

УДК 616.127-005.4+616.12-009.72+612.017  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.3040>

## Порівняльна характеристика стану імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією та гострим коронарним синдромом

О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, М.І. Лутай,  
О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова

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

**Мета роботи** – оцінити зв'язок стану імунної системи з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

**Матеріали і методи.** Першу групу становили 64 пацієнти з ГКС з підйомом сегмента ST, віком у середньому 54 (49–64) роки; другу групу – 223 пацієнти з ІХС зі стабільною стенокардією напруження, II–III функціонального класу, віком у середньому 56 (49–63) років; третю групу – 47 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, віком у середньому 61 (52–65) рік. Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного та гуморального вродженого й адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

**Результати та обговорення.** У хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС зі стабільною стенокардією рівні показників імунного статусу в крові становили: С-реактивний білок – 9,3 (5,3–12,0) проти 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), sICAM – 785 (690–830) проти 565 (406–744) нг/мл ( $p=0,0001$ ), інтерлейкін (ІЛ)-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ), циркулювальні імунні комплекси (ЦІК) – 90 (70–108) проти 76 (54–105) од. опт. щільн. ( $p=0,045$ ), лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 11 (8–17) % ( $p=0,029$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 13 (9–17) % ( $p=0,001$ ). Рівні показників імунної системи в крові у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST порівнювали: Т-хелпери – 37 (32–41) проти 42 (37–48) % ( $p=0,0006$ ) ( $R=-0,33$ ;  $p=0,0005$ ), реакція бластної трансформації лімфоцитів на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 50 (42–61) % ( $p=0,0004$ ) ( $R=-0,37$ ;  $p=0,0003$ ).

**Висновки.** Розвиток ГКС прямо поєднується з активністю імунної системи, про що свідчить висока продукція прозапальних С-реактивного білка, ІЛ-8, sICAM при низькому рівні протизапального ІЛ-10, виразна гуморальна адаптивна імунна відповідь (за рівнем антитіл до міокарда та тканин судин, CD40, ЦІК) та високий функціональний стан моноцитів (за спонтанним НСТ-тестом, функціональним резервом, фагоцитозом) у хворих на ІХС з ГКС незалежно від позиції сегмента ST порівняно з хворими на стабільну ІХС. Підвищені рівні антитіл до міокарда у хворих на стабільну ІХС свідчать про помірне пошкодження міокарда внаслідок тимчасової ішемії при нападах стенокардії навіть при стабільному перебігу захворювання. У хворих з ГКС високі рівні антитіл до міокарда вказують на пошкодження міокарда внаслідок посилення ішемії при дестабілізації бляшки значно раніше, ніж клінічні вияви ГКС. При ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими з ГКС без підйому сегмента ST відзначається активація нейтрофілів та пригнічення активності адаптивного Т-клітинного імунітету (за рівнем Т-хелперів, sCD40L, бластної трансформації лімфоцитів, інтерферону  $\gamma$  в мононуклеарах, апоптозу лімфоцитів).

**Ключові слова:** вроджений імунітет, адаптивний імунітет, гострий коронарний синдром, стабільна стенокардія.

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н.,  
ст. наук. співр.  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 5 березня 2021 р.

© О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, М.І. Лутай, О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова, 2021

**П**итання про те, яким чином системне запалення бере участь у розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), залишається поки у площині гіпотез. Найімовірніше, цей ефект пов'язаний переважно з активацією локального запалення в атеросклеротичній бляшці, але може бути пов'язаний і з прямою дією компонентів запалення, насамперед із фіксацією імунних комплексів на ендотелії, що покриває бляшку, з активацією системи комплементу і руйнуванням ендотеліоцитів [2]. Виділяють принаймні кілька потенційних джерел запалення при ГКС: запалення за наявності факторів ризику; запалення в атеросклеротичних бляшках; системна запальна відповідь на ішемічне ушкодження міокарда [18]. Розрив бляшки може вважатися відповідальним за збільшення рівня циркулювальних цитокінів на ранній стадії інфаркту міокарда (ІМ) [20]. Доведено, що ГКС розвивається внаслідок запалення в коронарній бляшці, про що свідчить підвищення рівнів у сироватці крові маркерів запалення – інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і С-реактивного білка (С-РБ) – і їх зниження через 14 днів після ІМ [32]. Запальні біомаркери – інтерлейкіни 6 і 8 (ІЛ-6 і ІЛ-8), а також С-РБ корелюють і незалежно асоційовані з розвитком ІМ [9]. За даними низки дослідників, рівень ІЛ-6 у хворих з ГКС статистично значуще вищий, ніж у хворих зі стабільною стенокардією [5, 17], має позитивну кореляцію з рівнями фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і високочутливого С-РБ. У дослідженні Р.Г. Оганова та співавторів [7] рівень ІЛ-6 у хворих з ГКС також був вищим, ніж у здорових осіб. Надзвичайно високий рівень ІЛ-6 виявлено при ІМ [13]. Результати Е.Р. Смакаєвої та співавторів [10] свідчать про значне підвищення рівня ІЛ-6 при ІМ без підйому сегмента ST. Показана залежність між зміною концентрації ІЛ-6 і часом від початку ІМ: виявлено підвищений рівень ІЛ-8 з 1-ї до 14-ї доби, ІЛ-6 – тільки в першу добу ІМ [4, 9]. Н.А. Зорін та співавтори [3] виявили, що при дрібновогнищевому ІМ рівень ІЛ-8 статистично значуще підвищувався тільки на 14-ту добу, а при великовогнищевому ІМ – уже в першу добу. Водночас у роботі О.П. Шевченко та співавторів [16] рівень ІЛ-6 у хворих з ІМ, нестабільною стенокардією і здорових осіб статистично значуще не відрізнявся. Медіани рівня С-РБ були значно вищими в пацієнтів з гострим ІМ, ніж у контрольній групі. Рівні С-РБ починають збільшуватися приблизно через 6 год після початку ІМ. Поки немає прийняттого пояснення для рівня С-РБ < 2 мг/л у 41 % випадків ІМ з підйомом сегмента ST [21]. Підвищений рівень С-РБ вважають помірно значущим, але незалежним прогностичним фактором 30-денної смертності в пацієнтів з ГКС [36]. Є думка, що надмірне запалення (значне

