

Оригинальная статья
УДК 616.24-007.272-036.12:616.127-005.8-06
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53>

Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких

А.В. Наумов¹, Т.В. Прокофьева¹, О.С. Полунина¹, Л.В. Сароянц², Е.А. Полунина¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Полунина Екатерина Андреевна, gilti2@yandex.ru

Аннотация. Цель: изучить уровни белка теплового шока 70 и зависимость от аннексина V апоптоза клеток при инфаркте миокарда с различным течением заболевания и на фоне сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких. **Материалы и методы:** обследованы 65 больных инфарктом миокарда; у 37 из них инфаркт миокарда развился на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, у 28 — без таковой. Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия подъёма сегмента ST. В группу контроля вошли 30 соматически здоровых лиц. **Результаты:** у всех обследуемых больных значения исследуемых биомаркеров были значимо выше, чем у соматически здоровых лиц. Значение изучаемых биомаркеров было достоверно выше у больных без сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких. У больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST значение исследуемых биомаркеров было достоверно больше, чем у больных без подъёма сегмента ST у всех больных. **Заключение:** более высокие значения исследуемых биомаркеров в группе коморбидных больных по сравнению с лицами с инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни лёгких можно связать с интенсификацией процесса апоптоза на фоне хронического системного воспаления, которое ухудшает клиническое течение обоих заболеваний. Большее значение уровней белка теплового шока 70 и зависимость от аннексина V апоптоза клеток у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST по сравнению с больными без подъёма сегмента ST обусловлено объёмом поражения миокарда.

Ключевые слова: апоптоз, аннексин V, белки теплового шока, белок теплового шока 70, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53.

Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease

A. V. Naumov¹, T. V. Prokofieva¹, O. S. Polunina¹, L. V. Saroyants², E. A. Polunina¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Leprosy Research Institute, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Polunina, gilti2@yandex.ru

Abstract. Objective: To study the levels of heat shock protein 70 (HSP70) and annexin V-dependent apoptosis of cells in myocardial infarction (MI) with a different course of the disease and in the setting of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and Methods:** Sixty-five patients with MI were examined; 37 of them developed MI in the setting of COPD, and 28 patient had MI without COPD. The subjects were divided into subgroups depending on the presence of ST segment elevation. The control group included 30 somatically healthy individuals. **Results:** In all examined patients with MI and in patients with MI with COPD, the number of annexin V-associated apoptotic cells and the level of HSP70 was statistically significantly higher than in healthy individuals. The value of the studied biomarkers was statistically significantly higher than in patients without COPD. In patients with MI with ST segment elevation, the values of the studied biomarkers were statistically significantly higher in patients without ST segment elevation in all the examined patients. **Conclusions:** Higher values of the studied biomarkers in the group of comorbid patients compared with those with MI without COPD may be associated with intensified apoptosis in the setting of chronic systemic inflammation, which worsens the clinical course of both diseases. The greater significance of the levels of HSP70 and annexin V-dependent cell apoptosis in patients with MI with ST segment elevation compared with patients without ST segment elevation is due to the volume of myocardial lesion.

Keywords: apoptosis, annexin V, heat shock proteins, HSP70, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Naumov A. V., Prokofieva T. V., Polunina O. S., Saroyants L. V., Polunina E. A. Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53.

Введение

В настоящее время существенно увеличивается распространённость заболеваний, при которых развивается коморбидное состояние, в частности на фоне хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Часто это приводит к летальному исходу [1]. ХОБЛ, по ряду клинических и лабораторных показателей, усугубляет течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний. В длинном списке болезней, сопутствующих ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как правило, считаются наиболее значимыми. Среди пациентов с ХОБЛ сосуществующие ССЗ неизменно связаны с более высокими показателями госпитализации, внутрибольничной смертности и повторной госпитализации в течение 30 дней, а также с увеличением продолжительности пребывания в стационаре [2]. Кроме того, наличие ССЗ повышает риск и продолжительность обострений ХОБЛ [3], а возникновение этих обострений, в свою очередь, увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых нарушений [4].

Основной причиной ХОБЛ является курение сигарет, которое, как известно, вызывает эндотелиальную дисфункцию. У пациентов с ХОБЛ наблюдаются изменения в эндотелии, как в лёгочном, так и в системном кровообращении, что может предрасполагать к лёгочной гипертензии и/или сердечно-сосудистым событиям [5, 6]. Проблема сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ сложна и до сих пор недостаточно изучена. Несомненно, рассматриваемые патологические состояния утяжеляют течение чего? и ускоряют темпы взаимного развития.

