

Імунне запалення, клітинний і гуморальний імунітет у хворих з раннім розвитком ішемічної хвороби серця

О.М. Ломаковський

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – виявити можливий зв'язок раннього розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) з рівнем клітинних та гуморальних показників адаптивного і вродженого імунітету, імунним запаленням для уточнення впливу імунної системи на ранній розвиток атеросклерозу.

Матеріали і методи. Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розділені на дві групи: до першої групи ($n=112$) увійшли пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років ($(65,7\pm 4,3)$ року), до другої групи ($n=108$) – пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років ($(43,7\pm 4,8)$ року). Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного і гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

Результати та обговорення. Порівняльна характеристика пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показала: клінічні ознаки динамічного коронарного стенозу виявлено відповідно у 33 проти 14 % хворих ($p=0,046$) ($R=-0,21$; $p=0,046$), наявність спадковості щодо ІХС – у 45 проти 15 % хворих ($p=0,030$) ($R=-0,31$; $p=0,029$), рівень специфічних антитіл до ураженої аорти становив відповідно 10 (10–20) проти 5 (0–10) ум. од. ($p=0,033$) ($R=-0,31$; $p=0,01$), кількість активованих В-клітин за показником CD40 – 9,5 (7,0–11,9) проти 7,1 (5,6–9,9) % ($p=0,019$) ($R=-0,32$; $p=0,018$), вільнорадикальне окиснення білків – 5,2 (4,0–6,6) проти 4,2 (1,7–5,7) ум. од. ($p=0,006$) ($R=-0,19$; $p=0,005$), рівень стабільного метаболіту оксиду азоту крові NO_2 – 0,95 (0,58–1,06) проти 1,04 (0,70–1,54) мг/мл ($p=0,036$) ($R=0,17$; $p=0,036$), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у мононуклеарних клітинах – 18,7 (15,5–21,3) проти 14,5 (11,4–15,7) пг/мл ($p=0,019$) ($R=-0,43$; $p=0,016$). Згідно з факторним аналізом визначено основні незалежні змінні: ІЛ-6 (1-й фактор), функціонально-метаболічна активність моноцитів (2-й фактор), антитіла до компонентів артерій (3-й фактор) та С-реактивний білок – С-РБ (4-й фактор). Аналіз багатфакторної лінійної регресії показав сумарний зв'язок досліджуваних факторів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,30$; $F=2,5$; $p=0,048$) з переважним впливом рівня запального С-РБ ($B=0,19$; $p=0,046$) і активності моноцитів ($B=0,20$; $p=0,045$). Покроковий аналіз лінійної регресії виявив сумарний зв'язок раннього розвитку ІХС ($R=0,41$; $F=3,7$; $p=0,017$) з С-РБ ($B=0,21$; $p=0,10$), активністю моноцитів ($B=0,22$; $p=0,08$) та антитілами до компонентів артерій ($B=0,21$; $p=0,11$).

Висновки. Ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років пов'язаний з активністю імунної системи, а саме з високим рівнем активованих В-лімфоцитів та антитіл до тканин судинної стінки, активним синтезом прозапального ІЛ-2, низьким рівнем протизапального ІЛ-10. Одночасне підвищення рівнів С-РБ, антитіл до компонентів артерій та функціонально-метаболічної активності моноцитів прямо пов'язане з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Ранній розвиток ІХС супроводжується наявністю спадковості щодо ІХС, високою активністю вільнорадикального окиснення білків та виразним порушенням функції ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, вроджений імунітет, адаптивний імунітет.

Атерогенез і ріст атеросклеротичних бляшок (АБ), як вважається, пов'язані із запальним процесом за участю вродженої і адаптивної ланок імунної системи [24, 37]. Цитокіни експресуються всіма типами клітин, що беруть участь у патогенезі атеросклерозу, впливають на безліч мішеней і значною мірою відповідальні за перехресний вплив між ендотеліальними, гладеньком'язовими клітинами і лейкоцитами [34]. Прозапальні цитокіни стимулюють вироблення проокиснювачів у АБ та сприяють розвитку оксидативного стресу, який супроводжує запалення [28]. Біологічні ефекти прозапальних цитокінів сприяють їх проатерогенній дії. На ранніх стадіях розвитку атеросклерозу цитокіни можуть змінювати ендотеліальну функцію. Фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерферон γ (ІНФ- γ) змінюють розподіл судинного ендотеліального кадгеріново-катенінового комплексу і запобігають утворенню F-актину [21]. ФНП- α збільшує вміст цитозольного Ca^{2+} і активує RhoA. Це призводить до реструктуризації міжклітинних з'єднань і втрати бар'єрної функції, полегшуючи проникнення лейкоцитів [23]. Проатерогенні ІНФ- γ та інтерлейкін (ІЛ) 1β інгібують експресію АТФ-зв'язувального касетного транспортера мембрани А1, тоді як антиатерогенні цитокіни ІЛ-10 і трансформувальний фактор росту $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) сприяють його експресії [38].

Підвищення рівня високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові асоціюється із безсимптомним стенозом сонної артерії, особливо в дорослих чоловіків [18]. Разом з цим наявні дані експериментальних, епідеміологічних і клінічних досліджень не забезпечують переконливих доказів рутинного використання рівня високочутливого С-РБ у прогнозуванні ризику розвитку атеросклерозу і як критерію ініціації терапії статинами [39]. При спостереженні 18 450 практично здорових осіб протягом 15 років розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій та інсульту характеризувався залежністю від рівня С-РБ з коефіцієнтом 2,0 [36]. Підвищений рівень циркуляції біомаркерів системного запалення, включаючи високочутливий С-РБ, корелює з вищим серцево-судинним ризиком [20]. Про асоціації між підвищеним рівнем С-РБ та ризиком стенокардії повідомлялося протягом багатьох років, але результати залишаються суперечливими. Останній метааналіз показав, що підвищений рівень С-РБ асоціюється зі стенокардією, особливо нестабільною стенокардією, і, ймовірно, є фактором ризику основних несприятливих серцевих подій [30]. Вміст С-РБ асоціювався з наявністю АБ та площею АБ на поперечних зрізах судин, але

не був незалежним провісником утворення нових АБ або прогресування АБ [15].

