

УДК 577.112.083:616.127

DOI 10.17721/1728.2748.2021.87.27-31

Т. Мариненко, здобувач,
Т. Галенова, канд. біол. наук,
Л. Остапченко, д-р біол. наук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВПЛИВ ФРАКЦІЇ IgG ІЗ ПЛАЗМИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМИ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ НА ПАРАМЕТРИ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Ішемічна хвороба серця – найпоширеніша форма серцево-судинних захворювань, що є однією із основних причин смертності та втрати працездатності в усьому світі. Нині триває активний пошук ефекторних молекул ендogenous походження та їх апробація на роль нових терапевтичних мішеней і біологічних маркерів, які дозволять прогнозувати ризик розвитку ІХС, полегшать процес моніторингу динаміки захворюваності на тлі терапії. Серед таких молекул на особливу увагу заслуговують імуноглобуліни класу G (IgG), які акумулюються в загальному кровотоці у відповідь на появу в організмі нетипових та модифікованих білків, їхніх фрагментів, що є закономірним наслідком активації запальних і прокоагуляційних реакцій за умов ІХС. В експериментах *in vitro* нами досліджено ефекторний потенціал IgG, одержаних із сироватки крові пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда, на агрегацію тромбоцитів і секрецію ендотеліну-1 та фактора фон Віллебранда ендотеліальними клітинами у культурі HUVEC і не зазначено жодного впливу IgG, одержаних із сироватки крові пацієнтів з ІХС, як на активацію тромбоцитів, так і на динаміку АДФ-залежного процесу агрегації клітин. Однак при додаванні IgG до середовища культивування клітин HUVEC показано посилення секреції клітинами як фактора фон Віллебранда, так і ендотеліну-1. Висока концентрація фактора фон Віллебранда в системному кровотоці може бути причиною зростання протромботичного потенціалу, тоді як акумуляція ендотеліну-1 може сприяти розвитку гіпоксії міокарда та інших периферійних тканин. Усе це може призвести до порушення процесів коагуляції та, як наслідок, розвитку і прогресування ускладнень ІХС. Слід зазначити, що антитіла, одержані із сироватки крові хворих із прогресуючою нестабільною стенокардією, чинили максимально виражений ефект. Отримані результати розкривають нові перспективи у вивченні ефекторних властивостей антитіл та їхньої ролі в патогенезі ІХС.

Ключові слова: інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, ішемічна хвороба серця, імуноглобуліни класу G, агрегація тромбоцитів, фактор фон Віллебранда, ендотелін-1.

Вступ. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний стан, що характеризується абсолютним або відносним порушенням коронарного кровотоку, наслідком чого є зниження постачання міокарда киснем [1]. Одним із двох найбільш поширених виявів ішемії міокарда є стенокардія, іншим – гострий інфаркт міокарда. ІХС визнана епідемією кінця XX – початку XXI століття. Протягом останніх десятиліть ІХС є однією із основних причин смерті населення в індустріально розвинених країнах світу. Однак не менш гостро ця проблема стоїть в Україні, де ІХС діагностована у близько 8 млн осіб, а показники летальності від ІХС у 2–4 рази вище, ніж у західноєвропейських країнах [2]. Саме тому виникає потреба в оптимізації методів ранньої діагностики ІХС і визначення ендogenous чинників, здатних впливати на розвиток та перебіг ІХС.

ІХС є мультифакторною патологією. І хоча атеросклероз коронарних артерій визнаний основним фактором ризику, що становить 90 % від епізодів ішемії міокарда, є інші, не менш вагомі фактори. Серед них спазм і тромбоз коронарних артерій, мікроеваскулярна дисфункція, які при поєднанні можуть призводити до звуження та/або повної обструкції коронарних судин [3]. Серед причин підвищення тону та спазму коронарних артерій не остання роль належить збільшенню продукції вазоконстрикторів (ендотеліну, тромбоксану A₂, ангіотензину II, серотоніну), зниженню концентрації вазодилаторів (оксиду азоту, простагліну, ендотелій-релаксуючого фактора), а також змінам у системі гемостазу. Наприклад, у пацієнтів з ІХС часто зазначаються активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу на тлі зниження фібринолітичного потенціалу плазми, а також дисфункція судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу, що виявлялося у посиленні спонтанної та АДФ-залежної агрегації тромбоцитів [4].

