

УДК 616.12-009.72+616.13-004.6:616-005.4-036
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.717>

Порівняльний аналіз прозапальної активності клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією і різною тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарного русла

М.І. Лутай¹, О.М. Ломаковський¹, Т.І. Гавриленко², І.П. Голікова¹,
М.П. Швидка¹, Н.Ю. Чубко¹

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

² ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити вплив прозапального стану клітинного та гуморального імунітету на виразність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали і методи. Обстежено 115 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження у хворих II–IV функціонального класу). При аналізі коронарограм визначали кількість уражених судин, ступінь і локалізацію стенозів. Розраховувалося сумарне ураження артерій серця (СУАС). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб з інтактними коронарними артеріями. Імунологічні показники досліджувалися в периферійній крові, взятій натще.

Результати. Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії виявив статистично значущий комплексний вплив антитіл до судин ($B=0,34$; $p=0,003$), антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності ($B=0,23$; $p=0,04$) та циркулюючих імунних комплексів ($B=0,25$; $p=0,03$) на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=5,9$; $p=0,001$) з найбільшим внеском антитіл до судин. Використання в регресійному аналізі некорелюючих між собою інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8 (прозапальні цитокіни) і фагоцитарного числа моноцитів (система фагоцитів) показали статистично значущий вплив на виразність та поширеність атеросклерозу за СУАС ($F=5,9$; $p=0,001$), за кількістю уражених коронарних артерій ($F=4,5$; $p=0,006$). Виявлено також сумарний вплив фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) (система прозапальних цитокінів) і НСТ нейтрофілів та моноцитів (система фагоцитів) на СУАС ($F=3,9$; $p=0,01$) і кількість уражених коронарних артерій ($F=3,6$; $p=0,02$). Виявлено значущий комплексний вплив некорелюючих запальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) і гуморального імунітету (антитіл до судин) на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=3,1$; $p=0,04$).

Висновки. Тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу при стабільній формі ІХС пов'язана з активністю адаптивної клітинної і гуморальної та вродженої фагоцитарної ланок імунної системи. У хворих зі стабільною ІХС на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу мають прямий сумарний вплив: у системі цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10; в системі гуморального імунітету – антитіла до компонентів артеріальної стінки, антитіла до окиснених

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н., ст. наук.
співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця,
ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка
М.Д. Стражеска” НАМН України»
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net
Стаття надійшла до редакції 4 квітня 2025 року

Lomakovsky Oleksandr Mykolayovych, PhD, senior researcher
of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart
Disease National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute
of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»
of the NAMS of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net
Received on 04.04.2025

ліпопротеїнів низької щільності та циркулюючі імунні комплекси. Одночасна активація систем прозапальних цитокінів, гуморального імунітету і фагоцитів також мають прямий сумарний вплив на виразність та поширеність коронарного атеросклерозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коронарний атеросклероз, запалення, клітинний та гуморальний імунітет.

За останні три десятиліття зниження смертності від серцево-судинних захворювань було досягнуто в основному завдяки зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і терапії, спрямованій на інші традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як гіпертонія, цукровий діабет, куріння і ожиріння [1]. Однак частка серцево-судинних захворювань у структурі смертності залишається значною [2]. У наш час існує величезна кількість експериментальних і клінічних доказів того, що атеросклероз є хронічним запальним захворюванням [3].

Останні дослідження показали, що як вроджені, так і адаптивні імунні механізми можуть прискорювати або гальмувати атеросклероз, що важливо в його профілактиці та лікуванні [4]. Важлива роль імунологічних компонентів у виникненні та хронізації атеросклерозу вийшла на перший план як клінічна мішень завдяки дослідженням, які демонструють переваги терапії, націленої на запалення та імунну систему при серцево-судинних захворюваннях [5, 6]. Було показано, що протизапальна дія терапії колхіцином знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) або ішемічною хворобою серця (ІХС) [7].

Щоб зрозуміти атерогенез, необхідно розглядати взаємодію між імунітетом і затримкою ліпідів в артеріальній стінці [8]. Розвиток бляшок ініціюється накопиченням ліпопротеїнів низької щільності в інтимі, де вони окиснюються і набувають імуногенних властивостей. Окиснення ЛПНЩ сприяє генерації різних імуногенних епітопів, які розпізнаються вродженою й адаптивною імунною системою. Відмінною рисою локального запалення в судинній стінці є рекрутування моноцитів у зону пошкодження, де вони трансформуються в макрофаги під дією хемотаксичних факторів, цитокінів, факторів росту і модифікованих ліпопротеїнів [9]. Макрофаги поглинають модифіковані ЛПНЩ за допомогою скавенджер-рецепторів, де надлишок холестерину етерифікується для зберігання в ліпідних краплях, надаючи макрофагам свій піноподібний вигляд [10]. Макрофаги бляшок мають знижену здатність мігрувати, пере-

шкоджаючи розсмоктуванню запалення та сприяючи прогресуванню бляшки. Стійке запалення веде до апоптозу макрофагів, а за відсутності ефективного ефероцитозу призводить до накопичення апоптотичних клітин, що сприяє утворенню некротичного ядра в бляшці [11]. Макрофаги бляшки можуть функціонувати і як антигенпрезентувальні клітини для активації адаптивної імунної системи, зокрема Т- та В-клітин.

Складність запалення при атеросклерозі була підкреслена дослідженнями на людях та мишах, які показали високу гетерогенність судинних лейкоцитів в атеросклеротичних ураженнях [12]. Існує тісна взаємодія між клітинами вродженого імунітету (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини) та адаптивними імунними клітинами (Т- і В-лімфоцити) в ініціації та прогресуванні атеросклерозу. Відповідно до нових уявлень про роль адаптивного імунітету при атеросклерозі активація CD4+ Т-клітин у відповідь на окиснений антиген ЛПНЩ ініціює утворення та сприяє поширенню атероми, тоді як CD8+ Т-клітини викликають розрив розвиненої атероми через свою цитотоксичну природу [13]. Як зазначено, хронічний повторний вплив антигену призводив до переважання підтипу Th1 і експресії інтерферону γ (ІФН- γ) CD4+ Т-клітинами в атеросклеротичних бляшках людини та миші. ІФН- γ також сприяє виробленню антитіл імуноглобуліну G2a В-лімфоцитами та посилює секрецію Th1-стимулюючих цитокінів, які запускають каскад проатерогенних процесів [14]. Кількість периферійних Т-клітин CD4+ і CD8+ була змінена в пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику. Крім того, CD4+ (хелперні), CD8+ (цитотоксичні) і CD4+CD25+Foxp3+ (регуляторні) Т-клітини крові є перспективними біомаркерами прогресування та дестабілізації ІХС [15].