Системне запалення сприяє розвитку судинного і метаболічного компонентів атеросклерозу [2]. Збільшення з часом концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові у пацієнтів зі стенозом внутрішньої сонної артерії дозволяє передбачити прогресування ступеня стенозу та несприятливу зміну морфології АБ [29]. Є вагомими експериментальні докази причинної ролі вродженої й адаптивної імунної відповіді в атеросклерозі, патогенної активності прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ- 1β , ІЛ-6 та ІЛ-18, та атеропротекторного ефекту протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10 та TGF- β [9].

Тим не менше, немає повної єдності в уявленнях про роль запалення в атерогенезі. Відповідно до результатів низки праць, запалення при атеросклерозі має вторинний, а не причинний характер, і поліморфізм гена С-РБ, поєднаний зі зростанням його рівня в крові, не був предиктором розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [11]. В інших дослідженнях не виявлено статистично значущого зв'язку між доклінічним атеросклерозом і вмістом в крові маркерів запалення [19]. Існує думка, що наявні тести на виявлення коронарного запалення (наприклад, біомаркери плазми), є неспецифічними для серцево-судинної системи [10].

Мета роботи – виявити можливий зв'язок раннього розвитку ішемічної хвороби серця з рівнем клітинних та гуморальних показників адаптивного і вродженого імунітету, імунним запаленням для уточнення впливу імунної системи на ранній розвиток атеросклерозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією, які увійшли в дослідження, були розділені на дві групи: першу групу ($n=112$) становили пацієнти з розвитком клінічних ознак у віці понад 60 років ($(65,7\pm 4,3)$ року), другу групу ($n=108$) – пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років ($(43,7\pm 4,8)$ року). За результатами порівняння факторів ризику в другій та першій групах гіпертонічну хворобу виявлено відповідно у 59 проти 75 % ($p=0,051$), цукровий діабет – у 9 проти 9 % ($p=0,96$), надлишкову масу тіла – у 47 проти 37 % ($p=0,21$), гіперхолестеринемію – у 45 проти 48 % ($p=0,72$), гіпертригліцеридемію – у 48 проти 30 % ($p=0,029$) ($R=-0,18$; $p=0,011$), гіподинамію – у 27 проти 31 % ($p=0,81$). Пацієнти другої та першої груп не відрізнялися між собою за наявністю супутньої незапальної патології – відповідно у 28 проти 18 % ($p=0,37$) (пацієнтів із запальною пато-

логією вилучали), прийомом β -адреноблокаторів у зіставних дозах – 73 проти 60 % ($p=0,13$), антагоністів кальцію – 10 проти 15 % ($p=0,63$), прийомом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – 36 проти 41 % ($p=0,51$), статинів – 38 проти 24 % ($p=0,13$), антитромбоцитарних препаратів – 63 проти 56 % ($p=0,47$). Таким чином, пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років мали більшу частоту виявлення гіпертригліцеридемії і не відрізнялися за наявністю супутньої патології та особливостями лікування.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натщесерце.

Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (С-РБ), моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1), розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM), цитокинів – ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН- γ у сироватці крові й супернатантах моноклеарних клітин (моноцити та лімфоцити) використовували твердофазний імуоферментний метод.

Поглиняльну активність нейтрофілів і моноцитів оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [7]. Для оцінювання функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували НСТ-тест (НСТ спонтанний) [7]. Для кількісного визначення антитіл до уражених атеросклерозом тканин артеріальної стінки та міокарда використовували реакцію поглинання комплекменту за методикою Н.І. Кондрашової [3]. Для кількісного визначення вмісту розчинного ліганду CD40 (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові використовували відповідно тест-системи для імуоферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Рівень у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) G, M, A визначали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчини (1963). У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну E (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Кількісний вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестеринвмісних імунних комплексів (ХІК) встановлювали за методом М. Digeon та співавторів [14]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютинін (ФГА) та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів артеріальної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [6]. Імуофенотипування клітин крові передбачало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлуориметрії в

прямому імуофлуоресцентному тесті [1, 4, 5]. Досліджували експресію антигенів:

- CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів);
- CD4+ (Т-лімфоцити хелпери);
- CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини);
- CD16+ (природні кілери, НК-клітини);
- CD19+ (В-лімфоцити);
- CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту);
- CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів);
- CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Рівень ендотеліну-1 визначали в сироватці крові методом імуоферментного аналізу за допомогою тест-системи Diagnostic Automation (Канада).

Вміст холестерину у складі імунних комплексів визначали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [8]. Вміст холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові оцінювали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА). Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази (СОД) – оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флуорометричного методів.

Активність системи оксиду азоту (NO) визначали спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Express plus за концентрацією в сироватці крові його стабільного метаболіту цитруліну (NOS-залежний синтез) за методикою [32] та нітратів/нітритів з використанням набору Total NO (R&D System) [27].

Рівень фактора Віллебранда визначали методом ферментпов'язаного флуоресцентного дослідження (метод ELFA) на аналізаторі VIDAS (Франція).