переважання запальних механізмів над протизапальними) відіграє вирішальну роль у несприятливому перебігу всього процесу розвитку ІМ та його ускладнень [40]. Активацію Th1 і пригнічення активності регуляторних Т-клітин (Treg) було виявлено при ГКС, нестабільній стенокардії та гострому ІМ [42]. Вроджені імунні механізми можуть посилювати запалення при ГКС [22]. Інтенсивна запальна реакція запускається після ішемії міокарда і некрозу й містить усі компоненти вродженого імунітету [34, 37]. Дослідження показує зв'язок між прозапальною відповіддю моноцитів, що характеризується високим рівнем класичних моноцитів у крові, і тяжкістю пошкодження міокарда після ІМ з підйомом сегмента ST [39]. Високе значення співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами в пацієнтів з ІМ з підйомом та без підйому сегмента ST впливає як на лікарняну, так і довгострокову смертність та основні несприятливі серцево-судинні події [24].

**Мета роботи** – оцінити зв'язок стану імунної системи з розвитком гострого коронарного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Першу групу становили 64 пацієнти з ГКС з підйомом сегмента ST, віком у середньому 54 (49–64) роки, у яких згодом було діагностовано ІМ із зубцем Q. До другої групи увійшли 223 пацієнти з ІХС зі стабільною стенокардією напруження, II–III функціонального класу, віком у середньому 56 (49–63) років. Третю групу становили 47 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, віком у середньому 61 (52–65) рік, у яких згодом було діагностовано нестабільну стенокардію або ІМ без зубця Q.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали протягом першої доби госпіталізації.

Для кількісного визначення рівнів високочутливого білка гострої фази (С-РБ), моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1), розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM), цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10), інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ) у сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин користувалися твердофазним імуноферментним методом.

Поглиняльну активність нейтрофілів та моноцитів оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [14]. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували спонтанний тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) [14]. Для кількісного визначення антитіл до тканин артеріальної стінки та міо-

карда (антитіл до аорти пошкодженої, антитіл до міокарда пошкодженого) використовували реакцію поглинання комплементу за методикою Н.І. Кондрашової [6]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (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 (IgG, IgM, IgA) оцінювали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчині, 1963. У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну Е (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Кількісний вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестеринувмісних імунних комплексів встановлювали за методом М. Digeon та співавторів [25]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютинін (ФГА) та специфічну сенсibilізацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [12]. Імуофенотипування клітин крові передбачало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлуориметрії у прямому імуофлуоресцентному тесті [1, 8, 11]. Досліджували експресію антигенів: CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів); CD4+ (Т-лімфоцити хелпери); CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини); CD16+ (природні кілери, NK-клітини); CD19+ (В-лімфоцити); CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту); CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів); CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

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

Вміст холестерину у складі імунних комплексів встановлювали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [15]. Вміст загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за допомогою біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія), використовуючи відповідні тест-набори.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 встановлювали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази – оцінювали з вико-

ристанням відповідно спектрофотометричного та флуорометричного методів.

Активність системи оксиду азоту визначали спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Express plus за концентрацією в сироватці крові його стабільного метаболіту цитруліну (NOS-залежний синтез) за методикою [38] та нітратів/нітритів з використанням набору Total NO (R&D System) [33].

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

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го і 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 – Уїтні 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 r.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльну характеристику цитокинового статусу та рівня С-РБ у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (друга група) наведено в *табл. 1*.

Стан цитокинового профілю та С-РБ у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) проти 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), ФНП- $\alpha$  сироватки крові – 30 (11–67) проти 40 (22–56) пг/мл ( $p=0,38$ ), спонтанний ФНП- $\alpha$  в мононуклеарах крові (моноцити та лімфоцити) – 94 (56–186) проти 203 (80–614) пг/мл ( $p=0,002$ ), ІЛ-6 сироватки крові – 2,6 (0,5–9,4) проти 7,5 (4,9–18,9) пг/мл ( $p=0,001$ ), спонтанний ІЛ-6 у мононуклеарах крові – 2052 (1452–2929) проти 2280 (1400–3080) пг/мл ( $p=0,34$ ), спонтанний ІЛ-8 у мононуклеарах крові – 1830 (1125–2709) проти 1588 (1081–2940) пг/мл ( $p=0,75$ ), протизапальний фактор ІЛ-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ) при нормі 116 пг/мл, спонтанний ІФН- $\gamma$  в мононуклеарах крові – 0,3 (0,1–5,9) проти 11,5 (3,6–92,5) пг/мл ( $p=0,0001$ ), хемоатрактант для моноцитів MCP-1 – 118 (64–149) проти

