

УДК: 616.988–074/076:611.018.74

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21–25

Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии

О.В. Москалец

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Активация эндотелия – важное звено иммунного ответа на инфекцию. От состояния эндотелия зависят процессы миграции лейкоцитов в ткани из кровеносного русла. При активации эндотелия, сменяющейся затем его дисфункцией, происходит усиление экспрессии на мембране эндотелиальных клеток молекул клеточной адгезии, в частности молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule 1 – ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1), которые обеспечивают прочное прилипание лейкоцитов к эндотелию. Растворимые формы этих молекул можно рассматривать как суррогатные биомаркеры активации эндотелия. В обзоре приводятся данные мировой литературы об изменении экспрессии этих биомаркеров при сепсисе, гемолитико-уремическом синдроме, малярии, лихорадке денге, средиземноморской пятнистой лихорадке, вирусных гепатитах, туберкулезе. Несмотря на неоднозначные результаты исследований, можно сделать вывод, что ICAM-1 и VCAM-1 перспективны для дальнейшего изучения как в отношении прогнозирования течения и исходов при разной инфекционной патологии, так и для разработки новой терапевтической стратегии.

Ключевые слова: молекулы клеточной адгезии, вирусные инфекции, гемолитико-уремический синдром, риккетсиозы

Молекулы клеточной адгезии представляют собой гетерогенную группу белков, связанных с плазматической мембраной (селектины, интегрины, кадгерины, иммуноглобулиноподобные белки, протеогликаны), которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом или с компонентами внеклеточного матрикса, в том числе участвуют во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками, а также влияют на метаболизм самого эндотелия. От функционального состояния сосудистой выстилки зависит течение многих физиологических и патологических процессов в организме. Активация эндотелиальных клеток в очаге воспаления или при травме влияет на такие процессы, как миграция лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, секвестрация и эрадикация патогенов и токсинов, ремоделирование сосудов, репарация, гемостаз. При чрезмерной неконтролируемой активации эндотелия возникают микротромбы, развивается тканевая и клеточная гипоксия, отмечается избыточная сосудистая проницаемость и гиперпродукция свободных радикалов, что способствует прогрессированию воспаления и, в итоге, приводит к повреждению тканей [4]. Дисфункция эндотелия, которая сменяет его активацию, – один из ключевых факторов патогенеза сепсиса, геморрагических лихорадок, гемолитико-уремического синдрома, системных ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3, 8, 29, 33, 45]. В настоящее время молекулы адгезии рассматриваются не только как биомаркеры активации эндотелия, но и как важные факторы, влияющие на развитие иммунного ответа [2].

В литературе имеются разноречивые данные о клинико-диагностической значимости молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule type 1, CD54), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule type 1, CD106) и их растворимых форм (sICAM-1 и sVCAM-1) при различных инфекционных заболеваниях.

Обе эти молекулы относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. В физиологических условиях эндотелиальные клетки их практически не экспрессируют: ICAM-1 плохо выявляется, а VCAM-1 отсутствует на «покоящемся» эндотелии. Экспрессия данных молекул усиливается под воздействием свободных радикалов, компонентов комплемента, оксида азота, липополисахаридов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и пр.), лейкотриенов, гистамина, тромбина и многих других медиаторов [32, 36]. Кроме эндотелиальных клеток, ICAM-1 экспрессируют лимфоциты, моноциты, клетки бронхо-альвеолярного эпителия, а VCAM-1 – тканевые макрофаги, дендритные клетки, стромальные клетки костного мозга. Лигандами молекул адгезии на мембранах лейкоцитов служат интегрины: для ICAM-1 – интегрин $\alpha_L\beta_2$ (lymphocyte function-associated antigen 1 – LFA-1, CD11a/CD18) и интегрин $\alpha_M\beta_2$ (macrophage-1 antigen – Mac-1, CD11b/CD18), а для VCAM-1 – интегрин $\alpha_4\beta_1$ (very late antigen-4 – VLA-4) [22].