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при рівні значущості $p<0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Утні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. Оцінюючи якісні ознаки в групах

порівняння, зіставляли відносні частоти (відсотки, пропорції, частки). Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення p. Для оцінювання впливу найкращої комбінації кількох незалежних факторів і ступеня зв'язку кожної незалежної змінної використовували багатофакторний регресійний аналіз – логістичну регресію та множинну покрокову лінійну регресію (при слабкому відхиленні показників від нормального розподілу).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльна характеристика пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показала, що давність клінічних ознак ІХС на момент обстеження становила відповідно 2 (1–5) проти 1 (1–2) років ($p=0,065$), наявність III–IV функціонального класу реєстрували відповідно у 58 проти 59 % хворих ($p=0,82$), толерантність до фізичного навантаження становила відповідно 75 (50–125) проти 75 (50–100) Вт ($p=0,45$), подвійний добуток на порозі навантаження – 173 (144–233) проти 194 (163–227) ум. од. ($p=0,41$), клінічні ознаки динамічного коронарного стенозу реєстрували відповідно у 33 проти 14 % хворих ($p=0,046$) ($R=-0,21$; $p=0,046$), післяінфарктний кардіосклероз – у 47 проти 43 % хворих ($p=0,67$), хронічну серцеву недостатність ІІА стадії та вище – у 6 проти 5 % ($p=0,97$), наявність спадковості щодо ІХС – у 45 проти 15 % хворих ($p=0,030$) ($R=-0,31$; $p=0,029$), фракція викиду лівого шлуночка становила відповідно 56 (50–62) проти 58 (54–63) % ($p=0,20$), сумарне ураження коронарних артерій серця (за Ю.С. Петросян, Д.Г. Йоселиани) – 80 (34–130) проти 89 (56–124) балів ($p=0,76$), сумарне ураження коронарних артерій серця на рік життя – 1,8 (0,8–2,7) проти 1,3 (0,9–2,0) ум. од. ($p=0,10$), кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini – 30 (16–86) проти 30 (12–70) балів ($p=0,64$), кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini на рік життя – 0,83 (0,35–1,98) проти 0,48 (0,21–1,09) ум. од. ($p=0,10$), наявність багатосудинного коронарного ураження реєстрували відповідно у 73 проти 74 % хворих ($p=0,94$). Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років супроводжується наявністю спадковості щодо ІХС та частішими виявами динамічного коронарного стенозу.

Порівняння показників Т-клітинного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці

Таблиця 1

Клітинна ланка специфічного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Tx/Tc	0	-7
РБТЛ неспецифічний антиген	-2	-2
РБТЛ специфічний антиген	+285 [#]	+246 [#]
ІФН- γ у моноцитах	+124 [#]	+210 [#]
ІЛ-2 у сироватці крові	+975 [#]	+2975 [#]
CD95 лімфоцитів	+36	+14 [*]
sCD40L	+264 [#]	+227 [#]
CD154	+384 [#]	+303 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$). Tx/Tc – Т-хелпери/Т-супресори.

менше 45 років та в пацієнтів з їх розвитком у віці понад 60 років представлено в *табл. 1*.

Так, у другій та першій групах рівень загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) становив відповідно 69 (63–74) проти 68 (62–72) % ($p=0,67$), Т-хелперів (CD4) – 39 (33–45) проти 40 (34–45) % ($p=0,52$), Т-супресорів (CD8) – 26 (22–32) проти 27 (23–31) % ($p=0,70$), нормальних кілерів (CD16) – 12,0 (8,6–15,2) проти 11,7 (9,6–14,7) % ($p=0,91$). Імунорегуляторний індекс Tx/Tc дорівнював відповідно 1,4 (1,1–2,0) проти 1,5 (1,2–1,9) ум. од. ($p=0,81$), активність РБТЛ з неспецифічним антигеном ФГА – 44 (39–51) проти 44 (37–49) % ($p=0,79$), а в реакції зі специфічним антигеном судинної стінки – 4,5 (3,0–8,0) проти 5,0 (3,0–7,0) % ($p=0,80$). Рівень факторів стимуляції Т-клітинного імунітету в другій та першій групах був відповідно таким: ІФН- γ у мононуклеарних клітинах – 9,0 (1,8–22,0) проти 6,5 (3,0–12,5) пг/мл ($p=0,48$), у сироватці крові – 12,2 (10,5–12,3) проти 10,0 (8,8–11,5) пг/мл (0,14); ІЛ-2 у сироватці крові – 12,3 (3,0–21,4) проти 4,3 (1,4–12,4) пг/мл ($p=0,18$). Рівень розчинних костимулювальних молекул sCD40L становив відповідно 3,6 (1,8–4,5) проти 4,0 (2,0–6,1) нг/мл ($p=0,28$), рівень CD154 на Т-лімфоцитах – 25 (20–38) проти 30 (16–50) % ($p=0,26$), кількість лімфоцитів зі схильністю до апоптозу – 10,0 (6,8–14,6) проти 12,0 (8,0–20,0) % ($p=0,021$) ($R=0,27$; $p=0,012$) при нормі 8,8 (7,1–16,7).

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів клітинного імунітету з раннім розвитком клініч-

них ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) основні незалежні змінні: ІФН- γ (1-й фактор), CD4 (2-й фактор), CD8 (3-й фактор) та РБТЛ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не показав сумарного комплексного зв'язку цих показників з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,16$; $F=0,36$; $p=0,84$). Не виявлено сумарного зв'язку інших факторів клітинного імунітету з раннім розвитком ІХС ($R=0,43$; $F=2,3$; $p=0,08$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС не супроводжується більшою активністю Т-клітинної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС. Досліджувані фактори клітинного імунітету сумарно не пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС.