Таблиця 1

**Цитокиновий статус та рівень С-реактивного білка у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
ФНП-α сироватки	-35 <sup>#</sup>	-13 <sup>#</sup>
Спонтанний ФНП-α	+77 <sup>#</sup>	+283 <sup>**</sup>
ІЛ-6 сироватки	-65 <sup>#</sup>	0*
Спонтанний ІЛ-6	+171 <sup>#</sup>	+202 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-8	+83 <sup>#</sup>	+58 <sup>#</sup>
sICAM	+45 <sup>#</sup>	+5*
ТФР-β	0	-26
С-РБ	+745 <sup>#</sup>	+336 <sup>**</sup>

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ( $p < 0,05$ ). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ). ТФР-β – трансформівний фактор росту β.

318 (148–510) пг/мл ( $p = 0,0001$ ), розчинні молекули міжклітинної адгезії sICAM – 785 (690–830) проти 565 (406–744) нг/мл ( $p = 0,0001$ ).

Таким чином, спостерігаються більша активність запалення (за рівнем С-РБ та sICAM) і низька активність протизапального ІЛ-10 у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на хронічну ІХС. Іншими авторами було показано, що С-РБ відіграє важливу роль у процесі атеросклеротичного розриву бляшки, і рівень циркулювального С-РБ може бути потенційним біомаркером для діагностики й оцінювання тяжкості хворого з гострим ІМ [29]. В інших дослідженнях при нестабільній стенокардії також були виявлені низькі рівні ІЛ-10 [23].

У *табл. 2* наведено порівняльну характеристику цитокинових факторів та рівня С-РБ у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група).

Стан цитокінів та С-РБ у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) проти 9,5 (3,0–12,8) мг/л ( $p = 0,87$ ), ФНП-α сироватки крові – 30 (11–67) проти 41 (11–78) пг/мл ( $p = 0,80$ ), спонтанний ФНП-α у мононуклеарах крові – 94 (56–186) проти 170 (113–330) пг/мл ( $p = 0,007$ ), ІЛ-6 сироватки крові – 2,6 (0,5–9,4) проти 3,3 (1,6–14,7) пг/мл ( $p = 0,44$ ), спонтанний ІЛ-6 у мононуклеарах крові – 2052 (1452–2929) проти 2540 (753–4866) пг/мл ( $p = 0,67$ ), спонтанний ІЛ-8 у мононуклеарах

Таблиця 2

**Цитокиновий статус та рівень С-реактивного білка у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
ФНП-α сироватки	-35 <sup>#</sup>	-11
Спонтанний ФНП-α	+77 <sup>#</sup>	+221 <sup>**</sup>
ІЛ-6 сироватки	-65 <sup>#</sup>	-56 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-6	+171 <sup>#</sup>	+236 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-8	+83 <sup>#</sup>	+233 <sup>**</sup>
sICAM	+45 <sup>#</sup>	+32 <sup>#</sup>
ТФР-β	0	-24
С-РБ	+745 <sup>#</sup>	+764 <sup>#</sup>

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

крові – 1830 (1125–2709) проти 3336 (1316–4437) пг/мл ( $p = 0,05$ ), спонтанний ІФН-γ у мононуклеарах крові – 0,3 (0,1–5,9) проти 0,1 (0,1–3,6) пг/мл ( $p = 0,67$ ), хемоатрактант для моноцитів MCP-1 – 118 (64–149) проти 78 (52–121) пг/мл ( $p = 0,11$ ), розчинні молекули міжклітинної адгезії sICAM – 785 (690–830) проти 710 (615–790) нг/мл ( $p = 0,13$ ). Таким чином, у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST та без підйому сегмента ST не виявлено різниці щодо цитокинових показників та рівня С-РБ крові.

Особливості факторів адаптивного гуморального імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (друга група) показано в *табл. 3*.

Стан гуморального адаптивного імунітету у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: В-лімфоцити – 10,0 (7,3–12,5) проти 10,0 (7,3–12,5) % ( $p = 0,54$ ), IgG – 10,4 (9,2–11,4) проти 11,0 (9,6–12,0) г/л ( $p = 0,11$ ), IgA – 2,3 (1,6–3,7) проти 2,5 (1,7–4,2) г/л ( $p = 0,58$ ), IgM – 1,1 (0,9–1,5) проти 1,1 (0,8–1,7) г/л ( $p = 0,69$ ), IgE – 120 (49–310) проти 74 (33–163) г/л ( $p = 0,045$ ), фактор активації В-лімфоцитів CD40 – 9,7 (6,6–14,6) проти 8,2 (6,6–10,2) % ( $p = 0,045$ ), ЦІК – 90 (70–108) проти 76 (54–105) од. опт. щільн. ( $p = 0,045$ ), специфічні антитіла до міокарда пошкодженого – 20 (10–20) проти 10 (10–20) ум. од. ( $p = 0,0005$ ), специфічні антитіла до аорти пошкодженої – 10 (5–20) проти 10 (0–10) ум. од. ( $p = 0,28$ ),