У попередніх роботах ми досліджували ефекторні властивості імуноглобулінів класу G (Ig G), загальний пул яких був отриманий із сироватки крові пацієнтів з

атеротромботичним або кардіоемболічним ішемічним інсультом. В експериментах *in vitro* було доведено, що отримана фракція IgG сприяла посиленню АДФ-залежної агрегації тромбоцитів і чинила вплив на окремі фактори коагуляції, зокрема тромбін та протейн С, тим самим індукуючи зсув гемостатичного балансу в бік прокоагулянтного [5–7]. У інших дослідженнях було показано модулюючий вплив таких IgG на судинну функцію [8]. Такі результати стали підґрунтям для цілої низки експериментальних робіт, що довели ефекторні властивості IgG, їхню здатність провокувати тромбоутворення за ішемічного інсульту.

Метою цього дослідження було оцінити в експериментах *in vitro* ефекторний потенціал імуноглобулінів класу G, отриманих із сироватки крові пацієнтів із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда, на агрегацію тромбоцитів і секрецію ендотеліну-1 (ET-1) та фактора фон Віллебранда (vWF) ендотеліальними клітинами у культурі HUVEC.

Матеріали та методи. Для дослідження було залучено 46 пацієнтів, що перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Київської міської лікарні № 12. У 28 хворих був підтверджений діагноз прогресуюча нестабільна стенокардія (ПНС), у 18 – інфаркт міокарда (ІМ). Контрольну групу становили 20 відносно здорових донорів, без виявів ІХС в анамнезі, які за віком і статтю відповідали групам пацієнтів із ПНС та ІМ. Усі пацієнти та донори були ознайомлені із протоколом експерименту та добровільно погодилися взяти участь у дослідженні, підписавши інформовану згоду.

Загальну фракцію IgG отримували із сироватки крові хворих і донорів методом афінної хроматографії на колонці із протейніном А сефарозою (GE Healthcare, США). Для цього на хроматографічний носій об'ємом 5 мл наносили рівні об'єми (0,5 мл) плазми, одержаної зі зразків крові окремих осіб. Неспецифічно зв'язані білки відмивали 0,05 М трис-НСІ буферним розчином, рН 7,4. Для елюції IgG використовували 0,1 М гліцин-НСІ буферний розчин,

pH 2,2 [5]. Вихід імуноглобулінової фракції контролювали за допомогою зміни поглинання в ультрафіолетовій області, що реєструвалось УФ-датчиком хроматографа BioLogic LP (BioRad, США). Вміст IgG в елюатах визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 280 нм (SmartSpecPlus, BioRad, США), використовуючи коефіцієнт молярної екстинції $210 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ із подальшим перерахуванням концентрації на 1 мл сироватки.

Імуноглобулінової фракції, отримані із сироватки крові пацієнтів окремих груп і донорів, об'єднували та висолювали 50 %-м розчином сульфату амонію протягом 12 год за температури $+4^\circ\text{C}$. Висол центрифугували при 3000 об./хв протягом 30 хв. Одержаний осад розчиняли в мінімальному об'ємі 0,05 М трис-НСІ буферного розчину, pH 7,4. Надалі розчини сумарних антитіл доочищали від надлишку солі за допомогою хроматографії, що поділяє за розміром, на колонці із сефадексом G-25 (GE Healthcare, США). Матеріал наносили та збирали у 0,05 М трис-НСІ буферному розчині, pH 7,4, за швидкості потоку 5 мл/хв. Фракції отриманих імуноглобулінів висушували шляхом ліофілізації (TestarLyoQuest, Іспанія) та зберігали при $+4^\circ\text{C}$ до подальшого вивчення потенційних ефектів антитіл на процес агрегації тромбоцитів та секреторну функцію ендотеліальних клітин. Безпосередньо перед експериментом зразки IgG розчиняли у 0,05 М трис-НСІ буферному розчині, pH 7,4, контролюючи концентрацію спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм.