В процессе трансмиграции лейкоцитов ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают прочное прилипание этих клеток к эндотелию. Кроме того, ICAM-1 участвует в формировании иммунологического синапса: связываясь с интегрином $\alpha_L\beta_2$, он способствует формированию контакта между антигенпрезентирующей клеткой

и Т-лимфоцитом [27]. VCAM-1 участвует в процессах ангиогенеза и лейкоцитарной адгезии вне сосудистого русла [14].

Растворимые формы данных молекул (sICAM-1 и sVCAM-1), которые образуются вследствие сброса с клеточной мембраны под воздействием протеолитических ферментов, можно обнаружить в сыворотке крови [17]. Считается, что sICAM-1 способствует «отслойке» лейкоцитов от сосудистой стенки (деадгезии), а sVCAM-1 ингибирует прилипание лейкоцитов, конкурентно связываясь с интегрином $\alpha_4\beta_1$ на их мембране, а также снижая плотность рецепторов на эндотелии, то есть за счет шеддинга происходит ограничение воспалительной реакции [17, 22]. Таким образом, миграция лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения зависит, помимо других факторов, и от соотношения связанных с мембраной и растворимых форм молекул адгезии.

Поскольку молекулы адгезии принимают непосредственное участие в иммунном ответе и развитии воспаления, большой интерес представляет исследование их экспрессии при различной инфекционной патологии. Самое большое количество работ здесь связано с сепсисом. Основное внимание уделяется возможности использования полученных данных для дифференциальной диагностики сепсиса и других критических состояний, а также для прогнозирования его осложнений и летальности.

В подавляющем большинстве исследований установлено, что у больных сепсисом содержание sICAM-1 и sVCAM-1 достоверно выше, чем у практически здоровых лиц [12, 15, 23, 37, 38, 41]. При сравнении сепсиса с другими тяжелыми заболеваниями инфекционной или неинфекционной природы тоже, как правило, сообщается о достоверных различиях по этим показателям [15, 23, 35, 37, 38]. Однако S. Hofer et al. [18] значимых различий по уровню sVCAM-1 у больных тяжелым сепсисом и пациентов, перенесших абдоминальную операцию, не выявили. P. Schuetz et al. [37] также пришли к выводу, что уровни растворимых молекул адгезии у лиц, находящихся в критическом состоянии, не позволяют провести дифференциальный диагноз между сепсисом и не-сепсисом. Но оказалось, что при грибковом сепсисе концентрация sVCAM-1 выше, а E-селектина ниже, чем при бактериальном, поэтому авторы предложили использовать для дифференциальной диагностики комбинацию этих показателей.

Сведения о взаимосвязи между уровнями sICAM-1 и sVCAM-1 и степенью тяжести сепсиса или полиорганной недостаточности различны. Наряду с работами, подтверждающими наличие таких корреляций [10, 38, 39], имеются и противоположные данные [12, 35]. Установлено, что исходный уровень sVCAM-1 является хорошим предиктором септической энцефалопатии (при дискриминационном уровне 1900 нг/мл) [42].

Такие же неоднозначные результаты были получены относительно прогнозирования летальности.

В ряде исследований установлено, что оба показателя можно использовать в качестве предиктора летального исхода при сепсисе [38, 39]. В уже упомянутой работе R. de Pablo et al. [15] при многомерном анализе установлена взаимосвязь 28-дневной летальности с уровнями E-селектина и sVCAM-1, но не sICAM-1. Информативность определения sVCAM-1 для прогнозирования летального исхода у больных с тяжелым сепсисом подтверждается еще рядом авторов [10, 26, 38]. В то же время встречаются сообщения об отсутствии взаимосвязи концентраций молекул адгезии и летальности [18, 30, 35]. Правда, в одной из работ сообщалось, что уровень sVCAM-1 у выживших с тяжелым сепсисом на 2-е и 3-и сутки был достоверно ниже, чем у тех, кто впоследствии скончался [18].