Понимание патогенетических аспектов, связывающих ХОБЛ и различные формы ССЗ, за последнее десятилетие значительно расширилось [7, 8], но механизмы, которые лежат в их основе, недостаточно понятны. К ключевым относятся общие факторы риска, хроническое системное воспаление, гиперинфляция лёгких, тканевая гипоксия, лёгочная гипертензия, окислительный стресс, а также генетические факторы и фенотип ХОБЛ [9]. Одним из общих механизмов, привлекающих всё большее внимание исследователей, является апоптоз. Фактически апоптоз эндотелиальных клеток — это один из факторов, способствующих развитию эмфиземы лёгких, и дополнительный критерий повреждения эндотелия и гемостаза. При ИМ апоптозу принадлежит решающая роль в реализации поражения сердца.

Часто используемым маркером апоптоза является аннексин V. Это кальций-зависимый гликопротеин с сильной антикоагулянтной способностью, проявляющейся *in vitro*. Данное свойство обусловлено способностью аннексина V вытеснять белки свёртывания с поверхности фосфолипидов, продлевая фосфолипид-зависимые реакции свёртывания. Аннексин V обладает высоким сродством к апоптотическим структурам благодаря тому факту, что они продуцируют большое количество фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина (ФС). Это было

подтверждено в различных исследованиях как *in vitro* [10], так и *in vivo* [11]. Аннексин V является белком с положительным потенциалом, который с высокой аффинностью и специфичностью связывается с отрицательно заряженным ФС на поверхности апоптотических клеток. При флуоресцентной индикации аннексина V фосфолипиды могут быть обнаружены с помощью цитометрии потока. Имеются данные о возможности применения аннексина V для мониторинга апоптоза в реальном времени [12].

В регуляции процессов апоптоза участвуют индуцируемые стрессом белки теплового шока (БТШ), одним из основных представителей которых является белок теплового шока с массой 70 кДа (БТШ70). БТШ70 — это белок самосохранения, который поддерживает клеточный гомеостаз в условиях стресса. Он действует как молекулярный шаперон, играя важную роль в укладке, сборке, транспорте и деградации белка. Он же помогает предотвратить денатурацию и агрегацию белка [13]. Однако роль этого белка не сводится только к антиапоптотическому эффекту. Имеются свидетельства того, что он способен проявлять также противоположные проапоптотические свойства. То есть механизмы взаимосвязи апоптоза и экспрессии БТШ при заболеваниях сердца остаются во многом не ясными.

Лучшее понимание обстоятельств, которые вызывают апоптоз во время инфаркта миокарда и после него, а также понимание клеточных механизмов, которые контролируют апоптоз, может привести к новым терапевтическим стратегиям, ограничивающим повреждение тканей миокарда при инфаркте.

Цель исследования — изучить уровни БТШ70 и зависимость от аннексина V апоптоза клеток при ИМ с различным течением заболевания и на фоне сопутствующей ХОБЛ.

Материалы и методы

Было обследовано 65 больных ИМ; у 37 из них ИМ развился на фоне ХОБЛ, у 28 не имелось ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания. Наблюдение за больными осуществлялось в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в период с 2018 по 2019 гг. Перед включением в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в нём.

Медиана возраста обследованных составила 52,8 [45,8; 60] года. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических рекомендаций «Четвёртое универсальное определение инфаркта миокарда» Европейского общества кардиологов (2018 г.). Критериями включения в основные группы являлись возраст до 60 лет, I тип ИМ. В исследование не включались пациенты с другими типами ИМ, с терминальной печёночной и почечной недостаточностями (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.), онкологическими заболеваниями.

В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ диагноз «Лёгочная патология», а также тяжесть течения ХОБЛ были верифицированы ранее. Все больные с ХОБЛ имели II–III стадии заболевания вне обострения. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (пересмотр 2019 г.). Медиана длительности ХОБЛ составила 17,5 [7,4; 24,6] лет. У всех пациентов отмечалось курение в анамнезе. На момент госпитализации курящими были 87,8% пациентов с ХОБЛ. Средний индекс курения составил 34,6 пачка-лет. В 96% случаев наблюдаемыми были мужчины с длительным анамнезом курильщика на момент исследования.