ІХС є обструкцією коронарного кровообігу, що характеризується накопиченням ліпідів та фіброзних елементів у субендотеліальному просторі, що викликає такі стани, як стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія та ІМ. Накопичення модифікованих ліпідів є стимулом для інфільтрації імунних клітин у потовщену ділянку інтимі, яка згодом перетворюється на атеросклеротичні бляш-

ки, що можуть збільшуватися настільки, що звужують або перекривають просвіт артерії [16].

Мета роботи – визначити зв'язок прозапальних показників клітинного та гуморального імунітету в крові з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця для поглиблення вивчення впливу імунної системи на тяжкість коронарного атеросклерозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Це дослідження засновано на аналізі результатів обстеження 115 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження у хворих II–IV функціонального класу, ФК). Діагноз стабільної стенокардії визначали за даними незмінних клінічних проявів стенокардії напруження впродовж останніх двох місяців, позитивного навантажувального тесту та обструктивного ураження артерій серця за результатами коронарографії. Під час аналізу коронарограм визначали кількість уражених судин, ступінь і локалізацію стенозів. Розраховували сумарне ураження артерій серця за методикою G.G. Gensini [17].

Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб, середній вік – 49 (45–53) років, з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, відсутністю синдрому стенокардії та негативним результатом навантажувальних проб. Критеріями вилучення пацієнтів з дослідження були: наявність запальних процесів, інфекційних, онкологічних та ревматичних захворювань, хронічної серцевої недостатності IIБ–III стадії, ниркової або печінкової недостатності, алергічних захворювань, хвороб крові, нещодавніх травм, операцій та інвазивних втручань.

Імунологічні показники досліджувалися в периферійній крові, взятій натще. Лабораторні показники були досліджені порівняно з відповідними у практично здорових осіб. Рівні фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-2, ІЛ-10 та ІФН- γ визначали в сироватці крові та супернатанті моноклеарних клітин (змішана культивування моноцитів та лімфоцитів) (с/н МН) за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному фотоелектричному аналізаторі iEMS (LabSystems, Фінляндія) з використанням ELISA-наборів виробництва Amersham (США), Biosource (Канада) та Diaclone (Франція). З використанням методу імуноферментного аналізу, із застосуванням відповідних тест-систем також проводили кількісне визначення в сироватці крові високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) (DAI, США;

Diagnostic Automation, Канада), розчинного CD40 ligand (sCD40L) (тест-системи BenderMedSys, Австрія) та рівнів антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (Ат оЛПНЩ) (тест-системи Biomedica Gruppe, Німеччина). Визначення в сироватці крові вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та концентрації холестерину в складі імунних комплексів проводили спектрофотометричним методом на фотометрі BioSystems BTS-330 (Іспанія). Для кількісного визначення вмісту антитіл до антигенів тканин міокарда та судинної стінки (водно-сольові екстракти) використовували реакцію поглинання комплементу. Неспецифічну проліферативну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютенін (ФГА) та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів тканин судинної стінки оцінювали за реакцією бласттрансформації (РБТЛ).

Імунофенотипування лімфоцитів проводили за допомогою проточної лазерної цитометрії (цитометр FACScan Becton Dickinson та моноклональні антитіла виробництва Caltag laboratories, США). Визначали вміст у периферійній крові популяції лімфоцитів: CD3+19- (Т-клітини), CD3+4+8- (Т-хелпери/індуктори), CD3+4-8+ (Т-супресори/цитотоксичні клітини), CD3-16+ (природні кілери, НК-клітини), CD3-19+ (В-лімфоцити). Також досліджували експресію поверхневих антигенів: CD95+ (рецептор Fas (APO1), було доведено його роль у розвитку апоптозу); CD11+ (ліганд ICAM-1 лімфоцитів); CD40+ (рецептор коstimуляції В-лімфоцитів); CD120+ (рецептори ФНП- α на лімфоцитах); CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Поглиняльну активність нейтрофілів (нф) та моноцитів (мц) оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу (1,5 мкм) за методом Т.І. Івчик. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували спонтанний та індукований НСТ-тест.

Обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу Statistica. Порівняння груп за досліджуваними показниками проводилося з використанням непараметричних методів статистики. Дані представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Різницю між групами оцінювали за рівнем значущості p . Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U -критерій Манна – Вітні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для аналізу зв'язку двох ознак використовували коефіцієнт кореляції Спірмена та точне значення p . Для оцінки впливу найдієвішої

комбінації декількох 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

Пацієнти зі стабільною ІХС були поділені на групи залежно від сумарного ураження артерій серця (СУАС) за даними коронарографії: менше ніж 95 балів (менше ніж медіана в загальній групі) (1-ша група, $n=57$) та більше ніж 95 балів (більше ніж медіана в загальній групі) (2-га група, $n=58$), що відображає локалізацію, ступінь стенозу артерії та кількість атеросклеротичних уражень за методикою G.G. Gensini. СУАС в 1-й та 2-й групах становило відповідно 50 (33–73) та 138 (120–169) балів ($p=0,0001$), кількість уражених коронарних судин – $1,68 \pm 0,69$ та $2,75 \pm 0,43$ ($p=0,0001$). Пацієнти в 1-й та 2-й групах були однакового віку – відповідно 57 (49–62) та 56 (52–63) років ($p=0,71$), мали однакову давність клінічних проявів ІХС – 2,0 (1,0–6,0) та 4,5 (1,5–10,5) року ($p=0,09$) та однакову частоту клінічних проявів вазоспастичного компонента – 6 та 33 % ($p=0,34$). У другій групі спостерігали тенденцію до збільшення частоти наявності III–IV ФК – відповідно 68 та 82 % ($p=0,10$). Виявлена помірна пряма кореляція між СУАС та ФК ($R=0,31$; $p=0,01$). Пацієнти не відрізнялися за ФК: толерантність до фізичного навантаження в 1-й та 2-й групах була відповідно 105 (101–111) та 110 (103–113) Вт ($p=0,32$), подвійний добуток на порозі навантаження – 132 (111–140) та 126 (116–146) ум. од. ($p=0,51$). Пацієнти обох груп мали однакову загальну фракцію викиду лівого шлуночка – відповідно 59 та 58 % ($p=0,52$), однак післяінфарктний кардіосклероз частіше траплявся в 2-й групі – 55 та 32 % ($p=0,02$). Спостерігали пряму помірну кореляцію між СУАС та перенесеним ІМ ($R=0,26$; $p=0,009$).

