

Стан Т-клітинного та гуморального імунітету у хворих на ішемічну хворобу серця з дисліпідемією та оксидантним стресом

О.М. Ломаковський

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, оксидантний стрес

Ще на початку ХХ ст. відомий руський вчений Н.Н. Анічков довів експериментально можливість розвитку атеросклерозу у тварин при холестериновій дієті [1]. Проте із середини 1970-х років уявлення про роль порушень холестеринового метаболізму в генезі атеросклерозу суттєво змінилися. Згідно з аутоімунною теорією патогенезу атеросклерозу атеросклеротичний процес спричиняють більшою мірою не самі ліпопротеїни, а аутоімунні комплекси, що містять ліпопротеїни як антиген [4, 5]. Гіпотезу про роль запального процесу в розвитку атеросклерозу висунув ще R. Virchow у 1856 р. [18]. R. Ross та співавтори підкресливали тотожність запалення і атеросклерозу [17]. Про запальний характер ураження судин при атеросклерозі свідчив В.І. Мазуров за даними морфологічних досліджень [6]. Вважають, що судинне запалення є відповіддю на пошкодження [19]. Окиснені ліпопротеїни викликають запалення та апоптоз, що відіграє важливу роль в патогенезі розриву атеросклеротичної бляшки [16, 15]. Зниження частоти розвитку серцево-судинних ускладнень під впливом статинів спостерігали не тільки на тлі зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а і за суттєвого зниження рівня такого маркера запалення, як С-реактивний білок (СРБ) [14, 11]. До кінця не зрозуміло, що є домінуючим фактором в атерогенезі – дисліпідемія чи імунне запалення.

З метою уточнення патогенетичних складових ішемічної хвороби серця оцінювали зв'язок стану Т-клітинної та гуморальної ланок специфічного імунітету з показниками ліпідного спектра крові та перекисного окиснення ліпідів та білків у хворих на ішемічну хворобу серця.

Матеріал і методи

Обстежено 230 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас). Вік пацієнтів становив у середньому 56 (49–63) років. Тривалість клінічних проявів захворювання – 3 (1–8) роки. Післяінфарктний кардіосклероз відзначали у 46 % хворих.

Діагноз ІХС встановлювали за клінічними симптомами, об'єктивними ознаками перенесеного інфаркту міокарда за даними ЕКГ та ехокардіографії, результатами проб з дозованим фізичним навантаженням та даними коронарографії. Хронічну ІХС діагностували за відсутністю нестабільної стенокардії впродовж двох останніх місяців та інфаркту міокарда впродовж останніх 6 міс. У дослідження не включали хворих з гострими або хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю IIБ–III стадії, нирковою й печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Матеріалом для імунологічного та біохімічного дослідження була периферична кров, яку брали натщесерце. У відділі імунології методом імуноферментного аналізу визначали рівень інтерлейкіну (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактора некрозу пухлин α , інтерферону γ (ІФН- γ) в сироватці крові та в супернатантах мононуклеарних клітин. Визначали кількість лімфоцитів периферичної крові з антигенними детермінантами CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-супресори), CD16⁺ (природні кілери), CD19⁺ (В-лімфоцити) та вміст лімфоцитів з CD95⁺-рецепторами з використанням моноклональних антитіл (Bioprobe

Таблиця 1
Залежність стану перекисного окиснення ліпідів та білків від рівня ліпопротеїнів у крові хворих на ІХС (r Спірмена)

Показник	Загальний ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
ДК	0,05	0,20*	-0,10	0,02	0,19	0,06
МДА	0,03	0,01	-0,10	0,07	-0,02	0,05
ІПМЛП	0,10	0,11	-0,13	0,04	0,10	0,11
Каталаза	0,02	-0,01	-0,04	-0,05	0,11	0,04
СОД	0,01	0,08	-0,18	0,05	0,11	0,09
ВРОБ	0,02	-0,10	0,14	0,11	-0,21	-0,06
ПО апоВ	0,16*	0,24*	-0,18*	0,09	0,23*	0,19*
Антитіла до окиснених ЛП	0,04	0,07	0,20	0,02	0,06	-0,07

Примітка. * – $P < 0,05$. Те саме в табл. 2–5. ПО апоВ – перекисно окиснені апобілки В; ЛП – ліпопротеїни; КА – коефіцієнт атерогенності.