Еще одним примером тяжелой инфекционной патологии можно назвать типичный (диарея-ассоциированный) гемолитико-уремический синдром (ТГУС) – острое заболевание из группы тромботических микроангиопатий, которое может возникать на фоне кишечной инфекции и проявляется триадой симптомов: анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. Главная роль в развитии этого синдрома принадлежит шига-токсину, источником которого служат определенные штаммы *Escherichia coli*. Патогенез ТГУС связан с повреждением эндотелия капилляров шига-токсином, вторичной активацией комплемента, развитием частичной или полной окклюзии тромбами микроциркуляторного русла органов-мишеней (прежде всего, почек) и, вследствие этого, возникновением острой почечной недостаточности, потреблением тромбоцитов (с развитием тромбоцитопении) и с механическим повреждением эритроцитов (с развитием гемолитической анемии) [8].

Роль молекул адгезии в патогенезе ТГУС изучена мало, хотя вполне логично предположить, что изменение их содержания в сыворотке крови должно коррелировать со степенью повреждения эндотелия и, следовательно, – с выраженностью клинико-лабораторных проявлений заболевания, таких как тромбоцитопения, гемолиз, анурия. В экспериментальных работах показано, что шига-токсин может усиливать экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на клетках эндотелия [32]. Клинические работы на эту тему немногочисленны. В одной из них определяли уровень sICAM-1 и sVCAM-1 у 17 детей в острой стадии ТГУС и у 10 детей с ТГУС в анамнезе и изучали корреляции данных маркеров с другими лабораторными показателями активности тромботической микроангиопатии, воспаления, гиперкоагуляции и почечного повреждения. Оказалось, что у пациентов в острую фазу синдрома содержание sICAM-1 было достоверно ниже, а sVCAM-1 – достоверно выше, чем в у детей с ТГУС в анамнезе. Выявлена положительная корреляция ($r=0,63$) продукции sICAM-1 со сроками нормализации уровня тромбоцитов. С другими показателями тяжести заболевания достоверных связей не установлено [6].

Эти данные согласуются с результатами исследования C.D. Inward et al. [19], которые определяли уровни sICAM-1 и sVCAM-1 при тГУС в остром периоде заболевания и катamnестически, а также при хронической почечной недостаточности и у практически здоровых детей. Авторами было выявлено достоверное снижение уровня sICAM-1 и повышение уровня sVCAM-1 у детей в острой стадии тГУС по сравнению с остальными обследованными группами. Другими исследователями также было установлено, что только уровень sVCAM-1 у детей в острый период тГУС достоверно выше, чем у здоровых [31].

Одним из ключевых звеньев в патогенезе малярии считается взаимодействие мембранного рецептора эритроцита, инфицированного малярийным плазмодием, с различными рецепторами на поверхности эндотелия. Интересно, что у лиц с группой крови 0 степень сродства этого рецептора с ICAM-1 существенно выше, чем у людей с группами крови А, В и АВ, хотя ранее считалось, что группа крови 0 ассоциируется с низким риском развития тяжелой формы малярии [28]. При оценке растворимых фракций молекул адгезии у больных малярией, вызванной *Plasmodium falciparum* или *Plasmodium vivax*, были получены неоднозначные результаты. Наряду с работами, в которых сообщалось о более высоких показателях sICAM-1 и sVCAM-1 при тяжелом течении заболевания, а также при осложненных формах (поражение головного мозга) [20, 44], есть сведения, что несмотря на достоверные различия с практически здоровыми лицами, уровни и того, и другого маркера не коррелирует со степенью тяжести заболевания, наличием осложнений, а также не позволяют прогнозировать развитие осложнений. Это относится как к исходным концентрациям, так и к показателям, полученным при мониторинге во время лечения в стационаре [40]. Что касается прогнозирования исходов заболевания, то согласно результатам двух достаточно крупных исследований информативным оказалось лишь исследование sICAM-1 (в частности, при прогнозировании летального исхода у детей с тяжелой малярией для дискриминационного уровня 645,3 нг/мл диагностическая чувствительность составила 85 %, а специфичность – 75 %) [16, 43].