Аналіз факторів ризику в 1-й та 2-й групах виявив наявність артеріальної гіпертензії відповідно у 74 та 70 % ($p=0,55$), цукрового діабету (ЦД) – 6 та 17 % ($p=0,09$), ожиріння – 54 та 39 % ($p=0,17$), гіперхолестеринемії (ГХЕ) – 28 та 45 % ($p=0,06$), гіпертригліцеридемії (ГТЕ) – 32 та 33 % ($p=0,42$). Виявлена слабка пряма кореляція між СУАС та ЦД ($R=0,21$; $p=0,04$), СУАС та ГХЕ ($R=0,19$; $p=0,04$).

Таким чином, знайдено дуже слабкий зв'язок між СУАС та перенесеним ІМ, ЦД та ГХЕ.

Для більш поглибленого вивчення зв'язку кількості та тяжкості стенозів уражених атеросклерозом коронарних артерій зі станом імунної системи були проаналізовані дані пацієнтів з мінімальним

та максимальним значеннями коронарного ураження. В 3-тю групу увійшли пацієнти з хронічною ІХС з одностудинним ураженням та незначним ступенем стенозу (менше ніж 50 %), в 4-ту групу – пацієнти з хронічною ІХС з ураженням трьох коронарних артерій та значним ступенем стенозу (більше ніж 75 %). Третя та четверта група не відрізнялися за віком – відповідно 58 (49–63) та 55 (50–62) років ($p=0,75$), за давністю клінічних проявів ІХС – 2 (1–8) та 4 (2–9) роки ($p=0,35$), кількістю пацієнтів з початком клінічних проявів ІХС у молодому віці (до 45 років) – 31 та 21 % ($p=0,35$), наявністю клінічних проявів динамічного коронарного стенозу – 31 та 28 % ($p=0,80$), але в 4-й групі частіше спостерігали післяінфарктний кардіосклероз – 22 та 44 % ($p=0,05$). Серед факторів ризику атеросклерозу в 4-й групі, на відміну від третьої, частіше траплявся ЦД – відповідно 24 та 3 % ($p=0,01$), за іншими ж факторами ризику відмінностей не було: артеріальна гіпертензія – 66 та 75 % ($p=0,41$), ожиріння – 56 та 52 % ($p=0,76$), ГХЕ – 41 та 29 % ($p=0,28$), ГТЕ – 32 та 40 % ($p=0,47$). Таким чином, за клінічними ознаками хворі з незначною та значною тяжкістю коронарного атеросклерозу відрізнялися за частотою наявності післяінфарктного кардіосклерозу та ЦД.

Дослідження стану клітинного імунітету показало, що в 1-й та 2-й групах рівень у крові Т-лімфоцитів становив відповідно 68 (62–71) та 71 (64–74) % ($p=0,21$), Т-хелперів/індукторів – 41 (34–45) та 43 (37–47) % ($p=0,25$), Т-супресорів/цитотоксичних – 26 (21–29) та 25 (22–28) % ($p=0,56$), Тх/Тс – 1,6 (1,2–2,1) та 1,7 (1,3–2,1) ум. од. ($p=0,26$), активована бластна трансформація лімфоцитів із ФГА – відповідно 44 (40–51) та 43 (37–54) % ($p=1,00$), кількість лімфоцитів з CD95+ – 10,8 (8,1–17,6) та 10,1 (8,3–15,4) % ($p=0,60$). Рівень ІЛ-2 сироватки крові, що регулює клітинну імунну відповідь, у групах становив відповідно 20 (16–46) та 16 (14–66) пг/мл ($p=0,48$), для ІФН- γ сироватки крові – 10,3 (9,6–12,3) та 11,0 (10,0–12,4) пг/мл ($p=0,34$), для спонтанного ІФН- γ в с/н МН – 6,5 (1,1–13,0) та 7,0 (1,8–20,0) пг/мл ($p=0,75$), для індукованого ІФН- γ в с/н МН – 15,3 (11,0–127,0) та 14,8 (9,4–25) пг/мл ($p=0,80$). Аналіз клітинного імунітету свідчить про підвищену його активність у хворих з ІХС, але не пов'язану з розподілом за тяжкістю коронарного ураження на більше та менше ніж медіана.

Зіставлення клітинної ланки імунітету показало, що в 4-й та 3-й групах загальний рівень Т-лімфоцитів становив відповідно 68 (64–74) та 67 (62–72) % ($p=0,27$), Т-хелперів/індукторів – 42 (36–45) та 44 (36–49) % ($p=0,33$), Т-супресорів/цитотоксичних – 26 (23–31) та 24 (21–28) % ($p=0,25$), регуляторний індекс Тх/Тс – 1,7 (1,2–2,0) та 1,6 (1,3–2,2) ум. од. ($p=0,46$), функціональна здатність Т-лімфоцитів до проліферації за РБТЛ з ФГА – 42 (37–54)

Таблиця 1

Гуморальна ланка специфічного імунітету в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	В-лц	CD 40+	Ат оЛПНЩ	Ат до пошкодженого міокарда	Ат до склерозованої аорти	ЦІК	ІЛ-4 крові	ІЛ-10 крові	сІЛ-10	іІЛ-10
3-тя	-18	+26	+21	0	0	+55°	-61°	+163°	-56	+121
4-та	-22	+11	+109°	0	+50*	+69°	+18*	+174°	+451*°	+177*°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). В-лц – В-лімфоцити; Ат – антитіла; оЛПНЩ – окиснені ліпопротеїни низької щільності; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси; ІЛ – інтерлейкін; сІЛ-10 – спонтанний ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин; іІЛ-10 – індукований ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин.