Для изучения взаимосвязи изучаемых показателей у больных с ИМ в зависимости от подъема на ЭКГ сегмента ST обследуемые были разделены на подгруппы — с подъёмом ST и без. Среди больных ИМ без сопутствующей ХОБЛ у 14 человек был диагностирован ИМпST и у 14 — ИМбпST. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ у 19 человек был диагностирован ИМпST, у 18 — ИМбпST.

Группа контроля была представлена 30 соматически здоровыми лицами, проходившими обследование в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы с группой больных ИМ по возрастнополовому составу и являлись соматически здоровыми.

Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.09.2016, протокол № 1). Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Для оценки количества апоптотических клеток использовался набор ANNEXIN V-FITC/7 AAD (Beckman Coulter, USA). Принцип действия реагентов основан на высоком сродстве аннексина V и ФС и специфичном связывании 7-аминоактиномицина (7AAD) с нуклеотидными парами гуанин-цитозин в ДНК. Выделение мононуклеаров осуществляли с помощью центрифугирования венозной крови на градиенте плотности «Фиколгипак» Pharmacia Fine Chemicals (Швеция). Среди популяции лимфоцитов определяли клетки, находящиеся в апоптозе и/или некрозе, с помощью двумерных гистограмм. Апоптоз анализировали в процессе проточной цитометрии с использованием проточного цитометра «Navios» (Beckman Coulter, USA). Контроли, включённые в настройку компенсации и квадранты, представляли собой клетки, окрашенные только аннексином V FITC, и клетки, окрашенные только 7AAD. Клетки были определены как интактные, то есть жизнеспособные клетки (AV-/7AAD-), клетки на ранней стадии апоптоза (AV+/7AAD-), клетки на поздней стадии апоптоза (AV+/7AAD+), погибшие клетки (AV-/7AAD+). Каждую субпопуляцию выражали как процент от общей численности мононуклеаров. Концентрацию белка БТШ70 (нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью набора («Enzo Life Science», США) на микропланшетном фотометре «Invitrologic» (Россия) с использованием промывателя планшет «Stat Fax 2600» (США) и шейкера-встряхивателя «ST-3 SkyLine» (Латвия).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы STATISTICA 10.0. Описательные характеристики представлены медианой, 25-м и 75-м перцентилями. Для сравнения двух независимых групп

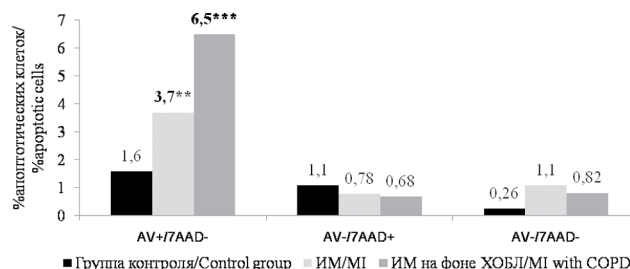


Рисунок 1. Медианы количества циркулирующих аннексин V-мононуклеаров (%) в периферической крови у больных ИМ и соматически здоровых лиц.

Figure 1. Medians of the number of circulating annexin V-mononuclears (%) in peripheral blood in patients with MI and somatically healthy individuals.

Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; статистически значимые различия с группой контроля.

Note: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, statistically significant differences with the control group.

использовался анализ ранговых вариаций с применением непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, трех и более групп — с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе содержания циркулирующих аннексин V-мононуклеаров в периферической крови у больных ИМ и здоровых лиц было установлено, что наибольшее число апоптотических клеток выявляется при ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 1).

В этой группе больных содержание апоптотических мононуклеаров составило 6,5 [3,4–12,3] %, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля, где содержание этих клеток составило 1,6 [0,8–2,4] % ($p < 0,001$), так и с больными ИМ без ХОБЛ — 3,7 [2,1–4,9] % ($p < 0,01$). У больных с ИМ без ХОБЛ также отмечались статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,01$). Статистически значимых различий в содержании других циркулирующих мононуклеаров, как жизнеспособных (интактные клетки), так и клеток на поздней стадии апоптоза и погибших клеток, не выявлено.

При исследовании уровня БТШ70 установлено, что у больных с ИМ независимо от сопутствующей бронхолегочной патологии этот показатель был значимо выше по сравнению с группой здоровых лиц, причём наиболее высокий его уровень отмечался в группе ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 2).