Агрегацію тромбоцитів досліджували на фотооптичному агрегометрі AT-02 (Медтех, РФ) за методикою, описаною раніше [8]. Плазму, збагачену тромбоцитами (ПЗТ), із вмістом клітин 230–250 тис. на 1 мл інкубували зі зразками антитіл (кінцева концентрація IgG була однаковою та становила 300 мкг на 1 мл ПЗТ) протягом 2 хв при $\pm 37^\circ\text{C}$ та постійному перемішуванні при 600 об./хв. Агрегацію тромбоцитів індукували, додаючи до зразків АДФ у кінцевій концентрації $5 \times 10^{-6} \text{ M}$, а процес агрегації контролювали протягом наступних 8 хв. Криві агрегації записували та аналізували за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення AT-02 (Медтех, РФ). Криві, що відображали динаміку агрегації тромбоцитів у ПЗТ, інкубованій протягом 2 хв із 0,05 М трис-НСІ буферного розчину, pH 7,4, використовували як контроль для порівняння ефекторних властивостей антитіл.

Потенційний вплив IgG на секрецію ендотеліоцитами деяких важливих гемостатичних факторів визначали в експериментах *in vitro* з використанням культури ендотеліальних клітин пуповинної вени людини (HUVEC), отриманих згідно з рекомендаціями, детально описаними в роботі [8]. Дослідження проводили на вторинних культурах, вирощених у 24-лункових планшетах. Зразки IgG додавали до середовища культивування, при цьому кінцева концентрація антитіл була однаковою для всіх дослідних груп і становила 300 мкг/мл. Аліквоти культурального середовища відбирали через 30 хв від моменту внесення антитіл і використовували в подальших експериментах. Зразки культурального середовища, клітини якого не піддавали жодному впливу, були також відібрані з відповідним часовим інтервалом і використовувалися як контроль базального рівня секреторної активності клітин.

Рівень ендотеліну-1 (ET-1) та фактора фон Віллебранда (vWF) у культуральному середовищі визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу згідно зі стандартним протоколом, використовуючи відповідні первинні антитіла (Sunta Cruz, США), вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma, США), і хромогенний субстрат – о-фенілендіамін (BioRad, США). Оптичну щільність проб визначали за довжини хвилі 405 нм за допомогою мікропланшетного спектрофотометра μQuant (BioTekInstruments, США). Оптичну щільність проб, що містили зразок культурального середовища, клітини якого не піддавалися впливу антитіл, оцінювали як показник, що відображає базальний рівень секреції ET-1 та vWF.

Статистичну обробку даних здійснювали шляхом застосування методів дослідження випадкових величин та описової статистики. Визначали середнє арифметичне (M) та помилку середнього арифметичного (m). Результати дослідження представлені у вигляді $M \pm m$. При аналізі непараметричних даних використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, обрахунки здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica v 8.0. Вірогідною вважали відмінність між рядами при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. На сьогоднішній день накопичено чимало експериментально обґрунтованих доказів щодо існування взаємозв'язку між ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і акумуляцією антитіл у плазмі крові [9]. Доведено потенційну ефекторну дію імуноглобулінів класу G на функціонування окремих клітин, систем органів та організму загалом. Попередні наші дослідження показали позитивну кореляцію між активацією протромботичних процесів та накопиченням IgG за ішемічного інсульту [5-8]. Окрім цього, достовірно відомо, що взаємодія антитіл з мембранними рецепторами клітин судинної стінки запускає каскад сигнальних подій, що реалізуються судинною дисфункцією та розвитком атеросклерозу. Метою цього дослідження було вивчити потенційний вплив IgG, накопичених в організмі пацієнтів із прогресуючою нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда, на деякі параметри системи гемостазу, зокрема агрегацію тромбоцитів, а також секреторну функцію ендотеліальних клітин.