та 44 (41–53) % ($p=0,40$), кількість лімфоцитів з апоптозом (CD95+) – 10,5 (8,0–15,2) та 12,0 (8,1–16,5) % ($p=0,69$). Рівень ІЛ-2 у сироватці крові, що характеризує активність Т-лімфоцитів, у 4-й та 3-й групах становив відповідно 17 (14–68) та 38 (20–160) пг/мл ($p=0,66$), для ІНФ γ сироватки крові – 11 (10–12) та 10 (8–10) пг/мл ($p=0,07$), для спонтанного рівня в с/н МН – 2,4 (1,1–9,0) та 6,5 (1,0–9,5) пг/мл ($p=0,61$), що свідчить про відсутність різниці між групами.

Для оцінки зв'язку різних факторів клітинного імунітету з поширеністю та тяжкістю ураження коронарних артерій виділено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні один від одного показники: CD3+CD4+ (1-й фактор), CD3+CD8+ (2-й фактор), специфічна сенсibiliзація лімфоцитів до антигенів судинної стінки (3-й фактор). Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії не виявив сумарного впливу факторів клітинного імунітету CD3+CD4+, CD3+CD8+ та сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів судинної стінки на поширеність та тяжкість коронарного атеросклерозу за СУАС ($F=1,4$; $p=0,25$) у пацієнтів зі стабільною ІХС.

За нашими даними, показники клітинного специфічного імунітету в кров'яному руслі мало свідчили про участь цієї ланки імунної відповіді у формуванні значного атеросклеротичного ураження в стінці коронарних судин за даними коронарографії. Роль Т-клітин і ІНФ γ -секретуючих Тх1-клітин як ключових факторів запалення в бляшці добре документовано [18]. Так, загальна популяція Т-лімфоцитів у бляшках представлена двома основними субпопуляціями: CD4+ (хелперними) і CD8+ (супресорними/цитотоксичними) клітинами. Однак рівні CD4+ та CD8+ в крові не були пов'язані з ІМ або стенокардією [19]. Маркери адаптивного імунітету, що циркулюють у крові, навіть були асоційовані з дрібнішими бляшками в сонних артеріях і меншим внутрішньобляшковим крововиливом [20].

Вивчення гуморальної ланки специфічного імунітету в 1-й та 2-й групах показало, що рівень

В-лімфоцитів крові становив 10,2 (7,9–13,3) та 9,5 (7,3–11,6) % ($p=0,12$), активність В-клітин за CD40+ – відповідно 7,9 (6,7–9,5) та 8,6 (5,9–10,2) % ($p=0,82$), специфічних антитіл до пошкодженого міокарда – 10 (5–20) та 10 (10–20) ум. од. ($p=0,72$), специфічних антитіл до пошкодженої аорти – 5 (0–15) та 10 (0–20) ум. од. ($p=0,72$), специфічних антитіл до оЛПНЩ – 318 (186–466) та 282 (211–690) Од/мл ($p=0,79$), рівні ІЛ-4 сироватки крові – 8,1 (4,8–33,5) та 19,1 (15,0–41,0) пг/мл ($p=0,12$), ІЛ-10 сироватки крові – 9,2 (7,8–13,0) та 10,0 (9,0–10,5) пг/мл ($p=0,86$), спонтанного ІЛ-10 в с/н МН – 95 (13–632) та 122 (20–1180) пг/мл ($p=0,55$), індукованого ІЛ-10 в с/н МН – 39 (10–284) та 301 (12–895) пг/мл ($p=0,40$). Відсутність різниці між групами можна пояснити, можливо, грубим критерієм розподілу пацієнтів на більше та менше ніж медіана коронарного ураження за даними коронарографії.

Визначення показників гуморальної ланки специфічного імунітету показало, що в 4-й та 3-й групах рівень антитіл до міокарда пошкодженого становив відповідно 10 (10–15) та 10 (10–15) ум. од. ($p=0,40$), антитіл до аорти склерозованої – 15 (10–20) та 0 (0–10) ум. од. ($p=0,03$), антитіл до оЛПНЩ – 333 (242–590) та 193 (178–438) Од/мл ($p=0,23$). Рівень В-лімфоцитів у групах – відповідно 9,6 (7,5–11,7) та 10,1 (7,2–12,8) % ($p=0,84$) (табл. 1).

У 4-й групі порівняно з 3-ю були значно підвищені рівні інтерлейкінів, які, як вважають, стимулюють розвиток імунної відповіді за гуморальним типом: спонтанний рівень ІЛ-10 у с/н МН – відповідно 716 (110–1216) та 57 (12–436) пг/мл ($p=0,05$), індукований ІЛ-10 – 775 (590–960) та 62 (10–198) пг/мл ($p=0,05$); ІЛ-4 сироватки крові – 22,5 (13,8–50,6) та 7,4 (4,4–30,5) пг/мл ($p=0,05$).

За даними літератури, оцінка рівнів у крові ІЛ-10 та ІЛ-4 не є однозначною. Синтез Т-хелперами 2-го типу ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13 та ІЛ-25 стимулює переважно гуморальну ланку імунітету. ІЛ-4 посилює диференціювання Тх0 в Тх2-лімфоцити та активацію не тільки В-, а і Т-лімфоцитів. Як кошти-мулюючий агент ІЛ-4 підтримує проліферацію

активованих В- і Т-лімфоцитів. ІЛ-10 виявляють у зрілих бляшках і вважають, що він відіграє активну роль, обмежуючи запалення в судинній стінці [21]. До потенційно антиатерогенних ефектів належать здатність ІЛ-10 регулювати спричинену моноцитами деградацію матриксу судинної стінки, пригнічувати прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-6) та хемокіни (ІЛ-8, макрофагальний протеїн запалення 1 та 2). При атеросклерозі ІЛ-10 здатний зменшувати реакцію імунної системи шляхом пригнічення вироблення продуктів окиснення та послаблення реакції Т-лімфоцитів на дію антигенів [22]. Але більшість протизапальних цитокінів мають і прозапальні властивості. ІЛ-10 разом із фактором стимуляції колонії макрофагів здатний стимулювати ріст та диференціацію моноцитів у макрофаги [23]. ІЛ-10 може перешкоджати програмованій загибелі клітин – апоптозу.

