

Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца

О.П. Шевченко, О.Ф. Природова, А.О. Шевченко

Российский государственный медицинский университет на базе Клинической больницы Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary heart disease patients

O.P. Shevchenko, O.F. Prirodova, A.O. Shevchenko

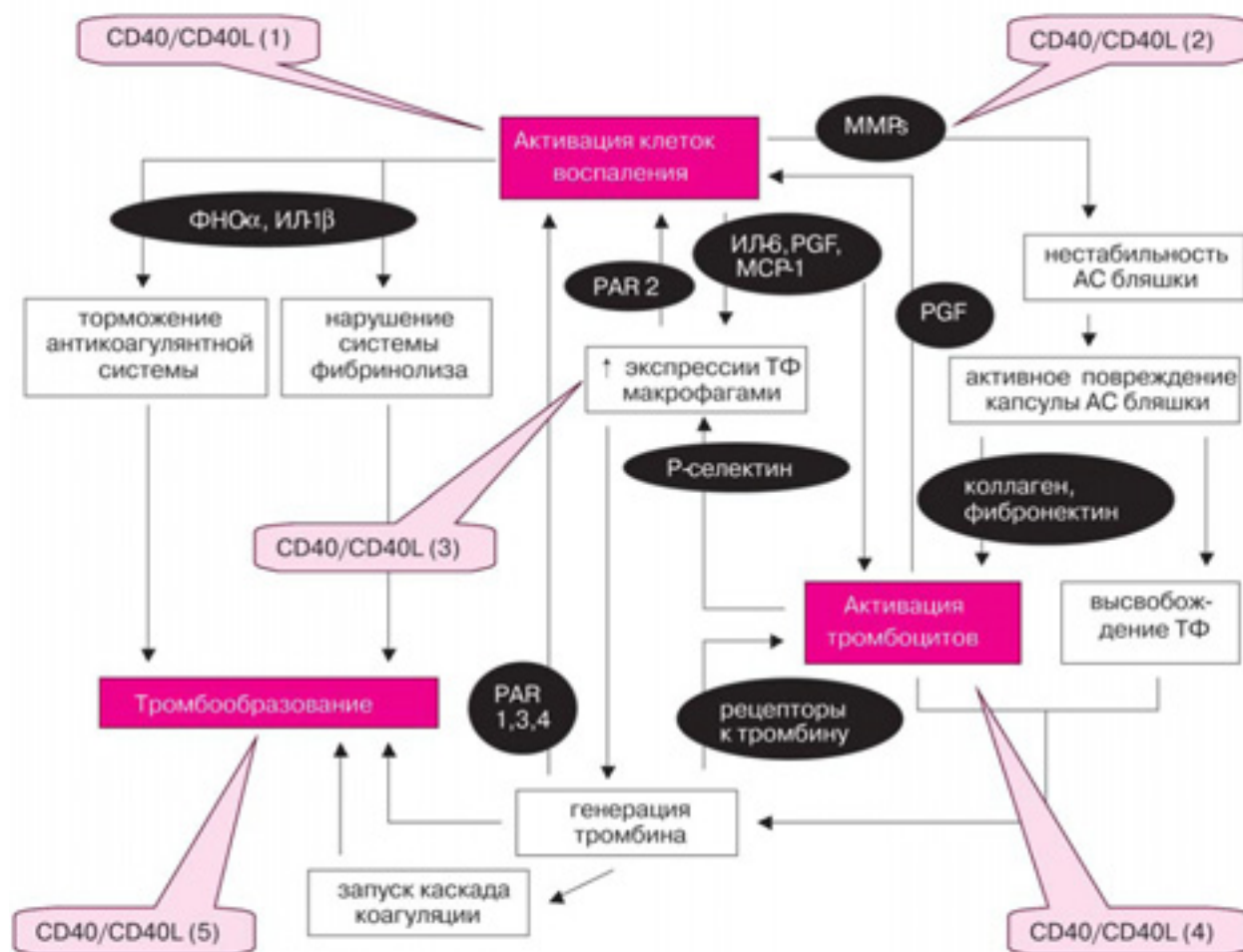
Russian State Medical University, Clinical Hospital of the Russian Federation President Administration. Moscow, Russia

Воспаление и тромбоз играют важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Связь развития атеросклероза и острого коронарного синдрома (ОКС) является двусторонней. Одним из механизмов, связывающих воспаление и тромбообразование, является активация сигнальной системы CD40/CD40L. CD40 и CD40 лиганд (CD40L) – трансмембранные гликопротеиды, относящиеся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли и семейству факторов некроза опухоли соответственно. CD40 и CD40L экспрессируются различными клетками, в т.ч. клетками атеросклеротической бляшки: В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Недавно к источникам растворимой формы CD40L (sCD40L) были причислены тромбоциты. В исследованиях последних лет изучалось диагностическое и прогностическое значения sCD40L у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Было показано достоверное увеличение уровней sCD40L у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения и здоровыми лицами. Прогностическое значение sCD40L изучено у относительно здоровых женщин, а также у больных с ОКС; высокие уровни sCD40L независимо предсказывали увеличение сердечно-сосудистого риска. Повышение уровней sCD40L в плазме связано с развитием рестеноза после баллонной ангиопластики коронарных артерий. Есть данные о повышенных концентрациях sCD40L у больных сахарным диабетом, с гиперхолестеринемией, острой ишемией мозга, у курильщиков, а также у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией. sCD40L можно рассматривать, как маркер воспаления и тромбообразования одновременно, а повышение его уровня является фактором риска ССЗ и связано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС.

Ключевые слова: растворимый CD40 лиганд, ишемическая болезнь сердца, факторы риска.

Inflammation and thrombosis play an important role in pathogenesis of various cardiovascular diseases (CVD). The studies on atherosclerosis and acute coronary syndrome (ACS) pathogenesis have demonstrated the interaction of these two systems. One of the mechanisms linking inflammation and thrombosis is activation of signal system CD40/CD40L. CD40 and CD40 ligand (CD40L) are transmembrane glycoproteins, related to tumor necrosis factor (TNF) receptor family and TNF family, respectively. CD40 and CD40L are expressed by various cells, including atherosclerotic plaque cells: B-lymphocytes, macrophages/monocytes, endotheliocytes and smooth myocytes. Recently, it has been discovered that platelets can be a source of soluble CD40L form (sCD40L). In recent clinical trials, diagnostic and prognostic role of sCD40L had been studied in patients with coronary heart disease (CHD). In individuals with myocardial infarction and unstable angina, sCD40L levels are significantly higher than in healthy persons or patients with stable angina. Prognostic sCD40L value was investigated in healthy women and ACS patients; high sCD40L levels independently predicted increased CVD risk. Raised plasma levels of sCD40L are associated with restenosis after balloon coronary angioplasty. Moreover, sCD40L concentrations are increased in Type 1 and 2 diabetes mellitus, hypercholesterolemia, acute cerebral ischemia, smoking, primary and secondary pulmonary hypertension. Therefore, sCD40L could be regarded as inflammation and thrombosis marker. Its increase is a CVD risk factor, associated with poor prognosis in CHD patients.