Аномальне накопичення антитіл у системному кровотоці має місце за різних патологічних станів, серед яких системний склероз, ревматоїдний артрит, діабет, системний червоний вовчак та інші аутоімунні розлади. Незважаючи на можливу діагностичну та прогностичну цінність антитіл, їхня роль у патогенезі розладів серцево-судинної системи до сих пір залишається дискусійним питанням. Тому ми визначили концентрації IgG у плазмі крові пацієнтів з ІХС та порівняли їх із цим показником відносно здорових донорів (табл. 1). Як показали результати, концентрація антитіл у системному кровотоці практично здорових осіб становила $7,36 \pm 0,34$ мкг/мл, а в пацієнтів із прогресуючою нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда цей показник був вище контрольного на 30 та 20 %, відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація імуноглобулінів класу G (IgG) у сироватці крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Досліджувана група	Концентрація IgG, мкг/мл
донори	$7,36 \pm 0,34$
прогресуюча нестабільна стенокардія	$9,58 \pm 0,39^*$
інфаркт міокарда	$8,85 \pm 0,22^*$

Примітка: * – зміни достовірні щодо показника відносно здорових донорів, $p < 0,05$.

Загальну фракцію IgG із сироватки крові пацієнтів та відносно здорових донорів отримували методом афінної хроматографії на протеїн А сефарозі. Для перевірки чистоти отриманої фракції IgG проводили диск-електрофорез за відновлених та невідновлених умов, результати якого довели гомогенність отриманого пулу антитіл (результати не представлені).

Далі була проведена серія експериментів *in vitro* з метою перевірки потенційних ефektorних властивостей антитіл, акумульованих у крові пацієнтів з ІХС. При інкубації плазми, збагаченої тромбоцитами зі зразками загальних пулів IgG, одержаних як із сироватки крові відносно здорових донорів, так і обох груп пацієнтів (із ПНС і ІМ),

ми не зазначали жодного ефекту на динамічний стан тромбоцитів. Відсутність індукції агрегації протягом перших двох хвилин інкубації тромбоцитів із IgG (до моменту внесення фізіологічного індуктора) вказує на відсутність прямого впливу антитіл на процес активації тромбоцитів. Більше того, подальший аналіз динаміки агрегації тромбоцитів після внесення АДФ, одного із фізіологічних індукторів розглядуваного процесу, показав збереження максимального ступеня агрегації та основних динамічних характеристик процесу (швидкість агрегації та дезагрегації) на рівні показників контрольної кривої, що відображала динаміку агрегації тромбоцитів за відсутності в середовищі антитіл (рис. 1).