У лиц в этой группе уровень БТШ70 составил 0,95 [0,71–1,56] нг/мл, что было достоверно выше как по сравнению с группой ИМ без ХОБЛ — 0,48 [0,36–0,98] нг/мл ($p < 0,05$), так и с группой контроля — 0,12 [0,05–0,37] нг/мл ($p < 0,01$). В группе больных ИМ без ХОБЛ также отмечался статистически значимо ($p < 0,01$) более высокий уровень БТШ70 по сравнению с группой контроля.

При изучении взаимосвязи уровней аннексин-зависимого апоптоза у больных с ИМ от подъёма сегмента ST было установлено (табл. 1), что у больных с ИМ с подъёмом ST независимо от сопутствующей

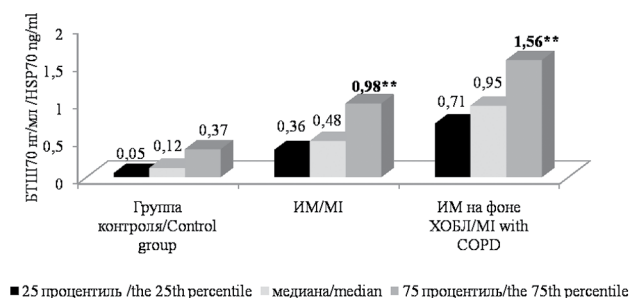


Рисунок 2. Уровни БТШ70 у больных ИМ и здоровых лиц.
Figure 2. The levels of BTSH70U of MI patients and healthy individuals.

Примечание: ** — статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,01$.

Note: ** — statistically significant differences with the control group, $p < 0.01$.

бронхолегочной патологии отмечается повышение содержания апоптотических клеток.

При ИМпСТ число клеток, находящихся на стадии раннего апоптоза, составило 3,9 [2,3–4,9] %, что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных ИМбпСТ, где этот показатель составил 2,4 [1,8–3,1] %. Самое значительное повышение числа апоптотических клеток на этой стадии апоптоза отмечалось при ИМ с подъемом сегмента ST в группе коморбидных больных — 7,6 [4,4–12,3] %, что статистически значимо превышало данный показатель как у больных ИМбпСТ ($p < 0,01$), так и у больных ИМпСТ ($p < 0,05$).

В коморбидной группе ИМбпСТ на фоне ХОБЛ этот показатель составил 5,9 [3,1–9,7] %, что было достоверно выше ($p < 0,05$) данного показателя в группе больных ИМбпСТ. При сопоставлении содержания погибших клеток выявлено, что в коморбидной группе с подъемом сегмента ST их число было значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению со всеми группами больных. Статистически значимых различий в содержании других клеток не выявлено.

При анализе зависимости уровня БТШ70 от подъема сегмента ST (табл. 2) установлено, что у больных ИМпСТ на фоне ХОБЛ отмечался самый высокий его уровень, который составил 1,22 [0,95–1,56] нг/мл.

Этот показатель был значимо выше как по сравнению с группой ИМпСТ, где он составил 0,57 [0,46–0,98] нг/мл ($p < 0,05$), так и с группой ИМбпСТ — 0,41 [0,36–0,69] нг/мл ($p < 0,01$). Кроме того, статистически значимые различия отмечались с группой ИМбпСТ на фоне ХОБЛ — 0,81 [0,71–1,2] нг/мл ($p < 0,05$).

В группе ИМ отмечалось статистически значимое повышение уровня БТШ70 у больных с подъемом ST по сравнению с группой ИМбпСТ — 0,41 [0,36–0,69] нг/мл ($p < 0,05$). Во всех группах больных уровень БТШ70 был значимо выше у больных с подъемом сегмента ST по сравнению с больными без подъема.

Обсуждение

Более 70% лиц старше 65 лет имеют мультиморбидные заболевания, и в значительной части случаев по крайней мере одно из заболеваний имеет сердечно-сосудистую основу [14]. Типичный пациент с ХОБЛ с такой же ве-

Таблица 1 / Table 1

Содержание циркулирующих аннексин V-монопонуклеаров (%) в зависимости от подъема сегмента ST при ИМ
The content of circulating annexin V-mononuclears (%) depending on the rise of the ST segment at MI