Різні дані щодо ІЛ-10 представлені і в клінічних дослідженнях. У хворих на нестабільну стенокардію сироватковий рівень ІЛ-10 виявився нижчим, ніж у хворих на стабільну стенокардію. Також низький рівень циркулюючого ІЛ-10 був пов'язаний із більш вираженим атеросклеротичним ураженням [24]. Водночас рівень циркулюючого протизапального ІЛ-10 був пов'язаний із високим ризиком серцево-судинних захворювань серед людей похилого віку без попередніх ССЗ. Виявлено прямий зв'язок концентрації ІЛ-10 у сироватці крові з прогресуванням ступеня стенозу сонної артерії та несприятливою зміною морфології атеросклеротичної бляшки [25]. Пацієнти з високою концентрацією ІЛ-10 характеризувалися значуще вищим ризиком смерті.

У невеликих клінічних дослідженнях у пацієнтів зі стабільною та нестабільною стенокардією рівні ІЛ-10 були незмінними, збільшеними або зменшеними порівняно з контрольною групою. Крім того, підвищені рівні циркулюючого ІЛ-10 були пов'язані з поліпшенням або погіршенням [26] прогнозу у хворих на гострий коронарний синдром. У нашому дослідженні високі рівні ІЛ-4 та ІЛ-10 в сироватці крові та супернатанті були пов'язані з тяжким атеросклерозом коронарних судин.

Аналіз багатофакторної покрокової лінійної регресії виявив статистично значущий комплексний вплив антитіл до судин ($B=0,34$; $p=0,003$), антитіл до оЛПНЩ ($B=0,23$; $p=0,04$) та ЦІК ($B=0,25$; $p=0,03$) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=5,9$; $p=0,001$) з найбільшим внеском антитіл до судин. Це збігається з даними літератури. Аналіз підмножин В-клітин свідчить про проатерогенні ефекти В2 клітин. Проатерогенну роль відводять і ІgG антитілам [27]. Наприклад, ІgG антитіла до АроВ100 сприяли розвитку атеро-

склерозу в мишей. Рівні антитіл до білка теплового шоку 60 (HSP60) були пов'язані з атеросклерозом сонних артерій та підвищеним серцево-судинним ризиком. У пацієнтів з тяжким атеросклерозом, як правило, вищі титри антитіл до оЛПНЩ [28]. Гуморальні відповіді на модифіковані ЛПНЩ є патогенними внаслідок утворення комплексів антиген-антитіло, що містять модифіковані ЛПНЩ та ІgG антитіла. Їх патогенний потенціал визначається тим, що вони містять переважно імуноглобуліни G1 і G3, легко дифундують через ендотеліальний бар'єр, здатні активувати систему комплементу та взаємодіяти з Fc γ -рецепторами на фагоцитах, що призводить їх до активації та розвитку запалення внаслідок стимуляції вивільнення прозапальних цитокінів, хемокінів, активних радикалів кисню і металопротеїназ матриксу з цих клітин [29]. ЦІК, що містять окиснені ЛПНЩ та антитіла до них, виявляють як у циркулюючій крові, так і в атеросклеротичних бляшках, і за прозапальними та проатерогенними властивостями вони значно перевершують окиснені ЛПНЩ [30].

Моноцити як представники вродженої імунної системи відіграють важливу роль в ініціації, поширенні та прогресуванні атеросклерозу, у переході від стабільної до нестабільної бляшки [31]. Високий рівень циркулюючих моноцитів був незалежним предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС [32] і предиктором ступеня тяжкості ІХС [33]. Було зазначено, що функціональні показники нейтрофілів також були тісно пов'язані з частотою деяких серцево-судинних захворювань [34].

При оцінці активності циркулюючих моноцитів та нейтрофілів, а саме рівнів продукції реактивних радикалів кисню фагоцитами, ми виявили, що в першій та другій групах спонтанний НСТ-тест моноцитів був однаково підвищений та дорівнював відповідно 13 (9–16) та 16 (11–20) % ($p=0,039$) ($R=0,17$; $p=0,077$), функціональний резерв (ФР) моноцитів – 28 (15–53) та 26 (0–50) % ($p=0,19$). Спонтанний НСТ-тест нейтрофілів у двох групах хворих був однаково високий – відповідно 55 (42–64) та 57 (44–64) % ($p=0,80$), ФР нейтрофілів – 12 (0–20) та 10 (0–25) % ($p=0,70$), фагоцитарне число (ФЧ) нейтрофілів – 5,5 (5,2–5,8) та 5,2 (5,0–5,8) ум. од. ($p=0,14$). Кількість натуральних кілерів у двох групах – відповідно 11,0 (8,2–13,3) та 10,4 (8,1–13,6) % ($p=0,93$). Кількість нейтрофілів зі схильністю до апоптозу було відповідно 11,0 (10,3–12,5) та 10,3 (9,8–10,8) % ($p=0,42$). СРБ як показник гуморальної ланки неспецифічної резистентності у першій та другій групах дорівнював відповідно 4,4 (2,6–7,3) та 5,5 (2,7–12,4) мг/л ($p=0,31$). Таким чином, відмінностей між першою та другою групою не виявлено.

Таблиця 2

Функціональна активність фагоцитів у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	сНСТ нф	ФР нф	CD95+нф	сНСТ мц	ФР мц	МСР-1	НК-клітини
3-тя	+119°	-76°	+50	+8	-41°	+155°	-23
4-та	+108°	-80°	+73	+42*°	-83*°	+116°	-19

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі (p<0,05); ° – в контрольній (p<0,05). сНСТ – спонтанний та індукований НСТ-тест; нф – нейтрофіли; ФР – функціональний резерв; мц – моноцити; МСР-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн; НК-клітини – природні кілери.

Таблиця 3

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця з низьким та високим сумарним ураженням артерій серця (% відхилення від контролю)

Група	ФНП-α крові	сФНП-α	іФНП-α	ІЛ-6 крові	сІЛ-6	іІЛ-6	ІЛ-8 крові	сІЛ-8	іІЛ-8	ТФР-β	С-РБ
1-ша	+21	+168v	-32	-7	+144°	+189°	+45	+122°	+2	+208°	+193°
2-га	+30	+1004*°	+460*°	+27	+264°	+931*°	+45	+160°	-52*°	+123°	+323°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 1-й групі (p<0,05); ° – в контрольній (p<0,05). ФНП-α – фактор некрозу пухлин α; с – спонтанний; і – індукований; ІЛ – інтерлейкін; ТФР-β – трансформувний фактор росту β; С-РБ – С-реактивний білок.