Таблиця 3

**Гуморальна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
В-лімфоцити	+3	-1
CD40	+33 <sup>#</sup>	+12 <sup>*</sup>
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+54 <sup>#</sup>	+79 <sup>#</sup>
Антитіла до міокарда пошкодженого	+1900 <sup>#</sup>	+900 <sup>**</sup>
Антитіла до аорти пошкодженої	+900 <sup>#</sup>	+900 <sup>#</sup>
ЦІК	+20 <sup>#</sup>	+1 <sup>*</sup>
IgE	+173 <sup>#</sup>	+68 <sup>*</sup>
IgG	+4	+10
Спонтанний ІЛ-10	-59 <sup>#</sup>	+67 <sup>**</sup>

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

специфічні антитіла до аорти здорової – 20 (10–20) проти 10 (0–10) ум. од. ( $p = 0,0001$ ), антитіла до окиснених ЛПНЩ – 220 (143–424) проти 257 (152–618) мОд/мл ( $p = 0,29$ ). Таким чином, порівняно з хворими на стабільну ІХС спостерігається більша активність гуморальної специфічної імунної відповіді (за рівнем специфічних антитіл до міокарда пошкодженого та аорти пошкодженої, CD40, ЦІК, IgE) у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST.

У табл. 4 наведено порівняльну характеристику факторів адаптивного гуморального імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та без підйому сегмента ST (друга група).

Стан гуморального адаптивного імунітету у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: В-лімфоцити – 10,0 (7,3–12,5) проти 9,4 (7,4–12,4) % ( $p = 0,45$ ), фактор стимуляції гуморального імунітету ІЛ-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 42 (1–392) пг/мл ( $p = 0,70$ ), IgG – 10,4 (9,2–11,4) проти 10,2 (9,0–11,3) г/л ( $p = 0,74$ ), IgA – 2,3 (1,6–3,7) проти 2,3 (1,4–3,4) г/л ( $p = 0,62$ ), IgM – 1,1 (0,9–1,5) проти 1,1 (0,9–1,4) г/л ( $p = 0,99$ ), IgE – 120 (49–310) проти 100 (50–344) г/л ( $p = 0,90$ ), фактор активації В-лімфоцитів CD40 – 9,7 (6,6–14,6)

Таблиця 4

**Гуморальна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
В-лімфоцити	+3	-8
CD40	+33 <sup>#</sup>	+26
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+54 <sup>#</sup>	+37
Антитіла до міокарда пошкодженого	+1900 <sup>#</sup>	+1900 <sup>#</sup>
Антитіла до аорти пошкодженої	+900 <sup>#</sup>	+900 <sup>#</sup>
ЦІК	+20 <sup>#</sup>	+33 <sup>#</sup>
IgE	+173 <sup>#</sup>	+127 <sup>#</sup>
IgG	+4	+2
Спонтанний ІЛ-10	-59 <sup>#</sup>	-64 <sup>#</sup>

# Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ).

проти 9,2 (6,4–11,7) % ( $p = 0,41$ ), ЦІК – 90 (70–108) проти 100 (70–120) од. опт. щільн. ( $p = 0,19$ ), специфічні антитіла до міокарда пошкодженого – 20 (10–20) проти 20 (10–20) ум. од. ( $p = 0,75$ ), специфічні антитіла до аорти пошкодженої – 10 (5–20) проти 10 (0–20) ум. од. ( $p = 0,87$ ), специфічні антитіла до аорти здорової – 20 (10–20) проти 10 (0–20) ум. од. ( $p = 0,75$ ), антитіла до окиснених ЛПНЩ – 220 (143–424) проти 196 (122–289) мОд/мл ( $p = 0,29$ ). Таким чином, у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST та без підйому сегмента ST не виявлено різниці щодо рівнів показників гуморальної специфічної імунної відповіді.

Достатньо підвищені рівні антитіл до міокарда у хворих на стабільну ІХС можуть свідчити про помірне пошкодження міокарда внаслідок тимчасової ішемії при нападах стенокардії навіть при стабільному перебігу захворювання. У хворих з ГКС високі рівні антитіл до міокарда, оцінені в першу добу госпіталізації, вказують на те, що пошкодження міокарда внаслідок посилення ішемії при дестабілізації бляшки відбувається значно раніше, ніж клінічний розвиток ГКС.

Різницю між факторами адаптивного Т-клітинного імунітету в пацієнтів з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих зі стабільною стенокардією (друга група) показано в табл. 5.

Таблиця 5

**Т-клітинна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
Т-лімфоцити	+3	+6 <sup>#</sup>
Т-хелпери	-7 <sup>#</sup>	0*
Т-супресори	+4	-4
Т-хелпери / Т-супресори	-13	-7
РБТЛ ФГА	-16 <sup>#</sup>	-2*
CD95 лімфоцити	+81 <sup>#</sup>	+26*
sCD40L	-9	+245**
CD16	0	-8 <sup>#</sup>
Спонтанний ІФН-γ	-88 <sup>#</sup>	+342**