Дослідження гуморальної ланки імунної відповіді в групі хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показало, що рівень у крові ХІК становив відповідно 20 (15–23) проти 23 (17–29) мг/мл ($p=0,21$), високий рівень загальних ЦІК реєстрували відповідно у 23 проти 31 % пацієнтів ($p=0,60$), загальний рівень IgG становив відповідно 10,2 (9,0–12,6) проти 11,4 (9,1–12,6) г/л ($p=0,58$), IgA – 2,2 (1,7–2,8) проти 3,8 (2,8–5,6) г/л ($p=0,023$), IgE – 62 (35–131) проти 89 (34–164) МЕ/мл ($p=0,39$), рівень специфічних антитіл до ураженого міокарда – 10 (10–20) проти 10 (10–20) ум. од. ($p=0,57$), до ураженої аорти – 10 (10–20) проти 5 (0–10) ум. од. ($p=0,033$) ($R=-0,31$; $p=0,01$), антитіл до окиснених ЛПНЩ – 285 (156–498) проти 238 (135–670) мОд/мл ($p=0,87$). У другій та першій групах кількість у крові В-клітин становила відповідно 10,0 (6,9–12,3) проти 9,6 (7,3–12,6) % ($p=0,78$), кількість активованих В-клітин за показником CD40 була 9,5 (7,0–11,9) проти 7,1 (5,6–9,9) % ($p=0,019$) ($R=-0,32$; $p=0,018$), кількість активованих В-клітин з рецепторами до ІЛ-2 за показником CD25 була 13,3 (10,4–15,2) проти 11,6 (6,1–13,0) % ($p=0,10$) ($R=-0,30$; $p=0,10$), рівень адгезивних молекул до В-клітин (CD11a) – 44 (34–62) проти 47 (30–63) % ($p=0,95$). Відсоток відхилення показників гуморальної ланки специфічної імунної відповіді від норми в пацієнтів двох груп показано в *табл. 2*.

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів гуморального імунітету з раннім розвитком клінічних ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні змінні: антитіл до компонентів артерій (1-й фактор), CD19 (2-й фактор), sCD40L (3-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не показав сумарного зв'язку цих показників з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,31$; $F=1,9$; $p=0,15$), незважаючи на статистично значущий зворотний зв'язок

Таблиця 2

Гуморальна ланка специфічного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
ХІК	+64 [#]	+43 [#]
IgG	+2	+14
CD25	+16	+33 [#]
CD40	-3	+30 ^{**}
Антитіла до склерозованої аорти	+357 [#]	+614 ^{**}
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+66	+99 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$).

рівня антитіл до компонентів артерій та віком початку розвитку клінічних ознак ІХС ($B=-0,24$; $p=0,04$). Не виявлено сумарного зв'язку інших досліджуваних факторів гуморального імунітету з раннім розвитком ІХС ($R=0,42$; $F=1,2$; $p=0,32$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно із пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років асоціюється з більшим рівнем антитіл до тканин судинної стінки та активованих В-лімфоцитів. Досліджувані фактори гуморального імунітету сумарно не пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Відомо, що у випадках хронічного запалення, такого як атеросклероз, третинні лімфоїдні органи розвиваються в прилеглих до патологічного процесу тканинах, в артеріальній адвентиції, і можуть стати великими локусами активації адаптивного імунітету [26]. Цілком імовірно, що третинні лімфоїдні органи накопичують В-клітини з відповідною антигенною специфічністю [17]. За деякими даними, поява АБ може перебувати під впливом гуморальної ланки імунної системи – В-лімфоцитів. В-клітини діляться на два основних сімейства: В1 і В2. В1-клітини відповідають за профілактику атеросклерозу головним чином через продукування природних антитіл класу IgM, які пов'язують окиснені ЛПНЩ і апоптоз клітин. В2-клітини мають проатерогенні властивості [35].

Вивчення показників системи фагоцитів не виявило різниці між пацієнтами з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років (*табл. 3*).

Таблиця 3

Функціональна активність фагоцитів у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 [#]	+66 [#]
ФР нейтрофілів	-59 [#]	-55 [#]
Спонтанний НСТ моноцитів	+25 [#]	-4 [*]
Індукований НСТ моноцитів	-10	-26 ^{**}
ФР моноцитів	-46 [#]	-35 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). ФР – функціональний резерв.

У хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років кисень-залежний метаболізм нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом становив відповідно 53 (42–63) проти 52 (43–64) % ($p = 0,57$), функціональний резерв нейтрофілів – 13 (5–24) проти 12 (0–26) % ($p = 0,38$), кисень-залежний метаболізм моноцитів за спонтанним НСТ-тестом – 12 (8–15) проти 15 (12–20) % ($p = 0,006$) ($R = 0,22$; $p = 0,028$) при нормі 12 %, кисень-залежний метаболізм моноцитів за індукованим НСТ-тестом – 14 (11–20) проти 17 (12–23) % ($p = 0,07$) ($R = 0,15$; $p = 0,14$), функціональний резерв моноцитів – 31 (11–57) проти 26 (8–46) % ($p = 0,12$) ($R = -0,15$; $p = 0,13$), фагоцитарне число моноцитів – 5,0 (5,0–5,0) проти 5,0 (5,0–5,3) % ($p = 0,002$) ($R = 0,35$; $p = 0,002$) при нормі 5,3 %, рівень хемоатрактантного білка для моноцитів (MCP-1) – 438 (195–545) проти 282 (146–513) пг/мл ($p = 0,13$), відсоток фагоцитозу для моноцитів – 36 (29–40) проти 33 (29–38) % ($p = 0,44$), відсоток фагоцитозу для нейтрофілів – 50 (43–58) проти 48 (44–59) % ($p = 0,76$), кількість нейтрофілів зі схильністю до апоптозу – 47 (42–53) проти 38 (30–51) % ($p = 0,12$).