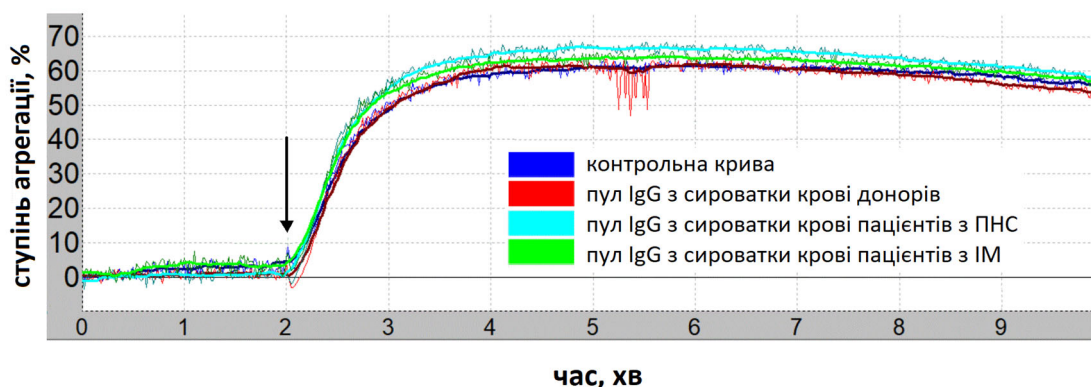


Рис. 1. Типові агрегатограми, що відображають динаміку АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у ПЗТ за умов її попередньої двохвилинної інкубації з імуноглобулінами класу G (IgG), отриманих із сироватки крові донорів та пацієнтів із прогресуючою нестабільною стенокардією (ПНС) та інфарктом міокарда (ІМ). Стрілкою позначено момент внесення АДФ до середовища інкубації. Контрольна крива відображає динаміку агрегації тромбоцитів за відсутності IgG в інкубаційному середовищі

Фактор фон Віллебранда (vWF) – це мультимерний глікопротеїн плазми крові, що має одну із ключових функцій у підтриманні гемостатичного балансу. Він бере участь у індукції механізмів активації та адгезії тромбоцитів у місці ушкодження ендотелію судин, а також виражає кофакторну функцію щодо фактора VIII з'єднання крові, стабілізуючи його. Отже, vWF можна розглядати як біомаркер функціонального стану системи гемостазу. Результати нашого експерименту показали, що vWF акумулювався в середовищі культивування клітин HUVEC за наявності в ньому антитіл (рис. 2 А). Порівнюючи ефект антитіл, одержаних із сироватки крові відносно здорових донорів та пацієнтів з ІХС, ми зазначили, що антитіла, одержані із сироватки крові пацієнтів із ПНС, мали максимально виражений ефект, який був достовірно вищим за ефект донорських антитіл (рис. 2 А). Підвищена секреція vWF ендотеліальними клітинами за дії IgG може вказувати на ефektorну функцію останніх і, у свою чергу, обумовлювати зсув гемостатичного балансу в бік протромботичного.

Серед факторів, що можуть бути причиною патологій серцево-судинної системи, особлива роль належить ендотеліальній дисфункції. В останні роки все більше уваги приділяється дослідженню ролі ендотеліальних медіаторів у підтриманні не лише функціонального стану ендотелію, але й гемостатичного балансу загалом. Установлено, що ендотелій судин є не лише пасивним фізіологічним бар'єром між кров'ю і тканинами, але й активним

органом, що регулює судинний тонус, бере участь у запальних і аутоімунних реакціях. Регуляція судинного тону здійснюється через секрецію вазодилаторів та вазоконстрикторів. Серед останніх важливе значення мають ендотеліни – група пептидів, що в організмі представлені трьома ізоформами: ендотелін-1, -2 та -3. Ендотелін-1 належить до найпотужніших природних вазоконстрикторів, а його високі концентрації в кровотоці можуть бути причиною спазму коронарних артерій, що, у свою чергу, може бути фактором розвитку гіпоксії та ІХС. Отримані нами результати імуноферментного аналізу культурального середовища на присутність у ньому ендотеліну-1 свідчать про акумуляцію розглядуваного вазоконстриктора за умов інкубації клітин культури HUVEC з антитілами, одержаних як із сироватки крові відносно здорових донорів, так і пацієнтів з ІХС. Слід наголосити, що ефект імуноглобулінів, одержаних із сироватки крові пацієнтів із різними формами ІХС, на продукцію ендотеліальними клітинами ендотеліну-1, був дещо різним. Антитіла, одержані із крові пацієнтів із ПНС, мали більш виражений ефект на секрецію ендотеліну-1 клітинами, ніж антитіла, одержані із крові пацієнтів ІМ (рис. 2, Б). Отримані результати додатково підтверджують ефektorні властивості антитіл та їхню здатність впливати на розвиток і перебіг патологічних процесів за умов ІХС. Однак механізми дії імуноглобулінів залишаються невстановленими і потребують додаткового вивчення.