BW, Нідерланди) згідно з інструкцією виробника; кількість клітин з CD40-рецепторами визначали на проточному цитофлюориметрі (Becton Dickenson, США) з використанням моноклональних антитіл (Caltag, США); інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на стимули: неспецифічний фітогемаглютинін (ФГА) та специфічний антиген судинної стінки в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [3]; рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестеринвмісних імунних комплексів (ХІК) – за методом Digeon [12]; в сироватці крові визначали вміст sCD40L за допомогою імуноферментних тест-систем (Bender Med-Systems, Австрія); рівень антитіл до модифікованих ЛПНЩ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Biomedica Gruppe (Австрія).

У відділі біохімії визначали вміст загального ХС, тригліцеридів (ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів – методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором фореграм фірми Cormeu (Польща). Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) [9, 10]. Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази (СОД) – оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флю-

ориметричного методів [7, 13]. Індекс перекисної модифікації ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – ІПМЛП – визначали прямим шляхом [8]. Інтенсивність вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ) у сироватці крові та апопротеїнових фракціях ЛПНЩ і ЛПДНЩ оцінювали за вмістом продуктів цієї реакції – 1,4-динітрофенілгідрозонів [2].

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 8.0. Достовірність розбіжностей розраховували за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні (для незалежних виборок). Кореляційний аналіз проводили непараметричним методом з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Відмінності між групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Дані представлені у вигляді медіани (Me), 0,25 і 0,75 перцентилів (для ненормального розподілу даних).

Результати та їх обговорення

Був проведений аналіз зв'язку показників ліпідного спектра крові та перекисного окиснення ліпідів і білків (табл. 1).

Спостерігали слабкий зв'язок між рівнем ДК (первинний продукт ПОЛ) і рівнями ТГ крові ($r=0,20$; $P=0,008$; $n=176$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,19$; $P=0,02$; $n=171$). У хворих з високим та нормальним рівнями ТГ вміст у сироватці крові ДК був відповідно 2,9 (2,0–4,5) і 2,5 (1,5–4,0) ммоль/л ($P=0,076$), а у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ – 2,8 (1,9–4,5) і 2,6 (1,6–4,0) ммоль/л ($P=0,16$). МДА (проміжний продукт ПОЛ), ІПМЛП, рівень антитіл до окиснених

Таблиця 2

Зв'язок Т-клітинної імунної відповіді з показниками ліпідного спектра крові у хворих на ІХС (r Спірмена)

Показник	Загальний ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Т-лімфоцити	0,03	-0,15*	0,02	-0,08	-0,02	-0,03
Т-хелпери	0,14*	0,10	-0,07	0,04	0,12	0,11
Т-супресори	-0,07	-0,11	0,15	-0,01	-0,16*	-0,11
Тх/Тс	0,12	0,11	-0,08	0,02	0,13	0,11
РБТЛ з ФГА	-0,08	-0,04	-0,02	0,03	0,02	0,02
РБТЛ зі специфічним антигеном	0,12	-0,01	-0,04	0,15	-0,05	0,13
CD16	-0,06	-0,10	0,12	-0,01	-0,15	-0,07
ІЛ-2 в МН	-0,11	0,20	-0,22	-0,11	0,21	-0,01
ІФН-γ в МН	-0,21*	0,01	0,01	-0,21*	0,01	-0,15
CD95	0,16*	0,08	-0,14	0,13	0,06	0,20*
sCD40L	0,18	0,17	-0,09	0,17	0,15	0,16
CD154	0,09	0,06	-0,10	0,09	0,14	0,15
ІЛ-2 сироватки	0,16	0,10	-0,21	0,02	0,13	0,21
ІФН-γ сироватки	-0,31	0,03	-0,2	-0,33	0,29	-0,36

Примітка. Тх/Тс – імунорегуляторний індекс – Т-хелпери/Т-супресори.