Key words: Soluble CD40 ligand, coronary heart disease, risk factors.



Примечание: MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; функции CD40/CD40L: усиление синтеза цитокинов и молекул адгезии моноцитами и эндотелиоцитами, увеличение экспрессии MMPs, увеличение экспрессии ТФ макрофагами и эндотелиоцитами, активация тромбоцитов, увеличение тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии.

Рис. 1 Связь процессов воспаления и тромбообразования в патогенезе атеросклероза и острых тромботических осложнений. Роль системы CD40/CD40L.

Воспаление и тромбоз играют важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последние годы появились новые данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи между этими процессами. Известно, что не только воспаление сопровождается повышением активности системы свертывания крови, но и тромбообразование приводит к активации воспаления. Воспаление, вызванное инфекцией, сопровождается усилением коагуляции и накоплением фибрина. Этот механизм, вероятно, является важной частью системы защиты организма от возбудителей инфекции или атипичных клеток. Благодаря ему происходит ограничение распространения чужеродных клеток и воспалительного процесса. Повышение или снижение активности взаимодействия процесса воспаления и системы коагуляции может приводить к тому, что коагуляция и тромбоз становятся патологическими факторами, способствуя развитию и прогрессированию заболеваний [45,49].

Изучение механизмов развития атеросклероза и острого коронарного синдрома (ОКС) показало, что связь воспаления и коагуляции двусторонняя. Большинство коронарных тромбозов происходят в результате надрыва или разрыва фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки (АСБ). При этом в коронарный кровоток выделяются провоспалительные и тромбогенные факторы: провоспалительные цитокины, хемокины, тканевой фактор (ТФ) и др., которые запускают каскад коагуляции, активируют тромбоциты, ингибируют антикоагулянтную систему и систему фибринолиза, вызывая формирование фибрин-тромбоцитарного сгустка. С другой стороны, сами сериновые протеазы (факторы свертывания) при усилении коагуляции не только взаимодействуют с белками, участвующими в свертывании крови, но также связываются со специфическими клеточными рецепторами (PAR), активируемыми протеазами, индуцируя воспалительную реакцию путем экспрессии медиаторов воспаления [46,48].

Таким образом, воспаление играет важную роль в процессе тромбообразования, и связь этих систем в патогенезе ОКС является перекрестной. Схема этих взаимоотношений представлена на рисунке 1.

Маркеры воспаления и тромбообразования при ССЗ

Как и другие хронические воспалительные заболевания, атеросклероз имеет фазовое волнообразное течение. Периоды обострения ишемической болезни сердца (ИБС) характеризуются появлением «уязвимых» или «легкоранимых» АСБ с истонченной фиброзной капсулой, большим липидным ядром и ремоделированием сосудистой стенки [7]. В таких АСБ растет количество клеток воспаления — моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток, которые, наряду с эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками (ГМК), выделяют в кровь различные цитокины — интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и др., и молекулы клеточной адгезии. Под их влиянием клетки нестабильной АСБ экспрессируют белки, участвующие в повреждении ее капсулы — матриксные металлопротеиназы (MMP-s), растворимый CD40 лиганд (s-CD40L), ассоциированный с беременностью протеин А плазмы крови (PAPP-A), плацентарный фактор роста и др. Эти молекулы, циркулирующие в кровотоке, можно рассматривать как маркеры нестабильности и повреждения АСБ. В ответ на провоспалительные стимулы гепатоциты синтезируют белки, получившие название белков острой фазы, которые также включаются в процесс воспаления. Наиболее известны С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, амилоидный А белок сыворотки крови. Повышенные уровни циркулирующих в кровотоке провоспалительных цитокинов, острофазовых белков и молекул клеточной адгезии обнаруживают у пациентов с ИБС [5,8,37].

Тромбоз считается важнейшей составляющей механизма развития острых осложнений атеросклероза, и в большинстве случаев его можно обнаружить при ангиоскопии или коронароангиографии (КАГ) у больных с ОКС и при вскрытии пациентов, умерших от инфаркта миокарда (ИМ) [58]. Значительную роль играет повышение активности свертывающей и угнетение противосвертывающей и фибринолитической систем крови. Известен целый ряд биологически активных веществ, содержание которых в крови повышается при увеличении коагуляции. К ним относятся фибриноген, D-димер, комплекс плазмин- α 2-антиплазмин, ингибитор активатора пламиногена-1 (ИАП-1) и др. Эти факторы рассматриваются как маркеры протромботических состояний, и их концентрации повышаются в крови пациентов с ОКС. Экспериментальные исследования показали, что назначение антагонистов ИАП-1 позволяет предотвратить развитие тромбоза после баллонной ангиопластики пораженных атеросклерозом коронарных артерий (КА) [6].

Активация тромбоцитов является важным этапом формирования тромбоцитарно-фибринового сгустка; она также связана с изменением содержания соответствующих маркеров в крови. У больных с ОКС повышена экспрессия Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов и активированного комплекса гликопротеидов (GP) IIb/IIIa, что характерно для протромботических состояний [17,22]. Активированные тромбоциты выделяют различные провоспалительные цитокины, такие как CD40L и ИЛ-1 β [36].

Наиболее известные маркеры тромбообразования и воспаления представлены в таблице 1. В экспериментальных исследованиях последних лет уделяется большое внимание изучению сигнальной системы CD40/CD40L. Возросший интерес к этим молекулам объясняется многообразием и значимостью их функций в организме человека.

Система CD40/CD40L

CD40 представляет собой фосфорилированный трансмембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецепторов ФНО. К нему близки по строению рецепторы ФНО I (p55-TNFR, CD120a) и II (p75-TNFR, CD120b) типов, рецептор низкоаффинного фактора роста нейронов, CD27, CD30, CD95 (Fas/Apo), Oх40, DR-3/4/5, RANK и 4-1BB [51]. Молекулярная масса CD40 составляет от 48 до 50 kDa. Белковая часть CD40 состоит из 277 аминокислот. Синтез CD40, осуществляется, по-видимому, через активацию нуклеарного фактора — κ B (NF- κ B) [74]. Несмотря на то, что матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA) CD40 до сих пор не идентифицирована, есть основания считать, что белок, содержащийся в тромбоцитах, синтезируется еще в мегакариоцитах на этапах их дифференцировки. Основным источником CD40 являются В-лимфоциты, но этот белок экспрессируется также клетками, участвующими в атерогенезе и находящимися в АСБ. Важно, что данный рецептор может продуцироваться неактивированными клетками в непораженных тканях [72].