Показатели Indicators	ИМ MI		ИМ на фоне ХОБЛ MI with COPD	
	ИМпСТ STEMI, n=14	ИМбпСТ non-STEMI, n=14	ИМпСТ STEMI, n=19	ИМбпСТ non-STEMI, n=18
Интактные клетки (аннексин V-7AAD-клетки) Intact cells (Annexin V-7AAD cells)	94,5 [92,8–96,5]	96,3 [95,3–97,2]	90,2 [84,4–94,3]	92,4 [82,7–95,5]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD-клетки) Early stage of apoptosis (annexin V+7AAD cells)	3,9 [2,3–4,9] $p_1 < 0,05$	2,4 [1,8–3,1]	7,6 [4,4–12,3] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 = 0,16$	5,9 [3,1–9,7] $p_1 < 0,05$
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+клетки) Late stage of apoptosis (annexin V+7AAD+ cells)	0,95 [0,76–1,34]	0,73 [0,59–0,87]	1,2 [0,77–1,53]	1,01 [0,89–1,13]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+клетки) Dead cells (annexin V-7AAD+ cells)	0,65 [0,44–0,96]	0,58 [0,45–0,71]	0,97 [0,55–1,79] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,67 [0,47–0,75]

Примечание: p_1 — статистически значимые различия с группой ИМбпСТ; p_2 — статистически значимые различия с группой больных ИМпСТ; p_3 — статистически значимые различия с группой больных ИМбпСТ на фоне ХОБЛ.

Note: p_1 — statistically significant differences with the group of non-STEMI; p_2 — statistically significant differences with the group of patients with STEMI; p_3 — statistically significant differences with the group of patients with non-STEMI with COPD.

Таблица 2 / Table 2

Значение уровня БТШ70 (нг/мл) в зависимости от подъёма сегмента ST при ИМ
The value of the BTSH70 level (ng/ml) depending on the ST segment elevation at MI

ИМ MI		ИМ на фоне ХОБЛ MI with COPD	
ИМпST NSTEMI, n=14	ИМбпST non-STEMI, n=14	ИМпST NSTEMI, n=19	ИМбпST non-STEMI, n=18
0,57 [0,46–0,98] $p_1 < 0,05$ $p_3 = 0,16$	0,41 [0,36–0,69]	1,22 [0,95–1,56] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,81 [0,71–1,2] $p_2 < 0,05$ $p_3 = 0,16$

Примечание: p_1 — статистически значимые различия с группой ИМбпST; p_2 — статистически значимые различия с группой больных ИМпST; p_3 — статистически значимые различия с группой больных ИМбпST на фоне ХОБЛ.

Note: p_1 — statistically significant differences with the group of non-STEMI; p_2 — statistically significant differences with the group of patients with STeMI; p_3 — statistically significant differences with the group of patients with non-STEMI with COPD.

роятностью может умереть от сердечно-сосудистой причины, как и от респираторной [15].

Ранее было показано, что при ХОБЛ наблюдается увеличение числа клеток, вступивших в апоптоз, что обусловлено высоким уровнем проапоптотических факторов и вследствие этого активацией апоптоза [16]. При ИМ отмечается усиление апоптоза эндотелия с увеличением прокоагулянтной активности крови [17].

ИМпST является наиболее тяжёлым исходом коронарной болезни, на него приходится 12,8% всех смертей во всем мире [18]. В процессе ишемического повреждения наряду с некротической гибелью кардиомиоцитов имеет место активизация процесса апоптоза [19]. Апоптоз начинается в течение нескольких минут после ишемии и предшествует некрозу. Апоптоз характеризуется усадкой клеток, деструкцией хроматина и систематическим расщеплением ДНК. В апоптотический процесс могут в равной степени вовлекаться кардиомиоциты, интерстициальные и эндотелиальные клетки. Некоторые авторы предполагают, что постнекротический апоптоз сохраняется длительное время, он является ответственным за желудочковое ремоделирование и прогрессирование сердечной недостаточности [20]. Выявленное нами повышение числа аннексин V-положительных мононуклеаров в крови при ИМ происходит, вероятно, в результате эндотелиального повреждения, связанного с разрушением атеросклеротической бляшки. Аннексин V, связываясь на поверхности апоптотических клеток с ФС, повышает защитную реакцию, направленную на снижение риска тромбоза с активацией прокоагулянтных реакций [21].