В эксперименте показано, что неструктурный белок 4В вируса денге индуцирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 в культуре эндотелиальных клеток капилляров человека и увеличивает их проницаемость [21]. По данным литературы, при лихорадке денге с тяжестью заболевания коррелирует только уровень sVCAM-1 (у больных с «классической» острой лихорадкой он существенно ниже, чем при более тяжелых формах). Однако при этом оговаривалось, что данный показатель не позволяет достоверно дифференцировать геморрагическую и шоковую формы лихорадки. Отмечалось также, что у реконвалесцентов значения этого показателя существенно снижаются по сравнению с исходными [24, 25].

У больных средиземноморской пятнистой лихорадкой (одним из риккетсиозов) содержание sICAM-1 и sVCAM-1 коррелирует со степенью тяжести заболевания, после выздоровления эти показатели не отличаются от таковых у здоровых лиц. Отмечалась также обратная зависимость между содержанием данных биомаркеров и количеством тромбоцитов. [11].

Установлено, что при хронических вирусных гепатитах уровни растворимых молекул адгезии также повышены, причем возросшее содержание sICAM-1 ассоциируется с высокой воспалительной активностью и цитолизом гепатоцитов при хроническом активном гепатите, а sVCAM-1 – с более выраженным фиброзом печени [13]. Одним из самых масштабных было исследование, включавшее 182 пациента с вирусным гепатитом С и коинфекцией ВИЧ, за которыми наблюдали в течение девяти лет. При ROC-анализе показано, что дискриминационный уровень 5,68 Log для sICAM-1 и 6,25 Log для sVCAM-1 достоверно ассоциировались с летальностью, более выраженным фиброзом печени и быстрым развитием цирроза [9].

Наконец, совсем недавно появилось сообщение о том, что при туберкулезе позвоночника экспрессия VCAM-1 на хрящевой ткани межпозвоночного диска существенно увеличивается, что, по мнению авторов, может иметь определенную диагностическую ценность и служить предпосылкой для разработки новой терапевтической стратегии [34].

Заключение

Активация эндотелия – важное звено в развитии иммунного ответа на инфекцию. В частности, от состояния эндотелия зависят процессы миграции лейкоцитов из кровеносного русла к соответствующим тканям. В этом процессе участвуют молекулы адгезии, экспрессирующиеся на активированных эндотелиальных клетках, в частности, ICAM-1 и VCAM-1, которые обеспечивают прочное прилипание лейкоцитов к сосудистой стенке. В результате протеолитического сброса с клеточной мембраны растворимые формы этих молекул появляются в кровотоке, где рассматриваются как суррогатные маркеры активации эндотелия.

Проведено много исследований, посвященных оценке информативности определения ICAM-1 и VCAM-1 при различной инфекционной патологии. В подавляющем большинстве случаев их концентрация в сыворотке больных была значительно выше, чем у здоровых лиц. Наибольшее количество работ сфокусировано на сепсисе. Несмотря на неоднозначные результаты, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований (количество больных, сроки заболевания, методы верификации диагноза и оценки тяжести состояния пациента, время и кратность проведения лабораторных исследований, группы сравнения), можно сделать заключение, что высокий уровень этих биомаркеров, как правило, ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, высоким риском

полиорганной недостаточности и летального исхода. По мнению ряда авторов, при критических состояниях они позволяют различить сепсис и не-сепсис.

В литературе встречаются лишь единичные исследования sICAM-1 и sVCAM-1 при ТГУС. Показано, что уровень sVCAM-1 у детей в острый период ТГУС достоверно выше, чем у здоровых или у детей, перенесших ТГУС ранее. В отношении sICAM-1 такого единодушия нет, но в двух из трех исследований, посвященных этому вопросу, сообщается, что при остром ТГУС его концентрация ниже, чем в вышеуказанных группах сравнения. Поскольку исследований мало, и во всех случаях группа пациентов была небольшой, окончательное заключение о диагностической и прогностической ценности sICAM-1 и sVCAM-1 при данной патологии сделать затруднительно.

Работ, в которых анализируется содержание sICAM-1 и sVCAM-1 при острых инфекционных лихорадках (малярия, лихорадка денге, средиземноморская пятнистая лихорадка), несколько больше, но их результаты тоже противоречивы. Не всегда выявлялась корреляция со степенью тяжести заболевания. В отношении прогнозирования летального исхода при малярии информативным оказалось определение sICAM-1, а при лихорадке денге – sVCAM-1.