CD40L (другое название — CD154) также относится к трансмембранным гликопротеидам. Он является представителем семейства ФНО, к которому так-

Таблица 1
Маркеры тромбоза и воспаления при ССЗ

Маркеры тромбоза	Маркеры воспаления
Фибриноген	СРБ
Фактор Виллебранда	ИЛ (6, 10, 18)
Р-селектин	Адгезивные молекулы
D-димер	Цитокины (ФНО- α)
Фактор VII (активированный)	Металлопротеиназы
Комплекс тромбин-анти тромбин	Гомоцистеин
Фрагмент протромбина (1+2)	Фибриноген
Комплекс плазмин- α 2 антиплазмин	Амилоид А
Система CD40\CD40L	PAPP-A
	Система CD40\CD40L

же принадлежат ФНО- α , CD27-лиганд, CD30-лиганд, Fas-лиганд, лимфотоксин α/β , APRIL, RANK-лиганд, Ох 40-лиганд и TRAIL [51]. Транскрипция гена CD40L осуществляется 2,3 kb mRNK, которая кодирует 261 аминокислоту. Масса белка — 39 kDa. Кроме активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов источниками CD40L служат различные клетки, в т.ч. клетки, участвующие в атерогенезе [72].

Впервые CD40 был описан в человеческих опухолевых клетках крови в 1985г [63]. Первоначально предполагали, что экспрессия CD40 и CD40L происходит только В- и CD4⁺ Т-лимфоцитами [2,25,33,73]. В связи с этим в большинстве клинических исследований изучалась роль системы CD40/CD40L в Т/В-лимфоцитарных взаимоотношениях, регулирующих Т-зависимую активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, необходимых для развития гуморальных иммунных ответов. Обнаружено, что нарушения взаимоотношений CD40 с его лигандом, которые можно наблюдать при генетических мутациях в любом из них, усиливают тяжелые иммунодефицитные состояния у животных и человека, например, при сцепленном с X-хромосомой синдроме гипериммуноглобулинемии М [73,74]. Результаты исследований последних лет, однако, поставили под сомнение, что пара CD40/CD40L является лишь простым лимфоцитарным кофактором. В 1993г была продемонстрирована экспрессия CD40L культурой макрофагов [13]. Одновременно было показано, что экспрессия белка CD40 макрофагами повышается в ответ на провоспалительное влияние гранулоцит/макрофаг колониестимулирующего фактора и γ -интерферона, которые экспрессируются в АСБ человека [1]. В 1995г три группы исследователей независимо друг от друга обнаружили, что культура эндотелиальных клеток и эндотелий-непораженных сосудов способны экспрессировать CD40 [34,41,82]. Стимуляция ИЛ-1, ФНО- α и, особенно, γ -интерфероном, который продуцируется Т-лимфоцитами, находящимися в АСБ, усиливала экспрессию эндотелиального CD40 «in vitro». В 1997г стало известно о совместном нахождении как CD40, так и его лиганда в ГМК, эндотелиоцитах и макрофагах АСБ [56]. Т-лимфоциты, выделенные из АСБ человека, также способны экспрессировать CD40L [72]. В 1998г к числу источников CD40L были причислены тромбоциты [31]. Было показано, что CD40L экспрессируется на поверхности тромбоцитов при их активации [39], а рецептор CD40 также можно обнаружить на тромбоцитарной поверхности [32]. Известные в настоящее время клетки — источники CD40 и CD40L представлены в таблице 2.

CD40, как и другие члены семейства рецепторов ФНО, обладает способностью к мультимеризации [51,67]. Ранее считалось, что тримеризация рецептора зависит от его связывания с тримерным ли-

гандом. Однако результаты исследований показали, что тримеризация CD40 может происходить независимо, и рецептор экспрессируется на поверхность клеток скорее в виде сформировавшегося комплекса [9]. При этом надклеточная тримерная часть CD40 представляет собой довольно устойчивую структуру. Тримеризация CD40L происходит в кровотоке, вероятно, под действием провоспалительных цитокинов, модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и других факторов. Тримерная форма CD40L обладает большей активностью, чем мономерный лиганд [61].

CD40 содержит два больших сигнальных домена [35,38]. Образованная система рецептор/лиганд соединяется одним или обоими доменами CD40 с белками, связывающимися с рецепторами ФНО — TNFR-associated factors (TRAFs). Семейство TRAF состоит из 6 представителей. TRAF 1, TRAF 2, TRAF 3 и TRAF 6 напрямую, а TRAF 5, вероятно, через TRAF 3/TRAF 5 олигомеры связываются с CD40. Именно через TRAFs система CD40/CD40L в дальнейшем реализует свои функции [73,74].

При изучении системы CD40/CD40L в экспериментах у животных и в культурах различных человеческих клеток были выделены некоторые факторы, регулирующие экспрессию рецептора и его лиганда. Обнаружено, что окисленные ЛНП, воздействуя на свои рецепторы LOX-1, повышают экспрессию CD40 и CD40L эндотелиальными клетками КА человека [47]. Показано, что экспрессия CD40 макрофагами увеличивается под влиянием провоспалительных медиаторов: колониестимулирующего фактора роста макрофагов и γ -интерферона [72]. В культуре эндотелиоцитов экспрессия CD40 может повышаться в присутствии ИЛ-1, ФНО- α , и особенно, γ -интерферона [39,72]. Есть сообщения о способности CD40L самостоятельно индуцировать свою экспрессию и экспрессию рецептора CD40 [65].