Для оцінювання комплексного зв'язку функціонального стану моноцитів та нейтрофілів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні змінні: НСТ нейтрофілів (1-й фактор), фагоцитарне число моноцитів (2-й фактор), НСТ моноцитів (3-й фактор). Аналіз багатфакторної лінійної регресії показав тенденцію сумарного зв'язку цих показників з раннім роз-

Таблиця 4

Цитокиновий профіль у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
С-РБ	+318 [#]	+391 [#]
ФНП- α в МК	+287 [#]	+268 [#]
Спонтанний рівень ІЛ-10 у МК	+276 [#]	-29 [*]
Індукований рівень ІЛ-10 у МК	+4093 [#]	+121 ^{**}
MCP-1	+281 [#]	+492 [#]
ІЛ-4	-10	-63 [#]
ІЛ-2 в МК	+559 [#]	+750 ^{**}

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). МК – мононуклеарні клітини (моноцити і лімфоцити).

витком клінічних ознак ІХС ($R = 0,19$; $F = 2,1$; $p = 0,10$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з відсутністю активації моноцитів. Функціональний стан моноцитів та нейтрофілів не був комплексно пов'язаний з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Моноцити, як представники вродженої імунної системи, відіграють важливу роль в ініціації, поширенні та прогресуванні атеросклерозу, в переході від стабільної до нестабільної АБ [16]. Підмножини моноцитів визначають як

$CD14++CD16-CCR2+$ (M1),
 $CD14++CD16+CCR2+$ (M2) і
 $CD14+CD16++CCR2-$ (M3).

Останні дві субпопуляції підсумовані в CD16+ моноцити, які традиційно представляють прозапальні моноцити, до яких належать 10–20 % усіх циркулюючих моноцитів. Ці дані підтверджують наявність унікальних ролей для трьох підмножин людських моноцитів в атерогенезі й патогенезі ІХС [31].

Визначення показників цитокинового спектра та С-РБ свідчить про деяку відмінність їх рівнів у крові у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років (табл. 4).

Так, між хворими з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років рівень С-РБ дорівнював відповідно 5,4 (2,1–7,3) проти 4,6 (2,7–8,9) мг/л ($p = 0,62$), ФНП- α у мононуклеарних клітинах (моноцити і лімфоцити) – 195 (62–422)

проти 205 (89–750) пг/мл ($p=0,24$), ІЛ-6 у мононуклеарних клітинах – 2120 (1370–3462) проти 2573 (1434–4340) пг/мл ($p=0,24$), ІЛ-2 у мононуклеарних клітинах – 18,7 (15,5–21,3) проти 14,5 (11,4–15,7) пг/мл ($p=0,019$) ($R=-0,43$; $p=0,016$), ІЛ-6 у сироватці крові – 7,3 (4,9–20,0) проти 7,0 (4,9–18,3) пг/мл ($p=1,00$), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – 1521 (1081–2767) проти 1955 (1227–3017) пг/мл ($p=0,22$), ІЛ-8 у сироватці крові – 12 (10–13) проти 13 (10–25) пг/мл ($p=0,28$), рівень протизапального ІЛ-4 у сироватці крові – 7 (5–10) проти 17 (5–41) пг/мл ($p=0,15$), протизапального ІЛ-10 – 9,8 (0,5–12,2) проти 0,9 (0,6–9,0) пг/мл ($p=0,16$), спонтанний рівень протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – 82 (13–210) проти 436 (60–1146) пг/мл ($p=0,002$) ($R=0,40$; $p=0,002$), індукований рівень протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – 62 (10–370) проти 1174 (898–1925) пг/мл ($p=0,011$) ($R=0,68$; $p=0,005$).

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів прозапальних цитокінів, клітинного та гуморального імунітету, системи фагоцитів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС (згідно з факторним аналізом) визначено основні незалежні змінні: ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ моноцитів (2-й фактор), антитіла до компонентів артерій (3-й фактор) та С-РБ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії показав сумарний зв'язок досліджуваних факторів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,30$; $F=2,5$; $p=0,048$) з домінуючим впливом запального С-РБ ($B=0,19$; $p=0,046$) і фактора фагоцитів НСТ моноцитів ($B=0,20$; $p=0,045$). Покроковий аналіз лінійної регресії виявив сумарний зв'язок раннього розвитку ІХС ($R=0,41$; $F=3,7$; $p=0,017$) з фактором запальних цитокінів – С-РБ ($B=0,21$; $p=0,10$), фактором фагоцитозу – НСТ моноцитів ($B=0,22$; $p=0,08$) та фактором гуморального імунітету – антитіл до компонентів артерій ($B=0,21$; $p=0,11$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з високим рівнем прозапального ІЛ-2 і низьким рівнем протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІЛ-4. Фактори запальних цитокінів (С-РБ), гуморального імунітету (антитіл до уражених атеросклерозом тканин артерій) та системи фагоцитів (НСТ моноцитів) сумарно пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС.

Виявлено деякі відмінності між групами щодо рівня перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів і білків (табл. 5): у групі хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років ступінь перекисної модифікації ліпопро-

Таблиця 5

Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
СПМЛП	+181 [#]	+143 [#]
ВРОБ	-2	+21 ^{*#}
ПОБ апоВ	+33	+32
МДА	+22	+22
ДК	+67 [#]	+93 ^{*#}
Каталаза	-42 [#]	-40 [#]
СОД	+31	+12

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$). СПМЛП – ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів; ВРОБ – вільнорадикальне окиснення білків; ПОБ – перекисне окиснення білків.