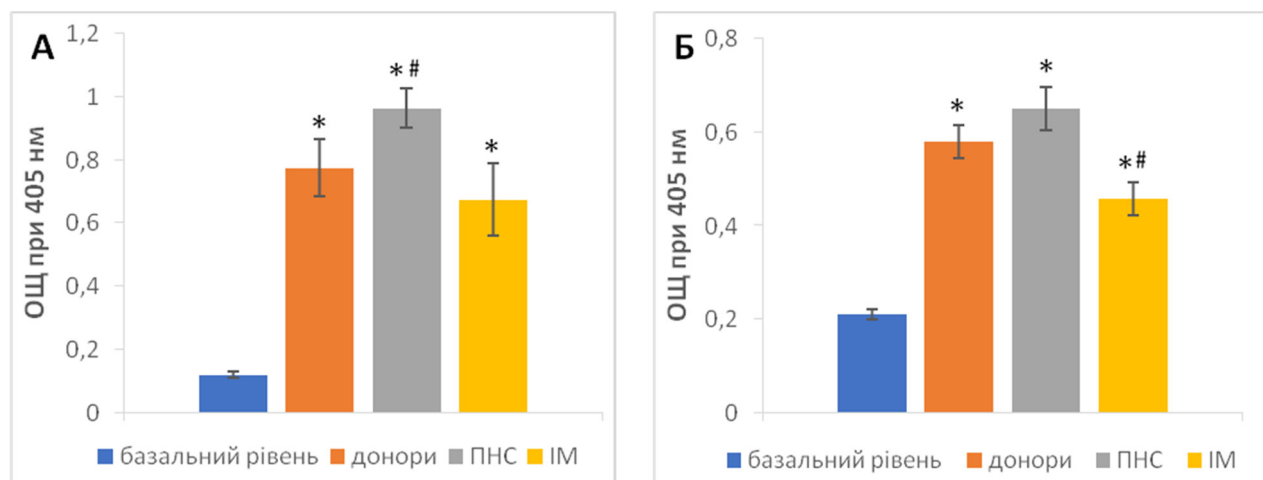


Рис. 2. Оптична щільність (ОЩ) проб в імуноферментному аналізі, що відображає рівень фактора фон Віллебранда (А) та ендотеліну-1 (Б) у культуральному середовищі за умов 30-хвилинної інкубації клітин культури HUVEC з імуноглобулінами класу G, отриманих із сироватки крові донорів та пацієнтів із прогресуючою нестабільною стенокардією (ПНС) та інфарктом міокарда (ІМ). Базальний рівень відображає оптичну щільність проб, що відповідає базальному рівню секреції антигенів клітинами HUVEC за відсутності IgG у культуральному середовищі

Примітка: * – зміни достовірні щодо показника базального рівня, $p < 0,05$;
– зміни достовірні щодо показника відносно здорових донорів, $p < 0,05$.

Висновки. Отримані результати вказують на потенційну роль імуноглобулінів класу G у розвитку та прогресуванні ІХС. Акумуляція антитіл у системному кровотоці за ІХС може сприяти секреції таких факторів, як vWF та ендотелін-1, клітинами ендотелію судин. Наслідком накопичення останніх у кровоносному руслі може бути порушення мікроциркуляції як локально, так і на системному рівні, гіпоксія тканин, зокрема міокарда, хронізація запального процесу та зсув гемостатичного балансу в бік протромботичного. З іншого боку, необхідно зазначити, що зроблені висновки є попередніми, їх остаточне підтвердження або спростування потребує додаткових досліджень, які передусім дадуть змогу оцінити ефекторні властивості антитіл у біологічній системі *in vivo*. Отримані ж дані є чудовим підґрунтям для планування напрямів подальших досліджень.