Участие CD40 и CD40L в патогенезе ИБС

При развитии атеросклероза и его осложнений система CD40/CD40L участвует в трех основных процессах: воспалении, тромбообразовании и рестенозе, выполняя при этом следующие функции:

- увеличивает синтез молекул адгезии и хемокинов моноцитами/макрофагами и эндотелиоцитами;
- усиливает экспрессию ТФ эндотелиоцитами и макрофагами;
- повышает экспрессию MMP-s, ведущую к нестабильности АСБ;
- способствует активации тромбоцитов;
- усиливает тромбоцитарно-лейкоцитарную адгезию;
- замедляет процесс реэндотелизации поврежденного сосуда, вызывая, возможно, активацию и пролиферацию ГМК

Таблица 2

Участие различных клеток в продукции CD40 и CD40L [72]

CD40	CD40L
В-лимфоциты	Т-лимфоциты (CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /8 ⁺ , TCR ⁺ , CD45RO ⁺ , CD45RA ⁺ , Th0 ⁺ , Th1 ⁺ , Th2 ⁺ , Tc1 ⁺ , Tc2 ⁺)
Источники CD34 ⁺	В-лимфоциты
Т-лимфоциты (CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD4 ⁺ /8 ⁺ , TCR ⁺)	Полиморфонуклеарные гранулоциты (базофилы, эозинофилы)
Полиморфонуклеарные гранулоциты (базофилы, эозинофилы)	Тучные клетки
Мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги)	Мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги)
Клетки Лангерханса	Клетки - натуральные киллеры
Эпителиальные клетки	Купфферовские клетки
Эндотелиоциты	Эпителиальные клетки
ГМК сосудов, бронхов	Эндотелиоциты
Кератициты	ГМК
Фибробласты	Тромбоциты
Тромбоциты	

Схематически роль системы CD40/CD40L в патогенезе атеросклероза и его острых тромботических осложнений представлена на рисунке 1.

Адгезия иммунокомпетентных клеток играет важную роль в запуске атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Связывание CD40L со своим рецептором на эндотелиоцитах и ГМК вызывает экспрессию молекул лейкоцитарной адгезии, таких как молекулы сосудистой клеточной адгезии (VCAM-1), Е-селектин и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) [27,34]. Взаимодействие активированных через систему CD40/CD40L тромбоцитов с эндотелиальными клетками вызывает экспрессию эндотелиоцитами ТФ и ICAM-1 [39]. Сигналы CD40 на поверхности макрофагов также стимулируют экспрессию ими ICAM-1 [42].

Экспрессия хемоаттрактантных молекул эндотелиоцитами и ГМК может происходить и под влиянием CD40, однако этот процесс изучен недостаточно [26,31]. Система CD40/CD40L может вызывать экспрессию MMP-s в сосудистых ГМК и макрофагах и индуцировать прокоагулянтную активность в моноцитах и эндотелии [55,76,83]. Система CD40/CD40L участвует в иммунных реакциях, возникающих при атеросклерозе преимущественно в месте поражения [21].

Были получены доказательства, что нарушение передачи сигналов CD40 способно значительно видоизменять течение атеросклероза. Инактивация CD40L с помощью введения специфических антител в эксперименте на мышах с дефицитом рецепторов к ЛНП, которых в течение 12 недель кормили пищей с высоким содержанием холестерина (ХС), уменьшало размер АСБ в аорте и снижало содержание в них липидов [54]. В АСБ у мышей на фоне введения антител к CD40L отмечалось уменьшение экспрессии молекул клеточной адгезии и MMP-s [54,75]. Исследования на мышах с двойной недостаточностью CD40L и рецепторов к ЛНП или CD40L и аполипопротеина Е (апо Е) подтвердили решающую роль сигналов системы

CD40/CD40L для запуска и прогрессирования атеросклеротического процесса [53].

Большой интерес вызывают недавно полученные данные о том, что прерывание сигналов CD40 изменяет структуру АСБ. Инактивация CD40L при введении антител мышам с дефицитом рецепторов к ЛНП, получавшим гиперхолестериновую диету, снижало содержание макрофагов, липидов, воспалительных цитокинов, но повышало относительное содержание фибрилл коллагена — главных структурных молекул, содержащихся в фиброзной капсуле АСБ. Это не вызывало регресс, но замедляло прогрессирование образовавшейся АСБ [77]. Подобные морфологические изменения были обнаружены и у мышей с недостаточностью апо Е [52]. Эти исследования показали, что связывание CD40 с CD40L на клетках, находящихся в АСБ, усиливает атерогенез, а прерывание их взаимодействия у мышей прекращает дальнейший ее рост. Подобная динамика изменений характеризуется, как стабилизация АСБ [72]. Таким образом, можно предположить, что взаимодействие CD40L со своим рецептором может явиться потенциальной мишенью для терапевтического воздействия у больных ИБС.

Тромбоциты играют наиболее важную роль в образовании тромбоцитарных сгустков, но поскольку эти клетки лишены ядер и не способны к синтезу белка, долгое время считалось, что их участие в интеграции различных стимулов ограничено. Однако в последние годы получено большое количество данных, свидетельствующих, что тромбоциты могут быть источниками провоспалительных медиаторов, таких как, тромбоцитарный фактор роста (PGF), тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий ростовой фактор β, и способны как продуцировать хемоаттрактантные субстанции, так и реагировать на их воздействие [18].

Экспериментальные исследования на мышах с гиперхолестеринемией (ГХС) и дефицитом апо Е показали, что тромбоциты прикрепляются к эндо-

телию каротидной артерии задолго до образования АСБ, и что блокада тромбоцитарной адгезии уменьшает накопление лейкоцитов в артериальной стенке, замедляя развитие АС процесса [36,59].

Активация тромбоцитов происходит под влиянием многих факторов. К ним относятся провоспалительные цитокины, фактор, активирующий тромбоциты (PAF), сериновая протеаза тромбин, а также коллаген и фибронектин, выделяющиеся в кровотоке при нарушении целостности АСБ. В последние годы обнаружено, что важную роль в процессе активации тромбоцитов также играет система CD40/CD40L. Установлено, что взаимодействие рецептора со своим лигандом на мембране тромбоцитов имеет большое значение в процессе тромбообразования. При связывании различных факторов свертывания крови со PAR-1 происходит экспрессия CD40L на поверхность тромбоцита. При этом CD40L отрывается от тромбоцита и в виде растворимого фрагмента (sCD40L) циркулирует в кровотоке от нескольких минут до нескольких часов. Здесь же происходит его тримеризация. Соединение тримерной формы sCD40L с экспрессированным на поверхность тромбоцита CD40 вызывает выделение β -тромбомодулина из α -гранул, изменение цитоскелета тромбоцита, влияет на систему комплемента, приводит к образованию тромбоцит-тромбоцитарных агрегатов через активацию гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и к связыванию тромбоцитов с макрофагами, Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками [18]. В настоящее время тромбоциты рассматриваются как основные источники циркулирующего в крови sCD40L [1]. В отличие от своего рецептора, CD40L экспрессируется только активированными клетками или в пораженных тканях, поэтому растворимый CD40L может служить маркером активации тромбоцитов и соответственно тромбогенных состояний [4,52].