теїнів дорівнював відповідно 5,1 (3,3–8,5) проти 5,9 (3,2–7,6) ум. од. ($p=0,54$), вільнорадикальне окиснення білків – відповідно 5,2 (4,0–6,6) проти 4,2 (1,7–5,7) ум. од. ($p=0,006$) ($R=-0,19$; $p=0,005$), перекисне окиснення апоВ білків – відповідно 0,79 (0,59–1,12) проти 0,80 (0,55–1,10) ум. од. ($p=0,57$).

Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком понад 60 років були такими: МДА – відповідно 9,4 (7,0–11,7) проти 9,4 (7,0–13,3) мкмоль/мл ($p=0,72$), ДК – 2,9 (2,2–4,5) проти 2,5 (1,5–4,0) ум. од. ($p=0,050$) ($R=-0,07$; $p=0,40$), каталаза – 7,4 (5,8–9,8) проти 7,1 (6,2–9,7) мкат/мл ($p=0,63$), СОД – 2143 (1615–3333) проти 2500 (1335–3500) ум. од./л ($p=0,99$), кількість автоантитіл до окиснених ЛПНЩ – 285 (156–498) проти 238 (135–670) мОд/мл ($p=0,87$), кількість автоантитіл до окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК – 40 (19–123) проти 67 (20–88) мОд/мл ($p=0,90$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років супроводжується більшою активністю вільнорадикального окиснення білків. До факторів, що спричинюють вроджену й адаптивну імунну реакцію, пов'язану з атерогенезом і ускладненням ураження, відносять зокрема білкові та ліпідні компоненти нативного і модифікованого ЛПНЩ [25]. Тільки деякі з досліджень виявили зв'язок перекисного окиснення ліпідів і окиснення білка з ризиком розвитку серцево-судинних подій.

Таблиця 6

Функція ендотелію у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Ендотелін-1	+458#	+323#
NO ₂	-71#	-74**
Цитрулін	+17	+36
Фактор Віллебранда	+40	+29
ЕЗВД	-52#	-23#
sICAM	+6	+1
sVCAM	+58	+21

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація.

Значення біомаркерів оксидативного стресу для прогнозування виникнення серцево-судинних захворювань до цих пір не встановлено [33].

Проведено аналіз зв'язку функціонального стану ендотелію з часом появи клінічних ознак ІХС. Функціональний стан ендотелію у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з таким у пацієнтів з їх розвитком у віці понад 60 років представлено в *табл. 6*.

За результатами порівняльного аналізу показників функціонального стану ендотелію в пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно із пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років виявлено такі значення показників: стабільний метаболіт оксиду азоту крові NO₂ – відповідно 0,95 (0,58–1,06) проти 1,04 (0,70–1,54) мг/мл ($p=0,036$) ($R=0,17$; $p=0,036$), відсоток пацієнтів з високим рівнем ендотеліну – 66 (4–142) проти 66 (20–150) % ($p=0,81$), цитрулін – 78 (57–92) проти 71 (61–94) мкмоль/л ($p=0,94$), фактор Віллебранда – 84 (57–120) проти 91 (76–120) % ($p=0,49$), ендотелійзалежна вазодилатація при манжетковій пробі – 7,7 (5,6–9,4) проти 4,8 (3,8–8,5) % ($p=0,23$), sICAM – 545 (406–740) проти 573 (421–744) нг/мл ($p=0,99$), sVCAM – 637 (275–820) проти

830 (478–105) нг/мл ($p=0,036$). Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з більш виразним порушенням функції ендотелію за рівнем NO₂. Показано, що синтез NO корелює з параметрами оксидативного стресу і маркерами запалення [13]. Зміни в ендотелії вважаються первинними в патогенезі атеросклерозу. За даними літератури, ендотеліальна дисфункція пов'язана з факторами ризику, корелює з прогресуванням захворювання і прогнозує серцево-судинні події [12]. Ендотелій зазвичай підтримує тонкий баланс вазодилатації, судинозвуження, про- та антикоагулянтної активності. На наявність факторів ризику ендотелій реагує шляхом збільшення регулятора транскрипційного месенджера NF-κB і вивільнення речовин, що підсилюють адгезію лейкоцитів на ендотелії: молекул E-селектину, судинної та міжклітинної адгезії (VCAM-1 та ICAM-1), а також ендотеліну та ангіотензину II. Активні лейкоцити прилипають до ендотелію і проникають до субінтимального простору [22].

ВИСНОВКИ

1. Ранній розвиток клінічних ознак ішемічної хвороби серця (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років пов'язаний з активністю імунної системи, а саме з високим рівнем активованих В-лімфоцитів, високим рівнем антитіл до уражених атеросклерозом тканин судинної стінки, посиленою взаємодією Т- та В-лімфоцитів, активним синтезом прозапальних інтерлейкіну-2 та CD40, низьким рівнем протизапального інтерлейкіну-10.

2. Одночасне підвищення рівнів С-реактивного білка, антитіл до уражених атеросклерозом тканин артерій та функціонально-метаболическої активності моноцитів прямо пов'язано з раннім розвитком клінічних ознак ішемічної хвороби серця.