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

Порівняння стану Т-клітинного адаптивного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на хронічну форму ІХС виявило деякі відмінності значень показників крові: загальна кількість Т-лімфоцитів – 66 (61–70) проти 68 (63–72) % ( $p = 0,06$ ), Т-хелпери – 37 (32–41) проти 40 (34–45) % ( $p = 0,026$ ) при нормі 40 %, Т-супресори – 28 (24–32) проти 26 (23–31) % ( $p = 0,28$ ), Т-кілери – 13 (10–17) проти 12 (10–15) % ( $p = 0,13$ ), імунорегуляторний індекс Т-хелпери / Т-супресори – 1,3 (1,1–1,7) проти 1,4 (1,2–1,9) ум. од. ( $p = 0,13$ ), розчинні кошти мулювальні молекули для Т-хелперів (sCD40L) – 1,0 (0,5–2,3) проти 3,8 (2,0–5,6) нг/мл ( $p = 0,0001$ ), РБТЛ на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 44 (38–51) % ( $p = 0,002$ ) при нормі 45 %, спонтанний ІФН-γ в мононуклеарах – 0,3 (0,1–5,9) проти 11,5 (3,6–92,5) пг/мл ( $p = 0,0001$ ) при нормі 2,9 пг/мл, лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 11 (8–17) % ( $p = 0,029$ ) при нормі 9 %. Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з нормою та з пацієнтами з хронічною ІХС спостерігається пригнічення активності специфічного Т-клітинного імунітету (за рівнем Т-хелперів, sCD40L, бластної трансформації лімфоцитів, ІФН-γ в мононуклеарах, апоптозу лімфоцитів). Активація адаптивного імунітету вимагає дуже специфічної взаємодії антигенпрезентувальних клітин і окремих антигенспецифічних рецепторів

Таблиця 6

**Т-клітинна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
Т-лімфоцити	+3	+6
Т-хелпери	-7 <sup>#</sup>	+5*
Т-супресори	+4	-7
Т-хелпери / Т-супресори	-13	+13*
РБТЛ ФГА	-16 <sup>#</sup>	+11*
CD95 лімфоцити	+81 <sup>#</sup>	+55
sCD40L	-9	-9
CD16	0	-8
Спонтанний ІФН-γ	-88 <sup>#</sup>	-96 <sup>#</sup>

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

на лімфоцитах. Відповідні аутоантигени досі точно не ідентифіковані, але експериментальні дані вказують на те, що розпізнавання аутоантигену необхідно для активації Т-клітин після ІМ [28]. Разом з тим, показано пряме пригнічення клітинної імунної відповіді у вигляді зниження лімфоцитарного ІФН-γ після ішемічного інсульту або ІМ [27]. Вивільнення CD4+CD28 нульовими Т-клітинами ІФН-γ показано в пацієнтів з нестабільною стенокардією, що може активувати моноцити/макрофаги [30]. У пацієнтів з гострим ІМ рівні CD40L можуть бути пов'язані з такими серцево-судинними подіями і можуть слугувати прогностичним маркером при гострому ІМ [41].

Порівняльну характеристику факторів адаптивного Т-клітинного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група) наведено в *табл. 6*.

Порівняння стану Т-клітинного адаптивного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST виявило деякі відмінності значень показників крові: загальна кількість Т-лімфоцитів – 66 (61–70) проти 68 (63–72) % ( $p = 0,07$ ), Т-хелпери – 37 (32–41) проти 42 (37–48) % ( $p = 0,0006$ ) ( $R = -0,33$ ;  $p = 0,0005$ ) при нормі 40 %, Т-супресори – 28 (24–32) проти 25 (21–31) % ( $p = 0,14$ ), Т-кілери – 13 (10–17) проти 12 (10–16) % ( $p = 0,78$ ), імунорегуляторний індекс

Таблиця 7

**Функціональна активність фагоцитів у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 <sup>#</sup>	+66 <sup>#</sup>
ФР нейтрофілів	-72 <sup>#</sup>	-55* <sup>#</sup>
ФЧ нейтрофілів	+2	-8*
Спонтанний НСТ моноцитів	+33 <sup>#</sup>	+8*
ФР моноцитів	-56 <sup>#</sup>	-44 <sup>#</sup>
ФЧ моноцитів	+8	-6*
МСР-1	+59 <sup>#</sup>	+330* <sup>#</sup>
CD16	0	-8

\* 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; ФЧ – фагоцитарне число.

Т-хелпери / Т-супресори – 1,3 (1,1–1,7) проти 1,7 (1,3–2,1) ум. од. ( $p = 0,002$ ) ( $R = -0,30$ ;  $p = 0,002$ ) при нормі 1,5, розчинні костимулювальні молекули для Т-хелперів (sCD40L) – 1,0 (0,5–2,3) проти 1,0 (0,5–1,4) нг/мл ( $p = 0,13$ ), РБТЛ на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 50 (42–61) % ( $p = 0,0004$ ) ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,0003$ ) при нормі 45 %, спонтанний ІФН- $\gamma$  в мононуклеарах – 0,3 (0,1–5,9) проти 0,1 (0,1–3,6) пг/мл ( $p = 0,67$ ), лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 14 (9–22) % ( $p = 0,41$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST та порівняно з нормою спостерігається пригнічення активності специфічного Т-клітинного імунітету (за рівнями Т-хелперів, імунорегуляторного індексу Т-хелпери / Т-супресори та бластної трансформації лімфоцитів).

Відмінності функціональної активності фагоцитів у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих зі стабільною стенокардією (друга група) наведено в *табл. 7*.