Показано, что активация тромбоцитов при их инкубации с sCD40L происходила в присутствии ингибитора рецепторов $\alpha_{IIb}\beta_3$ [39]. Эти данные противоречат результатам ранее выполненных исследований, которые показали, что CD40L является лигандом рецепторов $\alpha_{IIb}\beta_3$. Инкубация культуры тромбоцитов с sCD40L приводила к значительно меньшей экспрессии CD62P (P-селектина) по сравнению с активацией тромбоцитов пептидами 1-6, агонистами тромбиновых рецепторов (SFLLRN) [1]. Было выдвинуто предположение, что связывание CD40 с CD40L на поверхности тромбоцитов является не только новым способом повышения активности последних, но и что тромбоциты могут в разных ситуациях активироваться различными путями.

Определяющее значение агрегации тромбоцитов в формировании тромбоцитарного сгустка долгое время делало основной терапевтической целью лечения ОКС воздействие на гомологичные

тромбоцитарные агрегаты [18,19]. Однако только предупреждение процесса тромбоцит-тромбоцитарного связывания не всегда обеспечивало положительный клинический эффект, как это было показано при использовании пероральных ингибиторов IIb/IIIa рецепторов [10]. Недавние исследования выявили важную роль гетеротипных (моноцит-тромбоцитарных, нейтрофил-тромбоцитарных) агрегатов в формировании тромба. Было отмечено, что после ИМ повышается количество моноцитарно-тромбоцитарных циркулирующих комплексов. Это оказалось более чувствительным маркером активации тромбоцитов «in vivo», чем определение в крови уровня тромбоцитарного P-селектина [60]. Обнаружено, что тримерная форма sCD40L увеличивает образование нейтрофил-тромбоцитарных агрегатов в условиях минимальной активации $\alpha_{IIb}\beta_3$ -рецепторов, и что у лиц с дефицитом CD40L агрегация тромбоцитов не нарушается [39]. На основании этого высказано предположение, что система CD40/CD40L играет важную роль в формировании именно гетеротипных агрегатов [18].

Известно, что воспаление активно участвует в процессах рестенозирования атеросклеротически измененных КА. Коронарная ангиопластика нарушает целостность эндотелия сосудистой стенки, вызывая адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. Тромбоцитарный тромб становится источником появления высоких уровней CD40L, как клеточно-связанной, так и растворимой формы. Был описан механизм, с помощью которого CD40L, выделяющийся при тромбозе, может приводить к развитию рестеноза. CD40L, экспрессированный на поверхности активированных тромбоцитов и Т-клеток, и sCD40L, выделяемый в кровотоке тромбоцитами, ингибируют фактор роста, вызывающий миграцию эндотелиальных клеток пупочной вены и при этом не нарушают клеточную пролиферацию. Это происходит за счет генерации свободных радикалов кислорода и уменьшения образования оксида азота (NO). На основании этих наблюдений был сделан вывод, что CD40L и его растворимая форма могут замедлять реэндотелизацию поврежденного сосуда, приводя к рестенозу КА [79].

Следовательно, система CD40/CD40L участвует в различных патогенетических механизмах, ведущих к развитию атеросклероза и его острых осложнений. При этом CD40L осуществляет двустороннюю связь между воспалением и тромбообразованием, основными составляющими ОКС.

Клиническое значение уровней sCD40L у больных с различными формами ИБС и у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска

Первые упоминания о CD40 и его лиганде встречаются в литературе уже в середине 80-х годов [63], клинические исследования, связанные с оп-

ределением активности системы CD40/CD40L у больных ИБС и другими АС поражениями, стали проводиться только в последние годы.

В нескольких работах изучалась активность системы CD40/CD40L у больных с различными формами ИБС. В 1999г определяли уровни растворимого и мембранно-связанного CD40L у больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и нестабильной стенокардией (НС). Обнаружено, что концентрации sCD40L в сыворотке крови больных НС достоверно выше, чем у пациентов со ССН. Концентрации sCD40L в крови у здоровых лиц и у больных ССН достоверно не отличались. Для тромбоцитов пациентов с НС был характерен пониженный внутриклеточный уровень CD40L и меньшее высвобождение sCD40L при стимуляции их агонистом тромбоцитарных рецепторов пептидом SFLLRN, что может быть связано с увеличением количества дегранулированных тромбоцитов у больных НС. Таким образом, впервые было продемонстрировано, что при НС происходит повышение содержания sCD40L в крови [3].

Позже, в 2001г было выполнено подобное исследование. Помимо пациентов со ССН и НС сывороточные уровни sCD40L определяли и у больных ИМ; были обнаружены достоверно более высокие уровни sCD40L у больных НС по сравнению с пациентами со ССН и здоровыми лицами. Наиболее высокие сывороточные концентрации sCD40L отмечались у больных ИМ. Уровни маркера у этих пациентов были достоверно выше, чем у лиц в остальных группах. Содержание тромбоцитарного CD40L, определенное с помощью иммунофлюоресцентного анализа, у больных НС было достоверно выше, чем у больных ИМ и ССН [22]. Следует отметить, что в обоих исследованиях забор крови для определения уровней маркеров выполняли сразу после поступления пациента в стационар. Чувствительность растворимого CD40L в диагностике ИМ без подъема сегмента ST может достигать 99% в течение первых 4 часов от развития болевого синдрома и превышать чувствительность сердечных тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы [30].

Результаты представленных работ в совокупности с полученными ранее экспериментальными данными подтверждают концепцию о важной роли системы CD40/CD40L в патогенезе атеросклероза и развитии его тромбоцитарных осложнений.

Рассматривая атеросклероз как системное заболевание, можно предположить, что повышением уровня sCD40L сопровождаются сосудистые катастрофы не только коронарной локализации. При изучении системы CD40/CD40L у пациентов с острой ишемией головного мозга было выявлено достоверное увеличение содержания CD40L в плазме и на поверхности тромбоцитов у больных ишемическими инсультами и преходящими нарушения-

ми мозгового кровообращения по сравнению с контрольной группой. Интересно, что высокие уровни циркулирующего sCD40L сохранялись у больных и при повторном анализе через 3 месяца после развития острой ишемии мозга [24].