3. Ранній розвиток ішемічної хвороби серця супроводжується наявністю спадковості щодо цієї патології, високою активністю вільнорадикального окиснення білків та виразним порушенням функції ендотелію.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Бешешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Методические рекомендации. – К., 1993. – 19 с.
- Коваленко В.Н., Терзов А.И., Братусь В.В. Сердечно-сосудистая патология при системных ревматических заболеваниях: возможности системной энзимотерапии. – Киев: Четверта хвиля, 2016. – 223 с.
- Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антигенов // Лаб. дело. – 1974. – № 9. – С. 552–554.
- Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – 53 с.
- Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 5. – № 1. – С. 21–43.
- Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – 372 с.
- Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. – К., 1988. – 18 с.
- Уразгильдеева С.А., Шаталова Л.В., Денисенко А.Д. и др. Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 17–20.
- Ait-Oufella H., Libby P., Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39. – P. 1510–1519. doi: 10.1161/atvaha.119.311998.
- Antoniades C., Antonopoulos A.S., Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, N 6. – P. 748–758. doi: 10.1093/eurheartj/ehz474.
- Blahe M.J., Rivera J.J., Budoff M.J. et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein > 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1430–1438. doi: 10.1161/atvaha.111.223768.
- Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
- Codoñer-Franch P., Tavárez-Alonsoc S., Murria-Estald R. et al. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 475–480. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.035.
- Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // *Imm. Methods*. – 1977. – Vol. 226. – P. 497–509. doi: 10.1016/0022-1759(77)90051-5.
- Eltoft A., Arntzen K.A., Hansen J.B. et al. C-reactive protein in atherosclerosis – A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 263. – P. 293–300. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001.
- Ghaffar A., Griffiths H.R., Devitt A. et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 17. – P. 1541–1551. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043.
- Hamze M., Desmetz C., Berthe M.L. et al. Characterization of resident B cells of vascular walls in human atherosclerotic patients // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3006–3016. doi: 10.4049/jimmunol.1202870.
- Huang X., Wang A., Liu X. et al. Association between high sensitivity C-Reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 44–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.024.
- Jenny N.S., Brown E.R., Detrano R. et al. Associations of inflammatory markers with coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – P. 226–229. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.037.
- Khambhati J., Engels M., Allard-Ratick M. et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 276. – P. 1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.007.
- Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 127. – P. 295–314. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002.
- Koller G.M., Schafer C., Kemp S.S. et al. Proinflammatory mediators, IL (interleukin)-1 β , TNF (tumor necrosis factor) α , and thrombin directly induce capillary tube regression // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40. – P. 365–377. doi: 10.1161/atvaha.119.313536.
- Komarova Y., Malik A.B. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 463–493. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135833.
- Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans // *Immunity*. – 2013. – Vol. 38. – P. 1092–1104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.
- Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, N 17. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
- Mohanta S.K., Yin C., Peng L. et al. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1772–1787. doi: 10.1161/circresaha.114.301137.
- Muhl H. Expression nitric oxide synthase in rat glomerular mesangial cells mediated by cyclic AMP / H. Muhl, D. Kunz, J. Pfeilschiffer // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 112. – P. 1–8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13019.x.
- Nissen S.E. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (7). – P. 777–783. doi: 10.1093/eurheartj/ehq022.
- Puz P., Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum con-

- senyrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression // *Atherosclerosis*.– 2017.– Vol. 263.– P. 97–103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008.
30. Ruo-fei J., Long L., Hong L., Xiao-jing C. et al. Meta-analysis of C-Reactive Protein and Risk of Angina Pectoris // *A. J. Card.*– 2020.– Vol. 125, N 7.– P. 1039–1045. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.005.
31. Shantsila E., Tapp L.D., Wrigley B.J., Pamukcu B. Monocyte subsets in coronary artery disease and their associations with markers of inflammation and fibrinolysis // *Atherosclerosis*.– 2014.– Vol. 234, N 1.– P. 4–10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.009.
32. Snell F.D., Snell C.T. *Colorimetric methods of analysis*.– New York: Van Nostrand, 1984.– 560 p.
33. Strobel N.A., Fassett R.G., Marsh S.A., Coombes J.S. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease // *Intern. J. Cardiology*.– 2011.– Vol. 147, N 2.– P. 191–201. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.008.
34. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K. et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches You have access Restricted access // *Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (22).– P. 1723–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.
35. Tsiantoulas D., Sage A.P., Mallat Z. et al. Cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside/significance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35, N 2.– P. 296–302. doi: 10.1161/atvbaha.114.303569.
36. Van Wijk D.F., Boekholdt S.M., Wareham N.J. et al. C-reactive protein, fatal and nonfatal coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease in the prospective epic-norfolk cohort study // *Arterioscler. Thromb. Vascular Biology*.– 2013.– Vol. 33.– P. 2888–2894. doi: 10.1161/atvbaha.113.301736.
37. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options // *Nat Med.*– 2011.– Vol. 17.– P. 1410–1422. doi: 10.1038/nm.2538.
38. Yin K., Liao D.F., Tang C.K. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport // *Mol. Med.*– 2010.– Vol. 16.– P. 438–449. doi: 10.2119/molmed.2010.00004.
39. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S. et al. High-sensitivity c-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (5).– P. 397–408. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.

Иммунное воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет у больных с ранним развитием ишемической болезни сердца

А.Н. Ломаковський

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – выявить возможную связь раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) с уровнем клеточных и гуморальных показателей адаптивного и врожденного иммунитета, иммунным воспалением для уточнения влияния иммунной системы на раннее развитие атеросклероза.

Материалы и методы. Пациенты с ИБС со стабильной стенокардией были разделены на две группы: в первую группу (n=112) вошли больные с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте старше 60 лет ((65,7±4,3) года), во вторую группу (n=108) – пациенты с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте меньше 45 лет ((43,7±4,8) года). Материалом иммунологического исследования была периферическая венозная кровь. Для определения показателей клеточного и гуморального врожденного и адаптивного иммунитета в сыворотке крови и супернатантах мононуклеарных клеток использовали иммуноферментный анализ.