Основным фактором, вызывающим экспрессию БТШ70, является ишемия. Продукция БТШ70 в этих условиях может быть расценена как механизм адаптации миокарда

к повреждению. Wei Y. и соавт. продемонстрировали, что повышение экспрессии БТШ70 в кардиомиоцитах часто развивается вследствие ишемической или дилатационной кардиомиопатии [22]. Повышение уровня БТШ70, выявленное в нашем исследовании, вероятно, связано с антиапоптотическими свойствами белка БТШ70. Показано, что БТШ70 может защитить клетки от апоптоза, вызванного действием TNF- α , после активации эффекторных каспаз и задержать процесс гибели, вызванной цитохромом C, в том числе в отношении кардиомиоцитов [23].

Заключение

Выявленное в нашем исследовании у обследуемых больных повышение в крови численности аннексин V-ассоциированных апоптотических клеток и содержания белка БТШ70, способствующего устойчивости к воздействию гипоксии и оптимизации реперфузии, вероятно, является проявлением защитной реакции, направленной на снижение тромбогенного потенциала крови при ИМ. Мы полагаем, что большее количество аннексин V-положительных мононуклеаров и более высокий уровень БТШ70 в крови больных ИМпST по сравнению с больными ИМбпST обусловлены объёмом поражения миокарда. Ведь известно, что при ИМбпST имеет место неокклюзирующий тромбоз коронарной артерии, в то время как развитие ИМпST обусловлено полной тромботической окклюзией коронарной артерии. Более высокие значения исследуемых биомаркеров в группе коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с лицами, у которых имел место ИМ без фоновой ХОБЛ, можно связать с интенсификацией процесса апоптоза на фоне хронического системного воспаления, которое ухудшает клиническое течение обоих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Осипова И. В., Рямзина И. Н. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European cardiac rehabilitation database-eurocared) с участием 13 стран. *Кардиология*. 2015; 55(2):49–56.
2. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.

REFERENCES

1. Pogosova N. V., Sokolova O. Yu., Yufereva Yu. M., Osipova I. V., Ryamzina I. N. First results of analysis of the Russian part of the European register on cardiac rehabilitation Eurocared (European cardiac rehabilitation database). *Kardiologiya*. 2015; 55(2):49–56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23169147
2. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.

3. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(156):190139. DOI: 10.1183/16000617.0139-2019.
4. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
5. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9(8):e106163. DOI: 10.1371/journal.pone.0106163. Erratum in: *PLoS One.* 2014; 9(12):e115566.
6. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L, Del Pozo R, Blanco I, et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195724. DOI: 10.1371/journal.pone.0195724
7. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019; 8(1):69. DOI: 10.3390/jcm8010069.
8. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(11):1319-1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
9. Lee H, Shin SH, Gu S, Zhao D, Kang D, et al. Racial differences in comorbidity profile among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2018; 16(1):178. DOI: 10.1186/s12916-018-1159-7.
10. Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(7):399-406. DOI: 10.1038/35017029.
11. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 2000; 356(9225):209-12. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02482-x.
12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, Hartnett J, Zhou W, et al. A realtime, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis.* 2019; 24(1-2):184-197. DOI: 10.1007/s10495-018-1502-7.
13. Mathangasinghe Y, Fauvet B, Jane SM, Goloubinoff P, Nillegoda NB. The Hsp70 chaperone system: distinct roles in erythrocyte formation and maintenance. *Haematologica.* 2021; 106(6):1519-1534. DOI: 10.3324/haematol.2019.233056.
14. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):728-35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
15. Кузьмичев Б. Ю., Воронина Л. П., Тарасочкина Д. С., Полунина О. С., Прокофьева Т. В. и др. Гипергомоцистемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал.* 2019; 14(3):79-87. eLIBRARY ID: 41550888
3. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(156):190139. DOI: 10.1183/16000617.0139-2019.
4. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
5. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9(8):e106163. DOI: 10.1371/journal.pone.0106163. Erratum in: *PLoS One.* 2014; 9(12):e115566.
6. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L, Del Pozo R, Blanco I, et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195724. DOI: 10.1371/journal.pone.0195724
7. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019; 8(1):69. DOI: 10.3390/jcm8010069.
8. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(11):1319-1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
9. Lee H, Shin SH, Gu S, Zhao D, Kang D, et al. Racial differences in comorbidity profile among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2018; 16(1):178. DOI: 10.1186/s12916-018-1159-7.
10. Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(7):399-406. DOI: 10.1038/35017029.
11. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 2000; 356(9225):209-12. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02482-x.
12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, Hartnett J, Zhou W, et al. A realtime, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis.* 2019; 24(1-2):184-197. DOI: 10.1007/s10495-018-1502-7.
13. Mathangasinghe Y, Fauvet B, Jane SM, Goloubinoff P, Nillegoda NB. The Hsp70 chaperone system: distinct roles in erythrocyte formation and maintenance. *Haematologica.* 2021; 106(6):1519-1534. DOI: 10.3324/haematol.2019.233056.
14. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):728-35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
15. Kuzmichev B.Yu., Voronina L. P., Tarasochkina D. S., Polunina O. S., Prokofieva T. V., et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for a complicated course of myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan medical journal.* 2019; 14(3):79-87. (in Russ.) eLIBRARY ID: 41550888