ЛПНЩ, рівень ВРОБ, а також ферменти системи антиперекисного захисту каталаза та СОД не були пов'язані з жодним показником ліпідного спектра крові. Вміст в крові перекисно окиснених апов білків у хворих з високим та нормальним рівнем загального ХС становив 0,82 (0,56–1,29) і 0,76 (0,55–1,00) ум. од., $P=0,12$ ($r=0,16$; $P=0,02$; $n=205$) при нормі 0,6 (0,5–0,8) ум. од., у хворих з високим та нормальним рівнем ТГ – 0,87 (0,60–1,29) і 0,73 (0,50–0,98) ум. од., $P=0,0003$ ($r=0,24$; $P=0,0006$; $n=205$), у хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ – 0,86 (0,57–1,10) і 0,72 (0,55–1,00) ум. од., $P=0,042$ ($r=-0,18$; $P=0,015$; $n=187$), у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ – 0,86 (0,60–1,19) і 0,70 (0,51–0,99) ум. од., $P=0,002$ ($r=0,23$; $P=0,002$; $n=193$), у хворих з високим та нормальним коефіцієнтом атерогенності – 0,85 (0,57–1,14) і 0,73 (0,54–1,00) ум. од., $P=0,039$ ($r=0,19$; $P=0,01$; $n=185$).

Таким чином, наявність у хворих з ІХС оксидантного стресу (високий рівень первинних та вторинних продуктів ПОЛ – ДК та МДА – з одночасним низьким рівнем ферменту антиоксидантної системи захисту – каталази) не пов'язана з рівнем атерогенних ліпідів. Перекисне окиснення білка апов має прямий зв'язок з рівнями ТГ, ХС ЛПДНЩ, коефіцієнтом атерогенності та зворотний – з рівнем ХС ЛПВЩ.

Було досліджено зв'язок стану Т-клітинної ланки імунної відповіді з показниками ліпідного спектра крові та оксидантного стресу (табл. 2, 3).

У пацієнтів з нормальним та підвищеним рівнем ТГ крові кількість Т-лімфоцитів становила відповідно 69 (64–73) та 66 (62–72) % ($P=0,038$). Виявлено слабку зворотну кореляцію між рівнем ТГ та загальною кількістю Т-лімфоцитів крові ($r=-0,15$; $P=0,040$; $n=181$). У хворих з нормальним та високим рівнем загального ХС крові кількість Т-хелперів становила відповідно 38 (33–44) та 42 (35–47) % ($P=0,024$). Разом з тим, встановлено слабку пряму кореляцію між рівнем загального ХС та кількістю Т-хелперів крові ($r=0,14$; $P=0,049$; $n=182$). У групі хворих з нормальним та високим рівнем ХС ЛПДНЩ кількість Т-супресорів у крові була різною і становила відповідно 26 (22–31) та 28 (23–32) % ($P=0,039$). Але виявлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПДНЩ та кількістю Т-супресорів крові ($r=-0,16$; $P=0,036$; $n=171$). У хворих з ІХС і нормальним та підвищеним рівнем загального ХС крові концентрація ІФН-γ в мононуклеарах становила відповідно 22 (8–316) та 8 (3–34) пг/мл ($P=0,007$), а в групі хворих з нормальним та підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ крові – 34 (8–1613) та 8 (3–29) пг/мл ($P=0,004$). Крім того, було встановлено слабкий зворотний зв'язок між рівнем ІФН-γ в мононуклеарах та рівнем у крові загального ХС ($r=-0,21$; $P=0,010$; $n=145$) та ХС ЛПНЩ ($r=-0,21$; $P=0,017$; $n=130$). Кількість лімфоцитів крові з маркером CD95 в групі хворих з нормальним та високим рівнем загального ХС крові становила 10 (7–17) та 12 (9–24) % ($P=0,029$), а в групі хворих з нормаль-

Таблиця 3

Зв'язок Т-клітинної імунної відповіді з перекисним окисненням ліпідів та білків у хворих на ІХС (r Спірмена)

Показник	ДК	МДА	ІПМЛП	Каталаза	СОД	ВРОБ	ПО апоВ
Т-лімфоцити	-0,03	-0,03	-0,14	0,04	0,16	-0,16*	0,07
Т-хелпери	-0,01	-0,04	0,09	0,10	0,02	-0,16*	0,02
Т-супресори	0,04	-0,06	-0,28*	-0,20	0,15	0,11	-0,07
Тх/Тс	-0,01	0,01	0,23*	0,18*	-0,16	-0,14	0,05
РБТЛ з ФГА	0,07	-0,20*	-0,20*	-0,04	0,04	-0,12	-0,20*
РБТЛ зі специфічним антигеном	0,19	-0,08	0,07	-0,14	-0,03	-0,09	-0,23
CD16	0,03	-0,11	0,05	-0,10	-0,04	0,05	-0,03
ІЛ-2 в МН	-0,06	-0,17	0,08	0,02	0,13	0,36*	-0,28
ІФН-γ в МН	0,14	0,02	-0,29*	-0,29*	0,28*	0,12	-0,01
CD95	-0,19*	-0,05	0,03	-0,14	0,32*	-0,09	0,04
sCD40L	0,07	-0,08	0,15	0,12	-0,14	0,24*	0,25*
CD154	-0,21	-0,08	0,54*	0,20	0,48*	-0,54*	-0,01
ІЛ-2 сироватки	-0,07	-0,18	0,30*	0,50*	0,01	-0,48*	0,27*
ІФН-γ сироватки	–	–	-0,19	0,66*	–	-0,07	0,11