Спонтанний киснезалежний метаболізм моноцитів за НСТ-тестом був більший у 4-й групі – відповідно 17 (13–21) та 13 (9–16) % (p=0,04) (R=0,22; p=0,006), а функціональний резерв моноцитів – менший – 11 (5–31) та 37 (29–75) % (p=0,02) (R=-0,15; p=0,07) (табл. 2).

Рівень метаболізму нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом був однаково високим – відповідно 56 (44–61) та 58 (43–67) % (p=0,54). Кількість природних кілерів у двох групах також не відрізнялася – відповідно 11,4 (7,6–14,8) та 10,8 (8,1–12,5) % (p=0,62). Таким чином, функціональна активність нейтрофілів між групами була однаковою. Тяжкість коронарного атеросклерозу слабо, але статистично значуще корелює з високою функціональною активністю моноцитів, що може свідчити про їх зв'язок. Цей зв'язок дуже важливий, бо більшість макрофагів бляшки утворюються з циркулюючих моноцитів. Останні рекрутуються до стінки судин, диференціюються на кілька фенотипів макрофагів, розмножуються *in situ* та мають різні форми загибелі [35]. Активация макрофагів істотно впливає на розвиток, прогресування та ускладнення атеросклерозу [36]. У судинах макрофаги підтримують локальну запальну реакцію, поширюють розвиток бляшки та сприяють тромбозу [37].

Аналіз логістичної регресії не виявив залежності між поширеністю та тяжкістю коронарного атеросклерозу за балами СУАС та комплексним предиктором системи фагоцитів: НСТ нф (1-й фак-

тор), ФЧ мц (2-й фактор), НСТ мц (3-й фактор) ($\chi^2=5,49$; p=0,14).

Оскільки одні й ті самі цитокини можуть вироблятися різними клітинами (Т-, В-лімфоцитами, моноцитами, нейтрофілами, натуральними кілерами, ендотелієм), цитокиновий статус аналізувався окремо від ланок їх продуцентів. Прозапальний цитокиновий профіль у хворих першої та другої груп наведено в табл. 3.

ФНП-α сироватки крові в першій та другій групах становив відповідно 40 (13–45) та 43 (26–69) пг/мл (p=0,29); спонтанний синтез ФНП-α в с/н МН – 150 (67–850) та 618 (122–2060) пг/мл (p=0,03) (R=0,37; p=0,005); індукований синтез ФНП-α – 85 (38–1443) та 700 (266–6500) пг/мл (p=0,03) (R=0,50; p=0,05). Рівень ІЛ-6 в сироватці крові в групах був відповідно 7 (5–10) та 10 (5–21) пг/мл (p=0,37), спонтанний ІЛ-6 в с/н МН – 2280 (785–4591) та 3401 (1860–4471) пг/мл (p=0,25), індукований ІЛ-6 в с/н МН – 1010 (610–1620) та 3610 (1860–5160) пг/мл (p=0,04) (R=0,49; p=0,06). Не відрізнялися в групах рівні ІЛ-8 у плазмі крові – 12 (11–14) та 12 (9–13) пг/мл (p=0,25), рівні спонтанного ІЛ-8 в с/н МН – 1965 (1050–2965) та 2213 (948–2436) пг/мл (p=0,67). Але в групах відрізнялися рівні індукованого ІЛ-8 – відповідно 2800 (2306–3830) та 1320 (1200–1350) пг/мл (p=0,02) (R=0,90; p=0,01). Незважаючи на грубий розподіл пацієнтів за тяжкістю ураження коронарного русла на більше та менше ніж медіана, тяжкість ураження прямо залежала від рівнів ФНП-α та ІЛ-6.

Таблиця 4

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від тяжкості ураження коронарних судин за даними коронарографії (% відхилення від контролю)

Група	ФНП- α крові	сФНП- α	іФНП- α	ІЛ-6 крові	сІЛ-6	іІЛ-6	сІЛ-8	ТФР- β	С-РБ
3-тя	+15	+52	-50	-20	+41	+181°	+117°	+238°	+293°
4-та	+58	+775*°	+172*°	-7	+289°	+503*°	+88°	+138°	+240°

Показник статистично значущо відрізняється від такого: * – в 3-й групі ($p < 0,05$); ° – в контрольній ($p < 0,05$). ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; с – спонтанний; і – індукований; ІЛ – інтерлейкін; ТФР- β – трансформівний фактор росту β ; С-РБ – С-реактивний білок.

Визначення цитокинового профілю в 4-й та 3-й групах показало різні рівні в с/н МН прозапального спонтанного ФНП- α – відповідно 85 (51–270) та 490 (285–1986) пг/мл ($p=0,004$), індукованого ФНП- α – 62 (21–120) та 340 (266–700) пг/мл ($p=0,04$), індукованого рівня прозапального ІЛ-6 – 2110 (1600–5220) та 985 (610–1040) пг/мл ($p=0,02$) (табл. 4).

Не відрізнялися в 3-й та 4-й групах рівні прозапальних спонтанного ІЛ-6 – відповідно 1320 (680–4400) та 3640 (2000–4900) пг/мл ($p=0,16$), спонтанного ІЛ-8 – 1660 (540–2965) та 1920 (1060–2360) пг/мл ($p=0,80$). Таким чином, значна тяжкість коронарного атеросклерозу супроводжується статистично значущо більшим рівнем імунного запалення, що може свідчити про їх зв'язок. Ці дані підтверджуються іншими роботами щодо циркулюючих маркерів запалення і розвитком ІХС [38]. Визначено, що системне запалення має значення самостійного незалежного фактора патогенезу атеросклерозу і сприяє розвитку його судинного і метаболічного компонентів. Вищі рівні циркулюючого ФНП- α були пов'язані з більшою кількістю атеросклеротичних бляшок [39]. Показано, що плазмові рівні ФНП- α відображають рівень запалення в тканинах бляшки і можуть бути використані як сурогатні маркери ідентифікації пацієнтів із високим ризиком нестабільності бляшок [40].