Анализируя активность системы CD40/CD40L у больных с различными локализациями атеросклероза, исследователи отметили, что повышенные концентрации sCD40L в плазме крови связаны с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска. В 2001г впервые была показана связь между метаболизмом ХС и системой CD40/CD40L у пациентов с умеренной ГХС. Было получено достоверно более высокое содержание CD40L на тромбоцитах и CD40 на моноцитах у больных с повышенным уровнем ХС по сравнению со здоровыми лицами. Также отмечалась тенденция к увеличению концентраций sCD40L у больных с ГХС. Содержание CD40L на тромбоцитах коррелировало с концентрацией общего ХС (ОХС) [23]. В другом исследовании, 80 пациентов с ГХС имели достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови, чем 80 здоровых лиц. При этом концентрации маркера у всех обследованных коррелировали с уровнями ОХС и ЛНП. Терапия ингибиторами синтеза ХС правастатином и цериастатином достоверно снижала уровни sCD40L в плазме крови больных [12].

Курение является потенциальным сердечно-сосудистым фактором риска (ФР) и связано с повышением активности провоспалительных и протромботических факторов. Изучая систему CD40/CD40L у курильщиков и некурящих лиц, было показано, что курение достоверно повышает концентрацию sCD40L в плазме крови, содержание CD40L на поверхности тромбоцитов и CD40 на поверхности моноцитов. Также была отмечена положительная корреляция между плазменными концентрациями котинина и экспрессией CD40 на моноцитах, CD40L на тромбоцитах и тромбоцитарно-моноцитарной агрегацией [29]. В последние годы получено много фактов, свидетельствующих о важной роли сосудистого воспаления в патогенезе сахарного диабета (СД). Обнаружена положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 и СРБ в крови и степенью выраженности гипергликемии, инсулинорезистентности и наличием СД 2 типа (СД-2) [16,20,64]. Однако sCD40L как провоспалительный и протромбогенный медиатор у этой категории больных стали изучать недавно. В 2003-2004гг одновременно несколько групп авторов представили данные о регулирующей роли системы CD40/CD40L у больных СД [50,57,80]. Во всех работах содержание sCD40L было достоверно и значительно выше у больных СД 1 и 2 типов как при наличии ИБС, так и при ее отсутствии, по сравнению со здоровыми лицами. Нашла отражение сильная корреляция концентраций sCD40L в крови с уровнями ИЛ-6 и ТФ [50]. Сахароснижаю-

щие препараты достоверно снижали уровни sCD40L в плазме крови больных СД.

Высказано предположение, что CD40L играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии при взаимодействии тромбоцитов с эндотелиальными клетками. Обнаружено достоверное увеличение уровней sCD40 у больных с первичной и вторичной легочной гипертензией по сравнению с контрольной группой и уменьшение концентраций маркера в плазме крови при приеме варфарина [15]. Операции, сопровождающиеся сердечно-легочным шунтированием, сопряжены с повышением содержания sCD40L в плазме и уменьшением его количества на тромбоцитах [62].

Прогностическое значение маркеров воспаления и тромбообразования

Непредсказуемость развития тромботических осложнений остается неотъемлемой особенностью ИБС и одной из важнейших проблем современной кардиологии. Диагностированный ИМ или симптомы НС свидетельствуют об уже наступившем повреждении АСБ и развитии тромба на ее поверхности. Сегодня известно, что повреждению подвержены в основном «легкоранимые» АСБ с тонкой фиброзной покрышкой и увеличенным мягким липидным ядром. С одной стороны, обнаружение именно этих признаков атеромы является единственно надежным способом предсказания развития острого коронарного события. Большие надежды возлагались на результаты коронароангиографии (КАГ), но все попытки обнаружить КАГ признаки легкоранимости АСБ оказались безуспешными. Другие способы визуализации патологических изменений в сосудистой стенке, разработанные в последнее десятилетие: внутрисосудистые ультразвуковое исследование, магниторезонансная томография, внутрикоронарная термография и др., отличались большей информативностью, однако требовали инвазивного вмешательства и серьезных финансовых затрат. С другой стороны, появились данные, полученные с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, что не все поврежденные АСБ в КА ведут к клинической симптоматике ОКС [71]. Это потребовало системного подхода к прогнозированию осложнений атеросклероза и поиска таких его маркеров, которые бы предсказывали ближайший и отдаленный сердечно-сосудистый прогноз.

При атеросклерозе, как и при других вялотекущих воспалительных заболеваниях, периоды стабильного течения и низкой активности воспаления сменяются периодами обострения воспалительного процесса. Развитие острых коронарных событий приходится именно на время повышенной активности воспалительных реакций, что отражается в увеличении уровней маркеров воспаления в крови больных. Причиной возникновения ОКС могут

стать различные факторы, но наиболее значимым из них является нарушение целостности структуры АСБ, что вызывает образование тромба в просвете сосуда. В самой природе атеросклеротического поражения заложен потенциальный риск развития неожиданного повреждения. Результаты гистологических исследований АСБ и изучение провоспалительных факторов крови пролили свет на многие процессы, лежащие в основе трансформации стабильной АСБ в легкоранимую. Оказалось, что риск повреждения существенно возрастает при увеличении активности воспалительного процесса в АСБ. При активации воспаления усиливается протеолитическая деятельность макрофагов, что приводит к коллагенолизу фиброзной покрышки, защищающей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. Истончение и потеря прочности фиброзной покрышки под влиянием воспалительных процессов — наиболее частые причины осложнений ИБС. Выделяемые макрофагами провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и др., вызывают системную воспалительную реакцию. В частности, в клетках печени усиливается образование СРБ, фибриногена, амiloидного А белка сыворотки крови. Системные изменения могут также происходить в стенке отдаленно расположенных сосудов, тем самым, обеспечивая «синхронизацию» активности патологических процессов в АСБ разной локализации и вызывая нарушение кровоснабжения в нескольких сосудах.

Было установлено, что некоторые провоспалительные факторы, особенно с длительным периодом полувыведения, такие как СРБ, могут предсказывать развитие тромботических осложнений атеросклероза. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что у лиц с высоким содержанием высокочувствительного СРБ повышен риск возникновения ОКС [44,68,69,70]. Увеличение содержания сывороточного амилоида А в плазме крови связано с увеличением риска развития острых сердечно-сосудистых событий у женщин, включенных в исследование WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) [40]. Прогностическая значимость других маркеров воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , оказалась существенно ниже.

Способностью предсказывать развитие тромботических осложнений атеросклероза обладают и некоторые маркеры тромбообразования. Уровень ИАП-1 в крови, важный показатель, характеризующий фибринолитическую активность плазмы, указывает на риск развития повторного ИМ [28]. Повышенные концентрации комплекса плазмин- α 2-антиплазмин в плазме крови ассоциировались с более частым развитием ИМ у лиц пожилого возраста [14]. Высокие плазменные концентрации антигена тканевого активатора плазминогена и в

меньшей степени D-димера независимо прогнозировали риск развития ОКС у женщин в постменопаузе [66].