ним та високим рівнем коефіцієнта атерогенності – 9 (7–15) та 13 (9–26) % (P=0,003). Різниця достовірна, але спостерігали слабкий прямий зв'язок між схильністю лімфоцитів до апоптозу (CD95) та рівнем загального ХС крові (r=0,16; P=0,036; n=174), а також величиною коефіцієнта атерогенності (r=0,20; P=0,012; n=158).

Таким чином, порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією слабо поєднуються з Т-клітинною імунною відповіддю.

При встановленні зв'язку між показниками ПОЛ та Т-клітинною імунною відповіддю у хворих на ІХС (табл. 3) виявлено слабку зворотну кореляцію між рівнем ВРОБ та кількістю Т-лімфоцитів крові (r=-0,16; P=0,034; n=177). У пацієнтів з нормальним та підвищеним рівнем ВРОБ рівень Т-лімфоцитів крові становив відповідно 70 (64–74) і 67 (62–71) % (P=0,008) при нормі 64 (60–60) %. Також спостерігали слабку зворотну кореляцію між рівнем ВРОБ та кількістю Т-хелперів крові (r=-0,16; P=0,029; n=178). У пацієнтів з нормальним та підвищеним рівнем ВРОБ рівень Т-хелперів крові становив відповідно 41 (35–46) і 38 (33–44) % (P=0,015) при нормі 40 (35–44) %. У пацієнтів з нормальним та високим ІПМЛП рівень Т-супресорів крові становив відповідно 29 (24–33) і 25 (22–29) % (P=0,0001) при нормі 27 (23–30) %. Виявлено помірну зворотну кореляцію між кількістю Т-супресорів крові та ІПМЛП (r=-0,28; P=0,0001; n=162). Відзначено слабку зворотну

кореляцію між рівнем Т-супресорів крові та ферментом антиперекисного захисту каталазою (r=-0,20; P=0,008; n=179), хоча рівень Т-супресорів крові у хворих з низьким та нормальним рівнем каталази становив 26 (23–31) і 26 (23–31) % (P=0,96). Величина імунорегуляторного індексу Тх/Тс у пацієнтів з нормальним та високим ІПМЛП становила відповідно 1,3 (1,0–1,7) і 1,5 (1,2–2,0) ум. од. (P=0,009), а у хворих з низьким та нормальним рівнем каталази – 1,5 (1,2–1,5) і 1,4 (1,1–1,9) ум. од. (P=0,62) при нормі 1,5 (1,3–1,8) ум. од. Виявили слабкий прямий зв'язок між Тх/Тс та ІПМЛП (r=0,23; P=0,003; n=162) та каталазою (r=0,18; P=0,015; n=180). У пацієнтів з високим та нормальним рівнем МДА крові рівень РБТЛ з неспецифічним антигеном становив 43 (37–49) і 47 (40–51) % (P=0,049) при нормі 45 (43–50) %. Коефіцієнт кореляції r між МДА та РБТЛ становив -0,20 (P=0,024; n=126). При високому та нормальному рівні ІПМЛП крові рівень РБТЛ становив відповідно 43 (37–48) і 45 (40–51) % (P=0,029). Відзначено слабку зворотну кореляцію між РБТЛ та ІПМЛП (r=-0,20; P=0,01; n=148), а також між РБТЛ та перекисним окисненням білків апоВ (r=-0,20; P=0,011; n=154). Спонтанний рівень ІФН-γ в мононуклеарах становив при високому та нормальному рівні ІПМЛП 7 (3–13) і 48 (5–1630) пг/мл, P=0,0001 (r=-0,29; P=0,0009; n=127), при низькому та нормальному рівні каталази – 12 (5–105) і 11 (3–95) пг/мл,