Список використаних джерел

1. Корж О. М. Сучасні аспекти діагностики та лікування ішемічної хвороби серця / О. М. Корж // Міжнародний медичний журнал. – 2020. – № 1. – С. 5-10.
2. Теренда Н. О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні / Н. О. Теренда // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2015. – № 3 (65). – С. 35-40.
3. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives / R. Hajar // Heart Views. – 2017. – V. 18, № 3. – P. 109-114. – doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
4. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the Athero Genestudy / P. Morange, C. Bickel, V. Nicaud et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. – Vol. 26, № 12. – P. 2793-2799. – doi: 10.1161/01.ATV.0000249406.92992.0d.
5. Influence of IgG separated from blood plasma of patients with ischemic stroke on the process platelet's proteins secretion / T. Katrii, T. Vovk, N. Kravchenko et al. // International Journal of Chemical and Biomolecular Science. – 2015. – Vol. 4. – P. 278-283.
6. The influence of immunoglobulin in class G from blood plasma of patients with stroke on the activity of some parameters of haemostasis system / T. Katrii, N. Kravchenko, T. Vovk et al. // Journal of Blood Coagulation and Fibrinolysis. – 2016. – Vol. 27, N. 8. – P. 876-881.
7. Katrii T. B. Platelets aggregation under influence of IgG separated from the blood plasma of the patients with ischemic stroke / T. Katrii, O. Savchuk // Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій. – 2016. – № 1(20). – С. 22-25.

8. Katrii T. Effects of IgG from the serum of ischemic stroke patients on hemostasis / T. Katrii, N. Raksha, T. Halenova // Journal of Biological Research. – 2021. – V. 94. – P. 9582. – doi:10.4081/jbr.2021.9582.
9. Meier L. A. The Contribution of Autoantibodies to Inflammatory Cardiovascular Pathology / L. A. Meier, B. A. Binstadt // Front Immunol. – 2018. – V. 9. – P. 911. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00911.

Reference (Scopus)

1. Korzh O M. Current aspects of coronary heart disease diagnosis and treatment. Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal. 2020; 1:5-10.
2. Terenda N.O. Tendentsii ta prohnos poshyrenosti stenokardii ta infarktu miokarda v Ukraini / N.O. Terenda // Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanyzatsii okhorony zdorovia Ukrainy. – 2015. – № 3 (65). – S.35-40.
3. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. Heart Views. 2017;18(3):109-114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
4. Morange PE, Bickel C, Nicaud V, et al. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the Athero Genestudy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(12):2793-2799. doi: 10.1161/01.ATV.0000249406.92992.0d
5. Katrii T., Vovk T., Kravchenko N., et al. Influence of IgG separated from blood plasma of patients with ischemic stroke on the process platelet's proteins secretion. International Journal of Chemical and Biomolecular Science. 2015;4: 278-283.
6. Katrii T., Kravchenko N., Vovk T., et al. The influence of immunoglobulin class G from blood plasma of patients with stroke on the activity of some parameters of haemostasis system. Journal of Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2016;27(8):876-881.
7. Katrii T. Savchuk O. Platelets aggregation under influence of IgG separated from the blood plasma of the patients with ischemic stroke. Visnyk KNU imeni Tarasa Shevchenka. Seria: Problemy rehuliatitsii fiziologichnykh funktsii. 2016;1(20):22-25.
8. Katrii T., Raksha N., Halenova T. Effects of IgG from the serum of ischemic stroke patients on hemostasis. Journal of Biological Research. 2021;94:9582. doi:10.4081/jbr.2021.9582.
9. Meier L.A. Binstadt B.A. The Contribution of Auto antibodies to Inflammatory Cardiovascular Pathology. Front Immunol. 2018;9:911. doi: 10.3389/fimmu.2018.00911.