При хроническом вирусном гепатите С, особенно при коинфекции ВИЧ, высокий уровень этих биомаркеров ассоциируется с более выраженным фиброзом печени и риском цирроза.

Тем не менее, несмотря на неоднозначные результаты исследований и учитывая минусы общепринятых методов лабораторной диагностики инфекций [5, 7], можно сделать вывод, что молекулы адгезии, в частности ICAM-1 и VCAM-1, перспективны для дальнейшего изучения как в отношении прогнозирования течения и исходов при различной инфекционной патологии, так и для разработки новой терапевтической стратегии. Особенно актуальной такая таргетная терапия может оказаться для пациентов в критическом состоянии, когда инфекция подозревается, но конкретный патоген еще не идентифицирован.

Литература /References

1. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемия. 2013. № 4. С. 62–65.
Belokopytova I.S., Moskalec O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease // Journal of Atherosclerosis and Dislipidemias. 2013. No. 4. P. 62–65.
2. Гилязова Г.И., Мухорамова И.С., Руденко Ю.А., Корой П.В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе // Вестник молодого ученого. 2012. № 2. С. 21–27.
Gilyazova G.I., Muhoramova I.S., Rudenko YU.A., Koroj P.V. Role of adhesion molecules in immune response // Journal of Young Scientist. 2013. No. 2. P. 21–27.
3. Загидуллин Н.Ш., Валева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кардиология. 2010. Т. 50, № 5. С. 54–60.
Zagidullin N.Sh., Valeeva K.F., Gassanov N., Zagidullin Sh.Z. Value of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its correction // Cardiology. 2010. Vol. 50, No. 5. P. 54–60.
4. Молчанова Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии // Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 1. С. 54–59.
Molchanova L.V. Systemic inflammatory response and adhesion molecules // General Intensive Care. 2005. Vol. 1, No. 1. P. 54–59.
5. Москалец О.В., Машков А.Е., Друзюк Е.З. [и др.]. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике // Педиатрия. 2006. Т. 85, № 5. С. 32–34.
Moskalec O.V., Mashkov A.E., Druzjuk E.Z. [et al.]. Comparative characteristics of laboratory methods for diagnosis of infectious diseases in clinical practice // Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy. 2006. Vol. 85, No. 5. P. 32–34.
6. Панкратенко Т.Е., Москалец О.В., Абасеева Т.Ю. Клинико-диагностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12, № 4. С. 7–14.
Pankratenko T.E., Moskalets O.V., Abaseeva T.Yu. Clinical-diagnostic significance of detection of soluble adhesion molecules sICAM and sVCAM in children with typical haemolytic-uraemic syndrome // Clinical Practice in Pediatrics. 2017. Vol. 12, No. 4. P. 7–14.
7. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепяхина Н.Е. [и др.]. Современные методы иммуно- и генодиагностики в клинической практике // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 4. С. 78–83.
Suchkov S.V., Moskalec O.V., Cherepahina N.E. [et al.]. Current methods of immune and gene diagnosis in clinical practice // Therapeutic archive. 2004. Vol. 76, No. 4. P. 78–83.
8. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Каган М.Ю. [и др.]. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей Escherichia coli // Нефрология. 2016. Т. 20, № 2. С. 18–32.
Jemirova H.M., Tolstova E.M., Kagan M.Ju. [et al.]. Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing Escherichia coli // Nephrology. 2016. Vol. 20, No. 2. P. 18–32.
9. Aldámiz-Echevarría T., Berenguer J., Miralles P. [et al.]. Soluble adhesion molecules in patients coinfecting with HIV and HCV: a predictor of outcome // PLoS One. 2016. No. 11. doi: 10.1371/journal.pone.0148537.
10. Amalakuhan B., Habib S.A., Mangat M. [et al.]. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis // Cytokine. 2016. Vol. 88. P. 267–273.
11. Baltadzhiyev IG, Murdjeva M.A Levels of certain endothelial biomarkers during the acute phase and convalescence in patients with different severity of Mediterranean spotted fever // Folia Med. (Plovdiv). 2013. Vol. 55, No. 3–4. P. 17–25.
12. Bavunoglu I., Genc H. Konukoglu D. [et al.]. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis // J. Infect. Dev. Ctries. 2016. Vol. 10, No. 10. P. 1045–1052.
13. Bruno C.M., Sciacca C., Cilio D. [et al.]. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11, No. 29. P. 4566–4569.
14. Byrne G.J., Bundred N.J. Surrogate markers of tumoral angiogenesis // Int. J. Biol. Markers. 2000. Vol. 15, No. 4. P. 334–339.
15. De Pablo R., Monserrat J., Reyes E. [et al.]. Circulating sICAM-1 and sE-selectin as biomarkers of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome // Eur. J. Intern. Med. 2013. Vol. 24, No. 2. P. 132–138.
16. Erdman L.K., Dhabangi A., Musoke C. [et al.]. Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: a retrospective case-control study // PLoS One. 2011. No. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0017440.