Таблиця 4

Зв'язок гуморальної імунної відповіді з показниками ліпідного спектра крові у хворих на ІХС (r Спірмена)

Показник	Загальний ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
В-лімфоцити	0,06	0,18*	0,01	0,03	0,16*	0,07
ІЛ-4 сироватки	-0,04	0,19	-0,17	-0,15	0,42*	0,13
ІЛ-10 в МН	0,14	-0,02	-0,01	0,17	-0,01	0,10
ІЛ-10 сироватки	-0,23	-0,03	-0,46*	-0,46*	0,58*	-0,21
IgG	0,12	0,34*	0,17	0,10	0,31*	0,02
IgM	-0,01	0,29	0,21	0,03	0,33*	-0,03
CD40	-0,07	0,10	-0,04	0,01	0,12	0,07
ЦІК	0,15	0,08	-0,15	0,02	0,14	0,17*
ХІК	0,50*	-0,01	0,23	0,50*	0,03	0,39*
Антитіла до аорти пошкодженої	-0,22	0,02	0,13	-0,28*	0,05	-0,32*
Антитіла до окиснених ЛП	0,04	0,07	0,20*	0,03	0,06	-0,07
Окиснені ЛП в ЦІК	0,003	0,08	0,37*	0,07	0,12	-0,09
CD11a	-0,05	-0,08	0,14	0,06	-0,14	-0,11

$P=0,47$ ($r=-0,29$; $P=0,0004$; $n=144$), при низькому та нормальному рівні СОД – 21 (3–484) і 14 (5–164) пг/мл, $P=0,76$ ($r=0,28$; $P=0,002$; $n=117$) при нормі 0,97 (0,09–4,15) пг/мл. Рівень ІФН- γ у сироватці крові у пацієнтів з низьким та нормальним рівнем каталази крові був 10 (8–11) і 12 (11–12) пг/мл, $P=0,039$ ($r=0,66$; $P=0,004$; $n=17$) при нормі 0,1 (0,1–1,4) пг/мл. У хворих на ІХС рівень апоптозу лімфоцитів за CD95 становив при високих та нормальних значеннях ДК крові 10 (8–16) і 13 (9–25) %, $P=0,18$ ($r=-0,19$; $P=0,031$; $n=132$), при низьких та нормальних значеннях СОД – 10 (8–15) і 12 (8–26) %, $P=0,18$ ($r=0,32$; $P=0,0003$; $n=124$) при нормі 9 (7–17) %. Розчинний маркер активації Т-лімфоцитів sCD40L у хворих з високим та нормальним рівнем ВРОБ становив відповідно 4,1 (2,2–7,9) і 3,4 (1,9–5,0) нг/мл, $P=0,10$ ($r=0,24$; $P=0,024$; $n=87$), а при високому та низькому рівні перекисного окиснення апоВ – 4,3 (2,1–7,0) і 2,5 (1,7–4,8) нг/мл, $P=0,043$ ($r=0,25$; $P=0,023$; $n=81$) при нормі 1,1 (0,5–2,5) нг/мл. Активність костимуляційних молекул на Т-хелперах CD154 у хворих з високим та нормальним рівнем ІПМЛП становила 54 (48–65) і 32 (24–49) %, $P=0,01$ ($r=0,54$; $P=0,0001$; $n=65$), у хворих з низьким та нормальним рівнем СОД – 31 (22–38) і 46 (26–67) %, $P=0,036$ ($r=0,48$; $P=0,0001$; $n=65$), у хворих з високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ – 31 (22–38) і 54 (38–70) нг/мл, $P=0,0001$ ($r=-0,50$; $P=0,0001$; $n=66$) при нормі 6,2 (5,7–6,7) %. Фактор стимуляції Т-клітинної імунної відповіді

ІЛ-2 сироватки крові при високому та нормальному значенні ІПМЛП становив відповідно 16,0 (13,0–42,0) і 3,4 (1,0–12,3) пг/мл, $P=0,0001$ ($r=0,30$; $P=0,027$; $n=55$), при низькому нормальному рівні каталази – 5,6 (2,2–13,6) і 12,0 (3,0–24,0) пг/мл, $P=0,22$ ($r=0,50$; $P=0,0001$; $n=62$), при високому та нормальному рівні ВРОБ – 4,0 (1,0–12,0) і 15,0 (9,0–31,0) пг/мл, $P=0,002$ ($r=-0,48$; $P=0,0001$; $n=62$), при високому та нормальному рівні перекисного окиснення апоВ – 12,0 (3,0–20,0) і 4,0 (2,0–15,0) пг/мл, $P=0,28$ ($r=0,27$; $P=0,038$; $n=61$) при нормі 0,4 (0,1–0,7) пг/мл.

