto A., Grivel J.C., Iglehart S.J. [et al.]. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1 // *Blood.* 2007. Vol. 109, No. 10. P. 4272–4279.
4. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. [et al.]. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, No. 12. P. 1365–1371.
5. Catalfamo M., Wilhelm C., Tcheung L. [et al.]. CD4 and CD8 T cell immune activation during chronic HIV infection: roles of homeostasis, HIV, type I IFN, and IL-7 // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, No. 4. P. 2106–2116.
6. Eggena M.P., Barugahare B., Jones N. [et al.]. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174, No. 7. P. 4407–4414.
7. Garcia-Garcia E., Rosales C. Fc receptor signaling in leukocytes: Role in host defense and immune regulation // *Current Immunology Reviews.* 2009. Vol. 5. P. 227–242.
8. Guillemins M., Bruhns P., Saeys Y. [et al.]. The function of Fc $\gamma$  receptors in dendritic cells and macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14, No. 2. P. 94–108.
9. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H. [et al.]. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS // *AIDS.* 2003. Vol. 17, No. 13. P. 1881–1888.
10. Kuri-Cervantes L., de Oca G.S., Avila-Rios S. [et al.]. Activation of NK cells is associated with HIV-1 disease progression // *J. Leukoc. Biol.* 2014. Vol. 96, No. 1. P. 7–16.

11. Liu P., Overman R.G., Yates N.L. [et al.]. Dynamic antibody specificities and virion concentrations in circulating immune complexes in acute to chronic HIV-1 infection // *J. Virol.* 2011. Vol. 85, No. 21. P. 11196–11207.
12. Moir S., Fauci A.S. B cells in HIV infection and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9, No. 4. P. 235–245.
13. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation // *Immunological Reviews.* 2013. Vol. 254. P. 78–101.
14. Rosales C. Fc-gamma receptor heterogeneity in leukocyte functional responses // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 280.
15. Tanaka M., Krutzik S.R., Sieling P.A. [et al.]. Activation of Fc RI on monocytes triggers differentiation into immature dendritic cells that induce autoreactive T cell responses // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 2349–2355.

Поступила в редакцию 06.09.2018.

#### IMMUNE COMPLEXES AND THEIR ROLE IN ACTIVATION OF IMMUNITY IN HIV-INFECTION

L.B. Korolevskaya<sup>1</sup>, E.V. Saydakova<sup>1</sup>, K.V. Shmagel<sup>1</sup>, N.G. Shmagel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Perm Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (13 Goleva St. Perm 614081 Russian Federation), AIDS Prevention Centre (21 Arhitektora Sviyazeva St. Perm 614088 Russian Federation)

**Objective.** Immune activation is the main predictor of the progression of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The reasons remain incomprehensible and, probably, can be multifactorial. We suggest that immune complexes are also capable of stimulating immunocompetent cells.

**Methods.** We examined 30 HIV-infected patients who had concentrations of circulating immune complexes and the relative amount of activated T-lymphocytes. *In vitro* interaction of mononuclear cells of peripheral blood of uninfected donors with immune complexes containing HIV-antigens and antiviral antibodies.

**Results.** It was found that the concentration of circulating immune complexes is directly related to the activation of T-lymphocytes. It has been shown that the interaction of mononuclear cells of healthy donors with immune complexes leads to a significant increase in the proportion of CD14<sup>+</sup> monocytes producing interleukin-6 and to enhance the production of reactive oxygen species.

**Conclusions.** Immune complexes containing HIV-antigens and antiviral antibodies are able to activate immunocompetent cells. Such complexes may be another factor in the activation of immunity in HIV-infection.

**Keywords:** human immunodeficiency virus, immunocompetent cells activation, circulating immune complexes, activated T-lymphocytes

Pacific Medical Journal, 2018, No. 4, p. 41–45.

УДК 616–005.8–089.819.843–089.168.1–06:616.153.96

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.45–48

## Анализ показателей матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

Н.И. Грачев<sup>1</sup>, В.Е. Красников<sup>1</sup>, Е.П. Турмова<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, В.Ю. Рублев<sup>2</sup>, С.А. Назаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup>Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57)

Обсуждается роль белков острой фазы, влияющих на состояние межклеточного матрикса. Представлен анализ содержания матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса в сыворотке крови пациентов до и после чрескожных коронарных вмешательств. Показана возможность использования сывороточной концентрации матричной металлопротеиназы-9 (426,8–978,4 нг/мл), как предиктора ранних послеоперационных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам.

**Ключевые слова:** протеиназы внеклеточного матрикса, коронарный атеросклероз, осложнения эндоваскулярных вмешательств, ROC-анализ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире по смертности и инвалидизации. Ишемическая болезнь сердца и, в частности, ее крайнее проявление – острый инфаркт миокарда (ОИМ) лидирует по данным показателям среди этих нозологий [7]. Столь высокая социальная значимость острых нарушений коронарного кровотока диктует актуальность непрерывного изучения его патофизиологических механизмов. Современные медицинские технологии позволяют значительно улучшить качество оказываемой помощи пациентам с ОИМ. Развитие кардиологии сегодня невозможно представить без

эндоваскулярных методов лечения, а именно – чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Только в Российской Федерации за 2015 г. выполнено 202 217 стентирований коронарных артерий, и с каждым годом количество подобных операций увеличивается [5]. Считается, что ЧКВ можно считать «золотым стандартом» лечения острого коронарного синдрома, в том числе и ОИМ. Неблагоприятные события и осложнения эндоваскулярных вмешательств, которые определяют прогноз заболевания, остаются нерешенной проблемой интервенционной кардиологии, их механизмы с точки зрения иммунобиохимических процессов обсуждаются во всем мире. Уже не вызывает сомнений тот факт, что атеросклероз по

Грачев Никита Игоревич – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ; e-mail: nik-vgmu@yandex.ru