Стан функціональної активності фагоцитів у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: спонтанний кисень-залежний метаболізм нейтрофілів – 52 (41–62) проти 53 (43–64) % ( $p = 0,39$ ), функціональний резерв нейтрофілів – 8,0 (0,1–14,5) проти 13,0 (1,0–24,0) % ( $p = 0,019$ ), фагоцитарне число нейтрофі-

Таблиця 8

**Функціональна активність фагоцитів у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 <sup>#</sup>	+75 <sup>#</sup>
ФР нейтрофілів	-72 <sup>#</sup>	-86 <sup>#</sup>
ФЧ нейтрофілів	+2	0
Спонтанний НСТ моноцитів	+33 <sup>#</sup>	+75* <sup>#</sup>
ФР моноцитів	-56 <sup>#</sup>	-73 <sup>#</sup>
ФЧ моноцитів	+8	+15 <sup>#</sup>
МСР-1	+59 <sup>#</sup>	+5
CD16	0	-8

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

лів – 6,0 (5,7–6,5) проти 5,4 (5,0–5,8) % ум. од. ( $p = 0,0001$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 13 (9–17) % ( $p = 0,001$ ), функціональний резерв моноцитів – 21 (6–38) проти 27 (9–50) % ( $p = 0,34$ ), відсоток фагоцитозу моноцитів – 21 (18–31) проти 35 (30–39) % ( $p = 0,0001$ ), фагоцитарне число моноцитів – 5,7 (5,3–6,3) проти 5,0 (5,0–5,0) ум. од. ( $p = 0,0001$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з пацієнтами з хронічною ІХС спостерігається більша функціональна активність фагоцитів (за рівнем функціонального резерву та фагоцитарного числа нейтрофілів, спонтанного кисень-залежного метаболізму та фагоцитарного числа моноцитів). Відзначено, що моноцити в інфарктзалежній коронарній артерії в пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST синтезують високі рівні прозапальних цитокинів [31]. Двофазна послідовність набору моноцитів у міокарді є необхідною умовою для ефективного загоєння інфаркту. Пікові рівні «запальної» підмножини моноцитів негативно корелювали з відновленням функції лівого шлуночка. Тоді як протизапальні моноцити сприяють загоєнню інфаркту [26]. Затримка апоптозу нейтрофілів за нестабільної стенокардії може сприяти збереженню запальної активації і впливати на повторення нестабільності [19]. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів через 24 год після ІМ може бути використано

для стратифікації ризику в пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST [35].

Значення функціональної активності фагоцитів у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група) показано в *табл. 8*.

Стан функціональної активності фагоцитів у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: спонтанний кисень-залежний метаболізм нейтрофілів – 52 (41–62) проти 56 (40–64) % ( $p=0,59$ ), функціональний резерв нейтрофілів – 8,0 (0,1–14,5) проти 4,0 (0,1–14,0) % ( $p=0,61$ ), фагоцитарне число нейтрофілів – 6,0 (5,7–6,5) проти 5,9 (5,4–6,4) % ум. од. ( $p=0,63$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 21 (16–24) % ( $p=0,005$ ), функціональний резерв моноцитів – 21 (6–38) проти 13,0 (0,1–25,0) % ( $p=0,06$ ), відсоток фагоцитозу моноцитів – 21 (18–31) проти 20 (16–24) % ( $p=0,11$ ), фагоцитарне число моноцитів – 5,7 (5,3–6,3) проти 6,1 (5,7–6,7) ум. од. ( $p=0,06$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST спостерігається однакова функціональна активність фагоцитів (нейтрофілів та моноцитів).

## ВИСНОВКИ

1. Розвиток гострого коронарного синдрому прямо поєднується з активністю імунної системи,

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, аналіз результатів – О.Л., Т.Г., О.М.П., М.Л.; збір матеріалу – О.Л., О.А.П., Н.Р.; статистичне опрацювання даних, оформлення статті – О.Л.*

## Література

1. Бебешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Методические рекомендации.– К., 1993.– 19 с.
2. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 1.– С. 90–96.
3. Зорин Н.А., Подхомутников В.М., Янкнн М.Ю. и др. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда // Клиническая лабораторная диагностика.– 2009.– № 4.– С. 36–47.
4. Зорина В.Н., Белоконова К.П., Бичан Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клиническая лабораторная диагностика.– 2012.– № 1.– С. 28–30.
5. Зыков К.А., Иуралнев Э.Ю., Казначеева Е.И. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение И. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты // Кардиологический вестник.– 2011.– № 1.– С. 23–32.
6. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител // Лаб. дело.– 1974.– № 9.– С. 552–554.
7. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.– 2007.– № 5.– С. 15–19.
8. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов.– М., 2001.– 53 с.
9. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В. и др. Динамика



- изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология.– 2012.– № 2.– С. 18–22.
10. Смакаева Э.Р., Хасанова А.Р., Галлямова В.Р. и др. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме // Профилактическая медицина.– 2009.– № 6.– С. 44–55.
  11. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология.– 1999.– Т. 5, № 1.– С. 21–43.
  12. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста.– М.: Медицина, 1996.– 372 с.
  13. Столов С.В., Мазуров В.И., Зарайский М.И. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии коронарного атеросклероза // Медицинский академический журнал.– 2004.– № 1.– С. 42–48.
  14. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии.– К., 1988.– 18 с.
  15. Уразгильдеева С.А., Шаталина 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.
  16. Шевченко О.П., Слюсарева Г.С., Шевченко А.О. PAPP-A и другие маркеры воспаления в диагностике острого коронарного синдрома // Профилактическая медицина.– 2009.– № 6.– С. 57.
  17. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС // Кардиологический вестник.– 2008.– № 2.– С. 7–14.
  18. Abbate A., Dinarello C.A. Antiinflammatory therapies in acute coronary syndromes: is IL-1 blockade a solution? // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 337–339. doi: 10.1093/eurheartj/ehu369.
  19. Biasucci L.M., Liuzzo G., Giubilato S. et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with unstable angina: relation to C-reactive protein and recurrence of instability // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 30 (18).– P. 2220–2225. doi: 10.1093/eurheartj/ehp248.
  20. Brunetti D.N., Correale M., Pellegrino P.L. et al. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced // Atherosclerosis.– 2014.– Vol. 236 (2).– P. 456–460. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037.
  21. Conti C.R. C-reactive protein and ST-segment elevation myocardial infarction discordance // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58 (25).– P. 2662–2663. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.027.
  22. Croce K., Libby P. Stirring the soup of innate immunity in the acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (12).– P. 1430–1432. doi: 10.1093/eurheartj/ehq085.
  23. De Oliveira R.T., Mamon R.L., Souza J.R.M. et al. Differential expression of cytokines, chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease // Intern. J. Cardiology.– 2009.– Vol. 136 (1).– P. 17–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.009.
  24. Dentali F., Nigro O., Squizzato A. et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature // Intern. J. Cardiology.– 2018.– Vol. 266 (1).– P. 31–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
  25. Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // Immunol. Methods.– 1977.– Vol. 226.– P. 497–509. doi: 10.1016/0022-1759(77)90051-5.
  26. Frantz S., Hofmann U. Monocytes on the Scar's Edge // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 59 (2).– P. 164–165. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.047.
  27. Haeusler K.G., Schmidt W.U.H., Foehring F., Meisel C. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction // Intern. J. Cardiology.– 2012.– Vol. 155 (3).– P. 372–377. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.053.
  28. Hofmann U., Frantz S. Role of T-cells in myocardial infarction You have access // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (11).– P. 873–879. doi: 10.1093/eurheartj/ehv639.
  29. Junhong W., Bo Tang, Xinjian Liu et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: A possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease // Atherosclerosis.– 2015.– Vol. 239 (2).– P. 343–349. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024.
  30. Liuzzo G., Biasucci L.M., Trota G. et al. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 1450–1458. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.040.
  31. Monteleone I., Muscoli S., Terribili N., Zorzi F. Local immune activity in acute coronary syndrome: oxLDL abrogates LPS-tolerance in mononuclear cells isolated from culprit lesion // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 169 (1).– P. 44–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.082.
  32. Morton A.C., Rothman A.M.K., Greenwood J.P. et al. The effect of interleukin 1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in nonST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 377–384. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272.
  33. Muhl H., Kunz D., Pfeilschifter J. Expression nitric oxide synthase in rat glomerular mesangial cells mediated by cyclic AMP // Br. J. Pharmacol.– 1994.– Vol. 112.– P. 1–8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13019.x.
  34. Nahrendorf M., Frantz S. Swirski imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease // J. Am. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 65 (15).– P. 1583–1591. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.034.
  35. Park J.J., Jang H.-J., Oh I.-Y. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Presenting With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention // The American Journal of Cardiology.– 2013.– Vol. 111 (5).– P. 636–642. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.012.
  36. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F., Chopard R. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (3).– P. 290–297. doi: 10.1093/eurheartj/ehp273.
  37. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassel B.W., Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63 (16).– P. 1593–1603. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.
  38. Snell F.D., Snell C.T. Colorimetric methods of analysis.– N.Y.: Van Nostard.– 1984.– P. 560.

39. Van der Laan A.M., Hirsch A., Robbers L. F.H.J., Nijveldt R. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Amer Heart J.*– 2012.– Vol. 163 (1).– P. 57–65. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.002.
40. Wang Y., Xie Y., Ma H. et al. Regulatory T lymphocytes in myocardial infarction: A promising new therapeutic target // *Intern. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 203.– P. 923–928. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.078.
41. Yoshioka T., Funayama H., Hoshino H. et al. Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 213 (1).– P. 268–272. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.044.
42. Zhao Z., Wu Y., Cheng M., Ji Y., Yang X., Liu P. Activation of Th17/Th1 and Th1, but not Th17, is associated with the acute cardiac event in patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis.*– Vol. 217 (2).– P. 518–524. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.043.

### **Сравнительная характеристика состояния иммунной системы у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом**

**А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко, А.Н. Пархоменко, М.И. Лутай, Е.А. Подгайна, Н.А. Рыжкова**

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

**Цель работы** – оценить связь состояния иммунной системы с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Первую группу составили 64 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST, в возрасте в среднем 54 (49–64) года; вторую группу – 223 пациента с ИБС со стабильной стенокардией напряжения, II–III функционального класса, в возрасте в среднем 56 (49–63) лет; третью группу – 47 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, в возрасте в среднем 61 (52–65) год. 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.** У больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ИБС со стабильной стенокардией уровни показателей иммунного статуса в крови составили: С-реактивный белок – 9,3 (5,3–12,0) по сравнению с 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), sICAM – 785 (690–830) по сравнению с 565 (406–744) нг/мл ( $p=0,0001$ ), интерлейкин-10 (ИЛ-10) в мононуклеарах крови – 48 (1–228) по сравнению с 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – 90 (70–108) против 76 (54–105) ед. опт. плотн. ( $p=0,045$ ), лимфоциты с наличием апоптоза (CD95) – 16 (9–27) по сравнению с 11 (8–17) % ( $p=0,029$ ), спонтанный кислород-зависимый метаболизм моноцитов – 16 (12–21) по сравнению с 13 (9–17) ( $p=0,001$ ). Уровни показателей иммунной системы в крови у больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ИБС с ОКС без подъема сегмента ST составили: Т-хелперы – 37 (32–41) по сравнению с 42 (37–48) % ( $p=0,0006$ ) ( $R=-0,33$ ;  $p=0,0005$ ), реакция бластной трансформации лимфоцитов на неспецифический антиген – 38 (32–47) по сравнению с 50 (42–61) % ( $p=0,0004$ ) ( $R=-0,37$ ;  $p=0,0003$ ).