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика пациентов с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте до 45 лет по сравнению с пациентами с их развитием в возрасте после 60 лет показала: клинические проявления динамического коронарного стеноза выявлены соответственно у 33 и 14 % больных (p=0,046) (R=-0,21; p=0,046), наличие наследственности относительно ИБС – у 45 и 15 % больных (p=0,030) (R=-0,31; p=0,029), уровень специфических антител к аорте поврежденной составил соответственно 10 (10–20) и 5 (0–10) усл. ед. (p=0,033) (R=-0,31; p=0,01), количество активированных В-клеток с показателем CD40 – 9,5 (7,0–11,9) и 7,1 (5,6–9,9) % (p=0,019) (R=-0,32; p=0,018), свободнорадикальное окисление белков – 5,2 (4,0–6,6) и 4,2 (1,7–5,7) усл. ед. (p=0,006) (R=-0,19; p=0,005), стабильный метаболит оксида азота крови NO₂ – 0,95 (0,58–1,06) и 1,04 (0,70–1,54) мг/мл (p=0,036) (R=0,17; p=0,036), уровень интерлейкина (ИЛ)-2 в мононуклеарных клетках – 18,7 (15,5–21,3) и 14,5 (11,4–15,7) пг/мл (p=0,019) (R=-0,43; p=0,016). Согласно факторному анализу выделены основные независимые переменные: ИЛ-6 (1-й фактор), функционально-метаболическая активность моноцитов (2-й фактор), антитела к компонентам артерий (3-й фактор) и С-реактивный белок – С-РБ (4-й фактор). Анализ многофакторной линейной регрессии показал суммарную связь исследуемых факторов с ранним развитием клинических проявлений ИБС (R=0,30; F=2,5; p=0,048) с доминирующим влиянием воспалительного С-РБ (B=0,19; p=0,046) и активности моноцитов (B=0,20; p=0,045). Пошаговый анализ линейной регрессии обнаружил суммарную связь раннего развития ИБС (R=0,41; F=3,7; p=0,017) с С-РБ (B=0,21; p=0,10), активностью моноцитов (B=0,22; p=0,08) и антителами к компонентам артерий (B=0,21; p=0,11).

Выводы. Раннее развитие клинических проявлений ИБС (в возрасте до 45 лет) по сравнению с их развитием в возрасте после 60 лет связано с активностью иммунной системы, а именно с высоким уровнем активированных В-лимфоцитов и антител к поврежденным атеросклерозом тканям сосудистой стенки, активным синтезом провоспалительных ИЛ-2, низким уровнем противовоспалительного ИЛ-10. Одновременное повышение уровня С-РБ, антител к компонентам артерий и функционально-метаболической активности моноцитов напрямую связано с ранним развитием клинических проявлений ИБС. Раннее развитие ИБС сопровождается наличием наследственности относительно ИБС, высокой активностью свободнорадикального окисления белков и выразительным нарушением функции эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Immune inflammation, cellular and humoral immunity in patients with early development of coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to identify a possible relationship between the early development of coronary artery disease and the level of cellular and humoral indicators of adaptive and innate immunity, immune inflammation in order to clarify the effect of the immune system on the early development of atherosclerosis.

Materials and methods. IHD patients with stable angina pectoris were divided into two groups: the first group (n=112) included patients with the development of clinical manifestations of IHD after 60 years (65.7±4.3 years), the second group (n=108) – patients with the development of clinical manifestations of coronary artery disease before 45 years (43.7±4.8 years). The material for the immunological study was peripheral venous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used.

Results and discussion. Comparative characteristics of patients with the development of clinical manifestations of ischemic heart disease up to 45 years compared with patients with their development after 60 years showed: clinical manifestations of dynamic coronary stenosis – in 33 versus 14 % of patients (p=0.046) (R=-0.21; p=0.046), the presence of heredity of ischemic heart disease – in 45 versus 15 % of patients (p=0.030) (R=-0.31; p=0.029), the level of specific antibodies to the damaged aorta is 10 (10–20) versus 5 (0–10) cu (p=0.033) (R=-0.31; p=0.01), the number of activated B cells with a CD40 index was 9.5 (7.0–11.9) versus 7.1 (5.6–9.9) % (p=0.019) (R=-0.32; p=0.018), free radical oxidation of proteins – 5.2 (4.0–6.6) versus 4.2 (1.7–5.7) cu (p=0.006) (R=-0.19; p=0.005), stable metabolite of blood nitric oxide NO₂ – 0.95 (0.58–1.06) and 1.04 (0.70–1.54) mg/ml (p=0.036) (R=0.17; p=0.036), IL-2 in mononuclear cells – 18.7 (15.5–21.3) versus 14.5 (11.4–15.7) pg/ml (p=0.019) (R=-0.43; p=0.016). According to factor analysis, the main independent variables were identified: IL-6 (factor 1), functional and metabolic activity of monocytes (factor 2), antibodies to arterial components (factor 3) and CRP (factor 4). Analysis of multivariate linear regression showed the total relationship of the studied factors with the early development of clinical manifestations of coronary artery disease (R=0.30; F=2.5; p=0.048) with the dominant influence of inflammatory CRP (B=0.19; p=0.046) and activity monocytes (B=0.20; p=0.045). A step-by-step analysis of linear regression found a total relationship between the early development of IHD (R=0.41; F=3.7; p=0.017) with CRP (B=0.21; p=0.10), monocyte activity (B=0.22; p=0.08) and antibodies to arterial components (B=0.21; p=0.11).

Conclusions. The early development of clinical manifestations of coronary artery disease (up to 45 years) compared with their development after 60 years is associated with a high level of activated B-lymphocytes and antibodies to the tissues of the vascular wall, active synthesis of pro-inflammatory IL-2, and a low level of anti-inflammatory IL-10. A simultaneous increase in the level of CRP, antibodies to arterial components and functional and metabolic activity of monocytes is directly related to the early development of clinical manifestations of coronary artery disease. The early development of ischemic heart disease is accompanied by the presence of heredity of ischemic heart disease, high activity of free-radical oxidation of proteins and expressive impairment of endothelial function.

Key words: ischemic heart disease, innate immunity, adaptive immunity.