Таким чином, враховуючи достовірний зворотний зв'язок рівня ДК крові з апоптозом лімфоцитів за CD95, прямий достовірний зв'язок індексу перекисної модифікації ліпопротеїнів з активністю Т-лімфоцитів за CD154 та ІЛ-2 сироватки крові, перекисного окиснення апоВ з активністю Т-лімфоцитів за sCD40L, рівня СОД крові з активністю Т-лімфоцитів за CD154, можна зробити висновок про активацію Т-клітинної імунної відповіді за наявності оксидантного стресу.

Також було проаналізовано, наскільки наявність гуморальної імунної відповіді пов'язана з порушенням ліпідного обміну та перекисним окисненням ліпідів і білків.

Незважаючи на слабку, але достовірну кореляцію В-лімфоцитів з ТГ крові ($r=0,18$; $P=0,014$; $n=181$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,16$; $P=0,039$; $n=170$) (табл. 4), у хворих з високим та

Таблиця 5

Зв'язок гуморальної імунної відповіді з перекичним окисненням ліпопротеїдів та білків у хворих на ІХС (г Спірмена)

Показник	ДК	МДА	ІПМЛП	Каталаза	СОД	ВРО білка	ПО апоВ
В-лімфоцити	0,10	-0,13	0,18	-0,01	0,02	-0,01	-0,10
ІЛ-4 сироватки	-0,56	-0,47	-0,40*	0,13	-0,10	-0,40*	0,08
ІЛ-10 в МН	-0,05	0,01	0,29*	0,02	0,30*	-0,08	0,29*
ІЛ-10 сироватки	-0,24	0,18	0,09	0,53*	-0,64*	-0,73*	-0,10
IgG	0,12	0,06	0,23	0,17	-0,10	0,32*	-0,03
CD40	0,25*	-0,13	0,16	0,08	-0,17	0,12	-0,11
ЦІК	-0,12	-0,10	0,31*	0,29*	-0,14	-0,21*	0,21*
ХІК	-0,19	0,19	0,18	0,14	-0,23	0,34*	0,02
Антитіла до міокарда пошкодженого	0,01	0,06	-0,08	0,05	-0,06	0,33*	0,17
Антитіла до аорти пошкодженої	-0,14	0,10	-0,23	-0,15	-0,14	0,26*	0,12
Антитіла до окиснених ЛП	0,14	0,01	0,26*	0,09	-0,11	-0,01	-0,08
Окиснені ЛП в ЦІК	-0,03	-0,01	0,19	0,13	-0,21	-0,03	-0,06
CD11a	-0,08	0,35*	-0,13	-0,04	0,08	-0,04	0,06

нормальним рівнем ТГ вміст В-лімфоцитів становив відповідно 10 (7–13) і 10 (7–13) % ($P=0,50$), а у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ – 10 (7–13) і 10 (7–13) % ($P=0,61$) при нормі 10 (8–13) %. Рівень IgG у пацієнтів з високим та нормальним вмістом ТГ у крові дорівнював 12,0 (10,8–12,4) і 10,4 (8,9–11,6) г/л, $P=0,012$ ($r=0,34$; $P=0,030$; $n=41$), а при високому та нормальному рівні ХС ЛПДНЩ – 12,0 (10,8–12,4) і 10,4 (9,0–11,6) г/л, $P=0,015$ ($r=0,31$; $P=0,045$; $n=41$) при нормі 10,0 (8,9–11,1) г/л. Рівень IgM у пацієнтів з високим та нормальним вмістом ТГ в крові становив 1,6 (1,1–1,9) і 1,0 (0,8–1,4) г/л, $P=0,027$ ($R=0,29$; $P=0,06$; $n=41$), а при високому та нормальному рівні ХС ЛПДНЩ – 1,4 (1,1–1,9) і 1,0 (0,8–1,5) г/л, $P=0,050$ ($r=0,33$; $P=0,038$; $n=41$) при нормі 1,1 (1,0–1,4) г/л. Рівень ХІК у пацієнтів з високим та нормальним вмістом загального ХС в крові становив 25 (21–34) і 19 (15–23) мг/мл, $P=0,011$ ($r=0,50$; $P=0,001$; $n=40$), у пацієнтів з високим та нормальним вмістом ХС ЛПНЩ – 25 (21–34) і 19 (15–23) мг/мл, $P=0,008$ ($r=0,50$; $P=0,001$; $n=39$), у пацієнтів з високим та нормальним значенням коефіцієнта атерогенності – 21 (18–26) і 20 (15–24) мг/мл, $P=0,12$ ($r=0,39$; $P=0,014$; $n=39$) при нормі 14 (11–16) мг/мл. Слабкий, але достовірний зв'язок було виявлено між загальним рівнем ЦІК та коефіцієнтом атерогенності ($r=0,17$; $P=0,035$; $n=155$). Але у хворих на ІХС з високим та нормальним значенням коефіцієнта