17. Garton K.J., Gough P.J., Raines E.W. Emerging roles of ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses // *J. Leukoc. Biol.* 2006. Vol. 79, No. 6. P. 1105–1016.
18. Hofer S., Brenner T., Bopp C. [et al.]. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe septic patients with hepatic dysfunction // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13, No. 3. P. R93.
19. Invard C.D., Pall A.A., Adu D. [et al.]. Soluble circulating cell adhesion molecules in haemolytic uraemic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 1995. Vol. 9, No. 5. P. 574–578.
20. Jakobsen P.H., Morris-Jones S., Rønn A. [et al.]. Increased plasma concentrations of sICAM-1, sVCAM-1 and sELAM-1 in patients with *Plasmodium falciparum* or *P. vivax* malaria and association with disease severity // *Immunology.* 1994. Vol. 83, No. 4. P. 665–669.
21. Kelley J.F., Kaufusi P.H., Nerurkar V.R. Dengue hemorrhagic fever-associated immunomodulators induced via maturation of dengue virus nonstructural 4B protein in monocytes modulate endothelial cell adhesion molecules and human microvascular endothelial cells permeability // *Virology.* 2012. Vol. 422, No. 2. P. 326–337.
22. Khongphatthanayothin A., Phumaphuti P., Thongchaiprasit K., Poovorawan Y. Serum levels of sICAM-1 and sE-selectin in patients with dengue virus infection // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 59, No. 3. P. 186–188.
23. Kjaergaard A.G., Dige A., Krog J. [et al.]. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013. Vol. 113, No. 4. P. 273–279.
24. Kjaergaard A.G., Dige A., Nielsen J.S. [et al.]. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPCAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients. // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* 2016. Vol. 124, No. 10. P. 846–855.
25. Koraka P., Murgue B., Deparis X. [et al.]. Elevation of soluble VCAM-1 plasma levels in children with acute dengue virus infection of varying severity // *Med. Virol.* 2004. Vol. 72, No. 3. P. 445–450.
26. Kung C.T., Su C.M., Chang H.W. [et al.]. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe sepsis patients // *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014. doi: 10.1155/2014/598762.
27. Lawson C., Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells // *Pharmacol. Rep.* 2009. Vol. 61. P. 22–32.
28. Mahmara A., Attaher O., Swihart B. [et al.]. Host factors that modify *Plasmodium falciparum* adhesion to endothelial receptors // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 13872. doi: 10.1038/s41598-017-14351-7.
29. Malavique G.N., Ogg G.S. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection // *Immunology.* 2017. Vol. 151, No. 3. P. 261–269.
30. Mikacenic C., Hahn W.O., Price B.L. [et al.]. Biomarkers of endothelial activation are associated with poor outcome of critical illness // *PLoS One.* 2015. No. 10. doi: 10/1371/journal.pone.0141251.
31. Nevard C.H., Blann A.D., Jurd K.M. [et al.]. Markers of endothelial cell activation and injuri in childhood haemolytic uraemic syndrome // *Pediatric Nephrology.* 1999. Vol. 13, No. 6. P. 487–492.
32. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome // *Virulence.* 2013. Vol. 4, No. 6. P. 556–563.
33. Pool R., Gomez H., Kellum J.A. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis // *Crit. Care Clin.* 2017. Vol. 34, No. 1. P. 63–80.
34. Qiu Z.X., Sha Z.S., Che X.M., Wang M.Y. Correlation analysis of ADAMTS-4, VCAM-1, and TAK1 expression in cartilage tissue from spine tuberculosis // *Genet. Mol. Res.* 2017. No. 16 (3). doi: 10.4238/gmr16038961.
35. Scherpereel A., Depontieu F., Grigoriu B. [et al.]. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34, No. 2. P. 532–537.
36. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L., Downey G.P. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system // *Compr. Physiol.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. 945–973.
37. Schueltz P, Jones A.E., Aird W.C., Schapiro N.I. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension // *Shock.* 2011. Vol. 36, No. 2. P. 104–108.
38. Shapiro N., Schueltz P., Yano K. [et al.]. The association of endothelial cell signaling, severity of illness and organ dysfunction in sepsis // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14, No. 5. P. R182.
39. Skibsted S., Jones A.E., Puskarich M.A. [et al.]. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis // *Shock.* 2013. Vol. 39, No. 5. P. 427–432.
40. Stauga S., Hahn A., Brattig N.W. [et al.]. Clinical relevance of different biomarkers in imported *Plasmodium falciparum* malaria in adults: a case control study // *Malar. J.* 2013. Vol. 12. P. 246. doi: 10.1186/1475-2875-12-246.
41. Stief T.W., Ijagha O., Weiste B. [et al.]. Analysis of hemostasis alterations in sepsis // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2007. Vol. 18, No. 2. P. 179–186.
42. Su C.M., Cheng H.H., Tsay T.C. [et al.]. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe septic patients // *Biomed. Res. Int.* 2014; doi: 10.1155/2014/598762.
43. Tchinda V.H.M., Tadem A.D., Tako E.A. [et al.]. Severe malaria in Cameroonian children: correlation between plasma levels of three soluble inducible adhesion molecules and TNF-alpha // *Acta Trop.* 2007. Vol. 102, No. 1. P. 20–28.
44. Turner G.D., Ly V.C., Nguyen T.H. [et al.]. Systemic endothelial activation occurs in both mild and severe malaria. Correlating dermal microvascular endothelial cell phenotype and soluble cell adhesion molecules with disease severity // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 152, No. 6. P. 1477–1487.
45. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rheumatoid arthritis // *Mediators Inflamm.* 2016. doi: 10.1155/2016/6813016.