Надійшла до редколегії 16.09.2021
Отримано виправлений варіант 16.10.2021
Підписано до друку 16.10.2021

Received in the editorial 16.09.2021
Received version on 16.10.2021
Signed in the press on 16.10.2021

Т. Мариненко, соискатель,
Т. Галенова, канд. биол. наук,
Л. Остапченко, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИИ IgG ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ НА ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

Ишемическая болезнь сердца – самая распространенная форма сердечно-сосудистых заболеваний, являющаяся одной из основных причин смертности и потери трудоспособности населения во всем мире. На сегодняшний день продолжается активный поиск эффекторных молекул эндогенного происхождения и их апробация на роль новых терапевтических мишеней и биологических маркеров, которые позволят прогнозировать риск развития ИБС, облегчат процесс мониторинга динамики заболеваемости на фоне терапии. Среди таких молекул особого внимания заслуживают иммуноглобулины класса G (IgG), которые аккумулируются в системном кровотоке в ответ на появление в организме нетипичных и модифицированных белков, а также их фрагментов, что является закономерным следствием активации воспалительных и гиперкоагуляционных реакций при ИБС. В данном исследовании в экспериментах *in vitro*, мы оценили эффекторный потенциал IgG, полученных из сыворотки крови пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, на агрегацию тромбоцитов и секрецию эндотелина-1 и фактора фон Виллебранда клетками культуры HUVEC. Нами не было отмечено никакого влияния IgG, полученных из сыворотки крови пациентов с ИБС, как на активацию тромбоцитов, так и на динамику АДФ-зависимого процесса агрегации клеток. Однако при добавлении IgG к среде культивирования клеток HUVEC отмечалось усиление секреции клетками как фактора фон Виллебранда, так и эндотелина-1. Высокая концентрация фактора фон Виллебранда в системном кровотоке может быть причиной возрастания протромботического потенциала, в то время как аккумуляция эндотелина-1 может способствовать развитию гипоксии как миокарда, так и других периферических тканей. Все это может привести к нарушению процессов коагуляции и, как следствие, развитию и прогрессированию осложнений ИБС. Следует отметить, что антитела, полученные из сыворотки крови больных с прогрессирующей нестабильной стенокардией, оказывали максимально выраженный эффект. Полученные результаты раскрывают новые перспективы изучения эффекторных свойств антител и их роли в патогенезе ИБС.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, иммуноглобулины класса G, агрегация тромбоцитов, фактор фон Виллебранда, эндотелин-1.

T. Marynenko, applicant,
T. Halenova, PhD,
L. Ostapchenko, Dr Sc
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

THE EFFECT OF IgG FRACTION FROM BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES ON THE PARAMETERS OF PRIMARY HAEMOSTASIS

Coronary heart disease is the most common form of cardiovascular disease, which is one of the leading causes of death and disability worldwide. Today, the search for effector molecules of endogenous origin and investigation of their possible role as new therapeutic targets and biological markers are underway. Among such molecules, special attention should be paid to immunoglobulins G (IgG), which accumulate in the general bloodstream in response to the appearance in the body of atypical and modified proteins, as well as their fragments, which is a natural consequence of activation of inflammatory and hypercoagulation reactions under coronary heart disease. In this study, in experiments *in vitro*, we investigated the effect of IgG obtained from the serum of patients with unstable angina and myocardial infarction on platelet aggregation and endothelin-1 and von Willebrand factor secretion by cells in HUVEC culture. We did not observe any effect of IgG obtained from the serum of patients with coronary heart disease, both on platelet activation and on the dynamics of ADP-dependent cell aggregation. However, the addition of IgG to the HUVEC cell culture medium showed an increase in cell secretion of both von Willebrand factor and endothelin-1. High concentrations of von Willebrand factor in the systemic circulation can cause an increase in prothrombotic potential, while the accumulation of endothelin-1 may contribute to the development of hypoxia in both the myocardium and other peripheral tissues. All this can lead to disruption of coagulation processes, and, as a consequence, the development and progression of complications of coronary heart disease. It should be noted that antibodies obtained from the serum of patients with progressive unstable angina had the most pronounced effect. The obtained results reveal new perspectives in the study of the effector properties of antibodies and their role in the pathogenesis of coronary heart disease.

Keywords: myocardial infarction, unstable angina, coronary heart disease, immunoglobulinsG, platelet aggregation, von Willebrand factor, endothelin-1.