16. Васина Л.В., Луговая А.В., Петрищев Н.Н., Серебряная Н.Б. Патогенетическое значение изменения относительного содержания аннексина V+моноклеаров и CD 59+ лимфоцитов периферической крови при остром коронарном синдроме. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2088;(1):74-80. eLIBRARY ID: 21139575
17. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011; 2(12):e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
18. Masoudi FA, Ponirakis A, Yeh RW, Maddox TM, Beachy J, et al. Cardiovascular care facts: a report from the national cardiovascular data registry: 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(21):1931-1947. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.099.
19. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005; 115(3):565-71. DOI: 10.1172/JCI24569.
20. Shekhar A, Heeger P, Reutlingsperger C, Arbustini E, Narula N, et al. Targeted Imaging for Cell Death in Cardiovascular Disorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(3):476-493. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.018.
21. Osende Olea JI. Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nueva preguntas [Annexin V levels in young patients with acute myocardial infarction: new answers bring new questions]. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(12):1223-5. (in Spanish). DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76792-4.
22. Wei YJ, Huang YX, Shen Y, Cui CJ, Zhang XL, et al. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2009; 332(1-2):103-11. DOI: 10.1007/s11010-009-0179-1.
23. Patterson C, Cyr D. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation. *Circulation*. 2002; 106(21):2741-6. DOI: 10.1161/01.cir.0000041145.30519.6b.
16. Vasina L.V., Lugovaya A.V., Petrishev N.N., Serebryanaya N.B. Pathogenic significance of relative alteration in V-binding mononuclears and CD 59+ lymphocytes of peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2088;(1):74-80. (in Russ.). eLIBRARY ID: 21139575
17. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011; 2(12):e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
18. Masoudi FA, Ponirakis A, Yeh RW, Maddox TM, Beachy J, et al. Cardiovascular care facts: a report from the national cardiovascular data registry: 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(21):1931-1947. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.099.
19. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005; 115(3):565-71. DOI: 10.1172/JCI24569.
20. Shekhar A, Heeger P, Reutlingsperger C, Arbustini E, Narula N, et al. Targeted Imaging for Cell Death in Cardiovascular Disorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(3):476-493. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.018.
21. Osende Olea JI. Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nueva preguntas [Annexin V levels in young patients with acute myocardial infarction: new answers bring new questions]. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(12):1223-5. (in Spanish). DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76792-4.
22. Wei YJ, Huang YX, Shen Y, Cui CJ, Zhang XL, et al. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2009; 332(1-2):103-11. DOI: 10.1007/s11010-009-0179-1.
23. Patterson C, Cyr D. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation. *Circulation*. 2002; 106(21):2741-6. DOI: 10.1161/01.cir.0000041145.30519.6b.

Информация об авторах

Наумов Андрей Валентинович, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, andrey.naumov.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7874-7057>

Прокофьева Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Сароянц Людмила Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторно-экспериментальным отделом, Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия, luda_saroyants@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Information about the authors

Andrey V. Naumov, Post-graduate student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, andrey.naumov.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7874-7057>

Tatyana V. Prokofieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>
Lyudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), head of laboratory and experimental Department, Research Institute for the Study of Leprosy, Astrakhan, Russia, luda_saroyants@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Вклад авторов:

А.В. Наумов — разработка концепции исследования;
Т.В. Прокофьева, Л.В. Сароянц — получение и анализ
данных;
О.С. Полунина — написание текста рукописи;
Е.А. Полунина — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author's contribution:

Naumov A. V. — research design development;
Prokofieva T. V., Saroyants L. V. — obtaining and analysis
of the data;
Polunina O. S. — writing the text of the manuscript;
Polunina E. A. — review of publications on the topic of
the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 01.08.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 09.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.10.2021