Поступила в редакцию 15.02.2018.

MOLECULES OF CELLULAR ADHESION ICAM-1 AND VCAM-1 IN INFECTIOUS PATHOLOGY

O.V. Moskalets

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (62/2 Schepkina St. Moscow 129110 Russian Federation)

Summary. Endothelial activation is an important part of immune response to an infection. Processes of leukocytes migration in the tissue of blood vessels depend on endothelium condition. With the activation of the endothelium followed by its dysfunction, there is an increase in expression on the membrane of endothelial cells of molecules of cell adhesion, in particular, the molecule of intercellular adhesion molecule 1-type (ICAM-1) and the molecule of adhesion of vascular endothelium of the 1-type (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1), which provide a strong adhesion of leukocytes to the endothelium. Soluble forms of these molecules can be considered as surrogate biomarkers of endothelial activation. The review provides the data of the world literature of changes in the expression of these biomarkers in sepsis, hemolytic-uremic syndrome, malaria, dengue hemorrhagic fever, boutonuse fever, viral hepatitis, tuberculosis. Despite the ambiguous results it can be concluded that ICAM-1 и VCAM-1 are promising for further study both to foresee the course and outcomes in different infectious pathology, and to develop new therapeutic strategy.

Keywords: *molecule of cell adhesion, viral infections, hemolytic-uremic syndrome, rickettsia*