Аналіз багатофакторної лінійної регресії щодо залежності тяжкості та поширеності атеросклеротичного ураження коронарних артерій від рівня прозапальних цитокинів не виявив статистично значущої залежності СУАС від комбінованого предиктора: ФНП- α (1-й фактор), ІЛ-6 (2-й фактор) і СРБ (3-й фактор) ($F=1,2$; $p=0,32$); від ІЛ-8 (1-й фактор), sVCAM (2-й фактор) і sICAM (3-й фактор) ($F=1,4$; $p=0,27$). Якщо відійти від пропонуваного факторним аналізом показників, то виявлено сумарний вплив не корелюючих між собою прозапальних цитокинів (ІЛ-6, -8, -10) на тяжкість і поширеність коронарного атеросклерозу за СУАС ($F=2,8$; $p=0,043$).

Для оцінки комплексного (сумарного) впливу факторів прозапальних цитокинів, клітинного та гуморального імунітету, системи фагоцитів на

поширеність та тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних артерій виділено (згідно з факторним аналізом) чотири групи незалежних одна від одної змінних: ІЛ-6, ІЛ-8, ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф та мц, ФНП- α , sCD40L (2-й фактор), антитіла до оЛПНЩ, антитіла до судин (3-й фактор), СРБ, сенсibilізація лімфоцитів до антигенів судинної стінки, CD3+CD4+ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу за балами СУАС ($R=0,16$; $F=0,43$; $p=0,78$). Також не було виявлено сумарного впливу CD3+CD8+ (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibilізації лімфоцитів (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу за балами СУАС ($R=0,22$; $F=0,58$; $p=0,68$). Також не було виявлено сумарного впливу ФМ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість балів СУАС ($R=0,28$; $F=1,3$; $p=0,26$).

Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($R=0,22$; $F=0,90$; $p=0,47$). Також не було виявлено сумарного впливу CD3+CD8+ (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibilізації лімфоцитів до антигенів судинної стінки (4-й фактор) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($R=0,35$; $F=1,8$; $p=0,13$). Також не було виявлено сумарного впливу ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість балів СУАС ($R=0,32$; $F=1,7$; $p=0,16$).

Аналіз багатофакторної лінійної регресії не виявив комплексного сумарного впливу ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ мц (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор) та СРБ (4-й фактор) на поширеність коронарного атеросклерозу за кількістю уражених судин ($R=0,16$; $F=0,47$; $p=0,76$). Також не було вияв-

лено сумарного впливу CD8 (1-й фактор), ФНП- α (2-й фактор), антитіл до судин (3-й фактор), сенсibilізації лімфоцитів до антигенів судинної стінки (4-й фактор) на поширеність коронарного атеросклерозу за кількістю уражених судин ($R=0,15$; $F=0,24$; $p=0,91$). Не було виявлено сумарного впливу ФЧ мц (1-й фактор), НСТ нф (2-й фактор), антитіл до оЛПНЩ (3-й фактор), CD3+CD4+ (4-й фактор) на кількість уражених атеросклерозом судин ($R=0,22$; $F=0,73$; $p=0,58$).

Якщо не брати до уваги результати факторного аналізу, то використання в регресійному аналізі некорелюючих між собою ІЛ-6, ІЛ-8 (прозапальні цитокіни) і ФЧ мц (система фагоцитів) показали статистично значущий вплив на тяжкість та поширеність атеросклерозу за СУАС ($F=5,9$; $p=0,001$), за кількістю уражених коронарних артерій ($F=4,5$; $p=0,006$). Виявлено також сумарний вплив ФНП- α (система прозапальних цитокінів) та НСТ нф та мц (система фагоцитів) на СУАС ($F=3,9$; $p=0,01$) і кількість уражених коронарних артерій ($F=3,6$; $p=0,02$). Виявлено значущий комплексний вплив некорелюючих запальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) і гуморального імунітету (антитіла до судин) на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу ($F=3,1$; $p=0,04$).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено залежність між показниками системного запалення в крові та виразністю коро-

нарного атеросклерозу. Поєднання декількох показників має сильну передбачувальну здатність у діагностиці важкого коронарного ураження.

2. Кількість уражених атеросклерозом коронарних судин в поєднанні зі ступенем коронарного стенозу прямо пов'язані з рівнем прозапальних (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, -8) та протизапальних (інтерлейкін-10, -4) цитокінів, активністю моноцитів та активністю гуморального специфічного імунітету (за рівнем антитіл до тканин судин).

3. На тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця мають прямий сумарний вплив: у системі цитокінів – інтерлейкін-6, -8 та -10; у системі гуморального імунітету – антитіла до компонентів артеріальної стінки, антитіла до окиснених ліпопротеїнів низької щільності та циркулюючі імунні комплекси.

4. Одночасна активація систем прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, -8, фактор некрозу пухлин α), гуморального імунітету (антитіл до компонентів артеріальної стінки) і фагоцитів (НСТ для нейтрофілів та моноцитів, фагоцитарне число моноцитів) мають сумарний прямий вплив на тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

5. Тяжкість та поширеність коронарного атеросклерозу при стабільній формі ішемічної хвороби серця пов'язана з активністю адаптивної клітинної і гуморальної та вродженої фагоцитарної ланок імунної системи.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, методологія – М.Л., О.Л., Т.Г.; збір клінічного матеріалу – О.Л., І.Г., М.Ш., Н.Ч.; аналіз даних – О.Л.; написання статті – О.Л.; редагування статті – М.Л., Т.Г.; керівництво роботою – М.Л., Т.Г.

Література

1. Bea AM, González-Guerrero A, Cenarro A, Lamiquiz-Moneo I, Climent E, Jarauta E. Association of HDL cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2025;400:118617. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118617>
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur. Heart J*. 2020;41:12-85. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz065>
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;123:1118–1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
4. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Res*. 2019;124(2):315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
5. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke Y-X, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nature Reviews Cardiol*. 2022;19(8):522-542. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00668-4>
6. Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-619. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310527>
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021372>
8. Tsiatoulas D, Eslami M, Obermayer G, Clement M, Smeets D, et al. APRIL limits atherosclerosis by binding to heparan sulfate proteoglycans. *Nature*. 2021;597(7874):92-96. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03818-3>
9. Hovland A, Jonasson L, Garred P, et al. The complement system and tolllike receptors as integrated players in the