**Выводы.** Развитие ОКС прямо сочетается с повышенной активностью иммунной системы, о чем свидетельствуют высокая продукция провоспалительных С-реактивного белка, ИЛ-8, sICAM при низком уровне противовоспалительного ИЛ-10, выраженный гуморальный адаптивный иммунный ответ (по уровню антител к миокарду и тканям сосудов, CD40, ЦИК) и активное функциональное состояние моноцитов (по спонтанному НСТ-тесту, функциональному резерву, фагоцитозу) у больных ИБС с ОКС независимо от позиции сегмента ST по сравнению с больными со стабильной ИБС. Повышенные уровни антител к миокарду у больных со стабильной ИБС свидетельствуют об умеренном повреждении миокарда вследствие временной ишемии при приступах стенокардии даже при стабильном течении заболевания. У больных с ОКС высокие уровни антител к миокарду указывают на повреждение миокарда вследствие усиления ишемии при дестабилизации бляшки значительно раньше, чем клинические проявления ОКС. При ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными с ОКС без подъема сегмента ST отмечается активация нейтрофилов и подавление активности адаптивного Т-клеточного иммунитета (по уровню Т-хелперов, sCD40L, бластной трансформации лимфоцитов, интерферона  $\gamma$  в мононуклеарах, апоптоза лимфоцитов).

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, острый коронарный синдром, стабильная стенокардия.

**Comparative characteristics of the state of the immune system in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris and acute coronary syndrome**

О.М. Lomakovsky, Т.І. Gavrilenko, О.М. Parkhomenko, М.І. Lutai, О.А. Pidgaina, N.O. Rizhkova

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

**The aim** – to assess the relationship between the state of the immune system and the development of acute coronary syndrome in patients with IHD.

**Materials and methods.** The first group consisted of 64 patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome, mean age 54 (49–64) years; the second group – 223 patients with coronary artery disease with stable exertional angina, FC II–III, mean age 56 (49–63) years; the third group – 47 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation, mean age 61 (52–65) 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.** In patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome with ST segment elevation compared with patients with coronary artery disease with stable angina pectoris, the levels of indicators of the immune status in the blood were: CRP – 9.3 (5.3–12.0) versus 4.8 (2.4–8.1) mg/L ( $p=0.0001$ ), sICAM – 785 (690–830) versus 565 (406–744) ng/ml ( $p=0.0001$ ), IL-10 in blood mononuclear cells – 48 (1–228) versus 194 (21–758) pg/ml ( $p=0.0007$ ), circulating immune complexes – 90 (70–108) versus 76 (54–105) od. ( $p=0.045$ ), lymphocytes with apoptosis (CD95) – 16 (9–27) versus 11 (8–17) % ( $p=0.029$ ), spontaneous oxygen-dependent metabolism of monocytes – 16 (12–21) versus 13 (9–17) ( $p=0.001$ ). The levels of indicators of the immune system in the blood in patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome with ST segment elevation compared with patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome without ST segment elevation were: T-helpers – 37 (32–41) versus 42 (37–48) % ( $p=0.0006$ ) ( $R=-0.33$ ;  $p=0.0005$ ), reaction of lymphocyte blast transformation to nonspecific antigen – 38 (32–47) versus 50 (42–61) % ( $p=0.0004$ ) ( $R=-0.37$ ;  $p=0.0003$ ).

**Conclusions.** The development of acute coronary syndrome is directly combined with increased activity of the immune system, as evidenced by the high production of proinflammatory CRP, IL-8, sICAM with a low level of anti-inflammatory IL-10, a pronounced humoral adaptive immune response (in terms of antibodies to the myocardium and vascular tissues, CD40, circulating immune complexes) and active functional state of monocytes (according to cNCT test, functional reserve, phagocytosis) in patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome, regardless of the position of the ST segment in comparison with patients with stable coronary artery disease. Elevated levels of antibodies to the myocardium in patients with stable coronary heart disease indicate moderate myocardial damage due to temporary ischemia in angina attacks, even with a stable course of the disease. In patients with acute coronary syndrome, high levels of antibodies to the myocardium indicate myocardial damage due to increased ischemia in plaque destabilization much earlier than the clinical manifestations of acute coronary syndrome. In acute coronary syndrome with ST-segment elevation, compared with ACS patients without ST-segment elevation, activation of neutrophils and suppression of the activity of adaptive T-cell immunity is noted (by the level of T-helpers, sCD40L, blast transformation of lymphocytes,  $\gamma$ -interferon in mononuclear cells, apoptosis of lymphocytes).

**Key words:** innate immunity, adaptive immunity, acute coronary syndrome, stable angina pectoris.