Таким образом, повышенное содержание ряда маркеров атеротромбоза является ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Сравнительная оценка прогностической значимости различных провоспалительных и протромботических медиаторов в развитии острых осложнений атеросклероза как первичных, так и повторных, весьма затруднительна.

SCD40L — новый предиктор сердечно-сосудистого риска

Впервые прогностическое значение уровней sCD40L было изучено в рамках проспективного исследования WHS (Women's Health Study), в которое были включены женщины среднего возраста. У всех пациенток были собраны и сохранены образцы плазмы крови. В дальнейшем были измерены концентрации sCD40L у 130 женщин с развившимися острыми сердечно-сосудистыми событиями — ИМ, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть, в течение 4 лет. Для контроля было определено содержание sCD40L в образцах плазмы 130 женщин, сопоставленных по возрасту и курению, у которых за 4 года не обнаружили признаков сердечной патологии. Исходные концентрации sCD40L в первой группе достоверно превышали таковые в группе контроля — $2,86 \pm 0,35$ vs $2,09 \pm 0,19$ нг/мл соответственно ($p < 0,02$). Женщины с плазменными уровнями sCD40L > 95-го перцентиля имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск, по сравнению с остальными [78]. В более поздних исследованиях изучалась прогностическая значимость sCD40L у больных ИБС. В рамках исследования CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to Standard treatment) были измерены уровни sCD40L в плазме крови у 1088 больных с ОКС. Концентрации маркера не коррелировали с содержанием тропонина Т и СРБ. В группе больных, получавших плацебо ($n=544$), исходно повышенные концентрации sCD40L предсказывали достоверное увеличение частоты повторных сердечно-сосудистых событий (смерти и нефатального ИМ) в течение последующих 6 месяцев. Лечение ингибитором GPIIb/IIIa рецепторов абиксимабом значительно улучшало прогноз лиц с высокими концентрациями маркера — относительный риск снижался с 0,68 до 0,37 ($p=0,001$) [30].

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) были измерены плазменные уровни sCD40L у 2908 пациентов с НС и с неQ-ИМ в первые 96 часов от развития ОКС. В группе больных, получавших плацебо, высокие концентрации sCD40L > 90-го перцентиля были связаны с повы-

шением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий: смерти, нефатального ИМ, повторной госпитализации, связанной с прогрессированием стенокардии, в течение 16 недель. На фоне терапии аторвастатином у больных с повышенными уровнями sCD40L в крови происходило снижение суммарного сердечно-сосудистого риска на 48% [43].

195 больных с ОКС, включенных в исследование OPUS-TIMI16 (Orbofiban in Patients With Unstable coronary Syndromes Thrombolysis in Myocardial Infarction 16), имели достоверно более высокие значения sCD40L в плазме крови, чем 195 сопоставимых по основным сердечно-сосудистым ФР относительно здоровых лиц. Период наблюдения составил 10 месяцев. Повышенные уровни sCD40L являлись независимыми предикторами суммарного риска смерти, нефатального ИМ и застойной сердечной недостаточности [81].

В 2003г опубликованы результаты обследования 70 больных ИБС с неокклюзирующим атеросклерозом КА, которым была выполнена транслуминальная баллонная коронароангиопластика. Образцы крови для определения sCD40L были взяты до процедуры, а также на 1, 5, 15 и 180 день после нее. Через 6 месяцев всем пациентам была проведена контрольная КАГ. Рестеноз был обнаружен у 18 из 70 больных (26%). Больные, у которых развился рестеноз, изначально имели достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови по сравнению с остальными ($p < 0,0001$). У всех пациентов уровни sCD40L в крови через 24 часа после ангиопластики или стентирования были значительно выше, чем перед процедурой ($p < 0,0001$). В группе без рестеноза значения sCD40L вернулись к исходным в среднем через 5 дней, а у больных с развившимися рестенозами уровни sCD40L в крови сохранялись высокими в течение 6 месяцев и более. Таким образом, повышенные уровни sCD40L предсказывали развитие рестенозов у больных ИБС после транслуминальной баллонной ангиопластики [11].

Таким образом, система CD40/CD40L играет важную роль в развитии как ранних АС изменений КА и их прогрессировании, так и в возникновении острых тромботических осложнений атеросклероза. Являясь медиатором активации тромбоцитов, sCD40L уникален тем, что среди множества биологических факторов при ССЗ он может быть маркером как тромбообразования, так и воспаления. Повышенное содержание sCD40L обнаруживаются у больных с ОКС и независимо предсказывают увеличение сердечно-сосудистого риска у больных ИБС. Дальнейшее изучение системы CD40/CD40L может позволить определить sCD40L как чувствительный показатель риска развития ОКС и новый фактор стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ИБС.