- pathophysiology of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):480-494. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.038>
10. Marcovecchio PM, Thomas GD, Mikulski Z, et al. Scavenger receptor CD36 directs nonclassical monocyte patrolling along the endothelium during early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:2043-2052. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309123>
 11. Bäck M, Yurdagul AJ, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
 12. Zernecke A, Winkels H, Cochain C, Williams JW, Wolf D, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas. *Circ. Res*. 2020;127(3):402-426. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120>
 13. Li Q, Ming T, Wang Y, Ding S, Hu C, Zhang C, et al. Increased Th9 cells and IL-9 levels accelerate disease progression in experimental atherosclerosis. *Am J Transl Res*. 2017;9:1335-1343. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1263>
 14. Krishnaswamy JK, Alsén S, Yrlid U, Eisenbarth SC, Williams A. Determination of T follicular helper cell fate by dendritic cells. *Front Immunol*. 2018;9:2169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02169>
 15. Neupane R, Jin X, Sasaki T, Li X, Murohara T, Cheng XW. Immune Disorder in Atherosclerotic Cardiovascular Disease – Clinical Implications of Using Circulating T-Cell Subsets as Biomarkers. *Circulation*. 2019;83(7):1431-1438. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0114>
 16. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-2641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
 17. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80105-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80105-2)
 18. Tsiatoulas B, Tsiatoulas D, Sage AP, et al. Cells in Atherosclerosis: Closing the Gap From Bench to Bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):296-302. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303569>
 19. Olson NC, Siitani CM, Doyle MF, Huber SA, Landay AL. Innate and adaptive immune cell subsets as risk factors for coronary heart disease in two population-based cohorts. *Atherosclerosis*. 2020;300:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.011>
 20. Fani L, van Dam-Nolen DHK, Vernooij M, Kavousi M. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2021;325:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.040>
 21. Uyemura K, Demer LL, Castle SC. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996;97:2130-2138. <https://doi.org/10.1172/jci118650>
 22. De Waal-Malefyt R, Haanen J, Spits H, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T-cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med*. 1991;174:915-924. <https://doi.org/10.1084/jem.174.4.915>
 23. Hashimoto S, Yamada M, Motoyoshi K, et al. Enhancement of macrophage colony-stimulating factor-induced growth and differentiation of human monocytes by interleukin-10. *Blood*. 1997;89(1):315-321. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.1.315>
 24. Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Boersma E, Garcia-Garcia HM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010>
 25. Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008>
 26. Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94:724-729. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119271>
 27. Tsiatoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114:1743-1756. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301145>
 28. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30:2311-2316. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179697>
 29. Virella G, Lopes-Virella MF. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):239-246. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.025>
 30. Fang JC, Kinlay S, Behrendt D, et al. Circulating antibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac trans plantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:2044-2050. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000040854.47020.44>
 31. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541-1551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>
 32. Yamamoto E, Sugiyama S, Hirata Y, et al. Prognostic significance of circulating leukocyte subtype counts in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;255:210-216. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.033>
 33. Gijssberts CM, Ellenbroek GHJM, ten Berg MJ, et al. Effect of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio on Heart Failure Characteristics and Hospitalizations in a Coronary Angiography Cohort. *Amer J Cardiol*. 2017;120(6):911-916. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.020>
 34. Anoop DS, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani AD, Hemingway H. Neutrophil Counts and Initial Presentation of 12 Cardiovascular Diseases. A CALIBER Cohort Study. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;69(9):114-123. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.022>
 35. Ensan S, Li A, Besla R, et al. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1(+) precursors and circulating monocytes immediately after birth. *Nat Immunol*. 2016;17:159-168. <https://doi.org/10.1038/ni.3343>
 36. Mallat Z. Macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37:e92-e98. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309730>
 37. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

- 2020;40(1):20-33. <https://doi.org/10.1161/atvba-ha.119.312802>
38. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
39. Bhatt LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010>
40. Edsfeldt A, Grufman H, Ascuitto G, et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019>

Comparative analysis of the pro-inflammatory activity of cellular and humoral immune system components in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris and varying degrees of atherosclerotic coronary artery disease

M.I. Lutai¹, O.M. Lomakovskiy¹, T.I. Gavrilenko², I.P. Golikova¹, M.P. Shvydka¹, N.Yu. Chubko¹

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the influence of the pro-inflammatory state of cellular and humoral immunity on the severity of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease.

Materials and methods. 115 patients with coronary artery disease (stable angina of exertion in patients of functional class II–IV) were examined. When analyzing coronarograms, the number of affected vessels, the degree and localization of stenoses were taken into account. The total damage to the heart arteries was calculated. The control group consisted of 30 practically healthy individuals with intact coronary arteries. Immunological parameters were studied in peripheral blood taken on an empty stomach.

Results. Multivariate stepwise linear regression analysis revealed a statistically significant complex effect of anti-vascular antibodies ($B=0.34$; $p=0.003$), anti-vLDL antibodies ($B=0.23$; $p=0.04$) and CIC ($B=0.25$; $p=0.03$) on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis ($F=5.9$; $p=0.001$) with the greatest contribution of anti-vascular antibodies. The use of uncorrelated IL-6, IL-8 (pro-inflammatory cytokines) and MF mts (phagocyte system) in the regression analysis showed a statistically significant effect on the severity and prevalence of atherosclerosis according to SUAS ($F=5.9$; $p=0.001$), according to the number of affected CA ($F=4.5$; $p=0.006$). The total effect of TNF α (pro-inflammatory cytokine system) and NST NF and MC (phagocyte system) on SUAS ($F=3.9$; $p=0.01$) and the number of affected CA ($F=3.6$; $p=0.02$) was also revealed. A significant complex effect of uncorrelated inflammatory cytokines (IL-6, TNF α) and humoral immunity (Antibodies to vessels) on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis was revealed ($F=3.1$; $p=0.04$).

Conclusions. The severity and prevalence of coronary atherosclerosis in stable CHD is associated with the activity of the adaptive cellular, humoral, and innate phagocytic components of the immune system. The severity and prevalence of coronary atherosclerosis in patients with stable CHD is directly affected by the cytokine system – IL-6, IL-8 and IL-10; in the humoral immunity system – Antibodies to arterial wall components, Antibodies to oLDL and CIC. Simultaneous activation of proinflammatory cytokine systems, humoral immunity and phagocytes also have a direct cumulative effect on the severity and prevalence of coronary atherosclerosis.

Key words: ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, inflammation, cellular and humoral immunity.