Литература

- Alderson MR, Armitage RJ, Tough TW, et al. CD40 expression by human monocytes: regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand for CD40. *J Exp Med* 1993; 178: 669-74.
- Armitage RJ, Fanslow WC, Strockbine L, et al. Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. *Nature* 1992; 357: 80-2.
- Aukrust P, Mu?ller F, Ueland T, et al. Enhanced Levels of Soluble and Membrane-Bound CD40 Ligand in Patients With Unstable Angina. *Circulation* 1999; 100: 614-20.
- Bereczki D, Nagy E, P?l A, et al. Should Soluble CD40 Ligand Be Measured From Serum or Plasma Samples? *Circulation* 2002; 106: 2888-93.
- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 4: 874-7.
- Biamond BJ, Levi M, Coronel R, et al. Thrombolysis and reocclusion in experimental jugular vein and coronary artery thrombosis: effects of a PAI-1-neutralizing monoclonal antibody. *Circulation* 1995; 91: 1175-81.
- Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol* 1997; 181(1): 93-9.
- Braunwald E. Application of Current Guidelines to the Management of Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: III-28.
- Chan FK, Chun HJ, Zheng L, et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science* 2000; 288: 2351-4.
- Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103: 201-6.
- Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural Level of Soluble CD40L Is Predictive of Enhanced Inflammatory Response and Restenosis After Coronary Angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2776-82.
- Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, et al. Association Between Enhanced Soluble CD40L and Prothrombotic State in Hypercholesterolemia. Effects of Statin Therapy. *Circulation* 2002; 106: 399-402.
- Cocks BG, Malefyt RW, Galizzi JP, et al. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol* 1993; 5: 657-63.
- Cushman M, Lemaitre R, Kuller L, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 493-8.
- Damas JK, Otterdal K, Yndestad A, et al. Soluble CD40 Ligand in Pulmonary Arterial Hypertension. Possible Pathogenic Role of the Interaction Between Platelets and Endothelial Cells. *Circulation* 2004; 110: 999-1005.
- Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
- Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-9.
- Freedman JE. CD40-CD40L and Platelet Function Beyond Hemostasis. *Circ Res* 2003; 92: 944-6.
- Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-Monocyte Aggregates Bridging Thrombosis and Inflammation. *Circulation* 2002; 105: 2130-2.
- Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.
- Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145: 33-43.
- Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001; 86: 649-55.
- Garlichs CD, John S, Schmeiber A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 Ligand (CD154) in Patients With Moderate Hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 104: 2395-400.
- Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, et al. Upregulation of CD40-CD40 Ligand (CD154) in Patients With Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1412-8.
- Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 111-35.
- Hayes IM, Jordan NJ, Towers S, et al. Human vascular smooth muscle cells express receptors for CC chemokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 397-403.
- Hakonarson H, Kim C, Whelan R, et al. Bi-directional activation between human airway smooth muscle cells and T lymphocytes: role in induction of altered airway responsiveness. *J Immunol* 2001; 166: 293-303.
- Hamsten A, de Faire U, Wållius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
- Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 Ligand Dyad and Platelet-Monocyte Aggregation in Cigarette Smokers. *Circulation* 2004; 109: 1926-9.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11.
- Henn V, Slupsky JR, Graefe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591-4.
- Henn V, Steinbach S, Buchner K, et al. The inflammatory reaction of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001; 98: 1047-54.
- Hollenbaugh D, Grosmaire LS, Kullas CD, et al. The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell costimulatory activity. *EMBO J* 1992; 11: 4313-21.
- Hollenbaugh D, Mischel-Petty N, Edwards CP, et al. Expression of functional CD40 by vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1995; 182: 33-40.
- Hostager BS, Hsing Y, Harms DE, Bishop GA. Different CD40-mediated signaling events requires distinct CD40 structural features. *J Immunol* 1996; 157: 1047-53.
- Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med* 2003; 9: 61-7.
- Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 92: 1693-6.
- Inui S, Kaisho T, Kikutani H, et al. Identification of the intracytoplasmic region essential for signal transduction through a B cell activation molecule, CD40. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1747-53.
- Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 Is Constitutively Expressed on Platelets and Provides a Novel Mechanism for Platelet Activation. *Circ Res* 2003; 92: 1041-8.
- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum Amyloid A as a Predictor of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Outcome in Women The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 726-32.
- Karmann K, Hughes CC, Schechner J, et al. CD40 on human endothelial cells: inducibility by cytokines and functional regulation of adhesion molecule expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4342-6.
- Kiener PA, Moran-Davis P, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol* 1995; 155: 4917-25.

43. Kinlay SS, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect of Atorvastatin on Risk of Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome Associated With High Soluble CD40 Ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL). *Circulation* 2004; 110: 386-91.
44. Koenig W, L?wel H, Baumert J, Meisinger C. C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score Implications for Future Risk Assessment: Results From a Large Cohort Study in Southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
45. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.
46. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation* 2004; 109: 2698-704.
47. Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1, an Oxidized LDL Endothelial Receptor, Induces CD40/CD40L Signaling in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 816-21.
48. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
49. Libby P, Simon DI. Inflammation and Thrombosis The Clot Thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718.
50. Lim HS, Blann AD, Lip GYS. Soluble CD40 Ligand, Soluble P-Selectin, Interleukin-6, and Tissue Factor in Diabetes Mellitus Relationships to Cardiovascular Disease and Risk Factor Intervention. *Circulation* 2004; 109: 2524-8.
51. Locksley R, Killeen N, Lenardo M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487-501.
52. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7464-9.
53. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 1313-6.
54. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998; 394: 200-3.
55. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy J-Y, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396-9.
56. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931-6.
57. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Soluble CD40L in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2003; 107: 1954-7.
58. Maseri A, Clanflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4: 8-12.
59. Massberg S, Brand K, Gruener S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002; 196: 887-96.
60. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1533-7.
61. Morris AE, Remmele RL Jr, Klink R, et al. Incorporation of an isoleucine zipper motif enhances the biological activity of soluble CD40L (CD154). *J Biol Chem* 1999; 274: 418-23.
62. Nannizzi-Alaimo L, Rubenstein MH, Alves VL, et al. Cardiopulmonary Bypass Induces Release of Soluble CD40 Ligand. *Circulation* 2002; 105: 2849-54.
63. Paulie S, Ehlin-Henriksson B, Mellstedt H, et al. A p50 surface antigen restricted to human urinary bladder carcinomas and B lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* 1985; 20: 23-8.
64. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92.
65. Pinchuk LM, Klaus SJ, Magaletti DM, et al. Functional CD40 ligand expressed by human blood dendritic cells is up-regulated by CD40 ligation. *J Immunol* 1996; 157: 4363-70.
66. Pradhan AD, LaCroix AZ, Langer RD, et al. Tissue Plasminogen Activator Antigen and D-Dimer as Markers for Atherothrombotic Risk Among Healthy Postmenopausal Women. *Circulation* 2004; 110: 292-300.
67. Pullen SS, Labadia ME, Ingraham RH, et al. High-affinity interactions of tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs) and CD40 require TRAF trimerization and CD40 multimerization. *Biochemistry* 1999; 38: 10168-77.
68. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
69. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good in clinical evidence? *Circulation* 1998; 97: 1671-4.
70. Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-9.
71. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Ellis SG. Plaque Vulnerability, Plaque Rupture, and Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002; 106: 760-2.
72. Schonbeck U, Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-103.
73. Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 4-43.
74. Schonbeck U, Mach F, Libby P. CD154 (CD40 ligand). *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 687-93.
75. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Expression of stromelysin-3 in atherosclerotic lesions: regulation via CD40-CD40 ligand signaling in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1999; 189: 843-53.
76. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997; 81: 448-54.
77. Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7458-63.
78. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and Cardiovascular Risk in Women. *Circulation* 2001; 104: 2266-8.
79. Urbich C, Dernbach E, Aicher A, et al. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002; 106: 981-6.
80. Varo N, Vicent D, Libby P, et al. Elevated Plasma Levels of the Atherogenic Mediator Soluble CD40 Ligand in Diabetic Patients. *Circulation* 2003; 107: 2664-9.
81. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-52.
82. Yellin MJ, Brett J, Baum D, et al. Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L-CD40-mediated signals. *J Exp Med* 1995; 182: 1857-64.
83. Zhou L, Stordeur P, de Lavareille A, et al. CD40 engagement on endothelial cells promotes tissue factor-dependent procoagulant activity. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1025-8.

Поступила 03/02-2006