атерогенності рівень ЦІК був однаковий – відповідно 83 (60–105) і 70 (47–90) од. опт. щіл. ($P=0,09$) при нормі 75 (55–95) од. опт. щіл. Незважаючи на слабку, але достовірну кореляцію антитіл до окиснених ЛПНЩ з ХС ЛПВЩ крові ($r=0,20$; $P=0,040$; $n=111$), у хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ не виявлено достовірної різниці щодо вмісту антитіл до окиснених ЛПНЩ, який становив відповідно 226 (148–475) і 382 (154–618) МОд/мл ($P=0,36$) при нормі 143 (130–171) МОд/мл. Також, незважаючи на слабку, але достовірну кореляцію вмісту окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК з ХС ЛПВЩ крові ($r=0,37$; $P=0,019$; $n=39$), у хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ вміст окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК становив відповідно 31 (12–66) і 64 (22–120) ум. од. ($P=0,14$). Рівень ІЛ-10 – фактора стимуляції гуморальної імунної відповіді – у сироватці крові хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ становив відповідно 9 (1–10) і 1 (1–9) пг/мл, $P=0,23$ ($r=-0,46$; $P=0,025$; $n=24$), у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПНЩ – 1 (1–9) і 9 (1–10) пг/мл, $P=0,26$ ($r=-0,46$; $P=0,023$; $n=24$), у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ – 8,0 (0,6–10,0) і 0,6 (0,5–1,2) пг/мл, $P=0,07$ ($r=0,58$; $P=0,001$; $n=28$) при нормі 3,5 (3,3–3,7) пг/мл.

Таким чином, виявлено зв'язок гуморальної імунної відповіді з порушенням ліпідного спектра крові у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією – рівень в крові IgG та IgM прямо залежить

від вмісту ТГ та ХС ЛПДНЩ, а рівень ХІК – від вмісту в крові загального ХС та ХС ЛПНЩ.

При аналізі зв'язку факторів гуморальної імунної відповіді з перекисним окисненням ліпідів та білків (табл. 5) було показано, що фактор стимуляції гуморальної імунної відповіді протизапальний ІЛ-10 в мононуклеарних клітинах у хворих з високим та нормальним ІПМЛП становив 762 (74–1084) і 115 (18–371) пг/мл, $P=0,003$ ($r=0,29$; $P=0,003$; $n=100$) при нормі 116 (24–156) пг/мл, у хворих з високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ – 334 (59–890) і 58 (12–342) пг/мл, $P=0,002$ ($r=0,29$; $P=0,003$; $n=107$). Рівень у крові ЦІК у хворих на ІХС з високим та нормальним ІПМЛП становив відповідно 83 (70–110) і 60 (39–90) од. опт. щіл., $P=0,0001$ ($r=0,31$; $P=0,001$; $n=156$), а у хворих з високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ – 83 (60–110) і 70 (47–90) од. опт. щіл., $P=0,016$ ($r=0,21$; $P=0,008$; $n=163$) при нормі 75 (55–95) од. опт. щіл. Спостерігали помірну пряму кореляцію між рівнем холестеринвмісних імунних комплексів крові та рівнем ВРОБ ($r=0,34$; $P=0,030$; $n=40$), хоча у хворих з високим та нормальним рівнем ВРОБ відзначали лише тенденцію до збільшення рівня ХІК – відповідно 21 (15–26) і 18 (15–20) мг/мл ($P=0,11$). Виявлено помірну пряму кореляцію між рівнем антитіл крові до аорти пошкодженої та рівнем ВРОБ ($r=0,26$; $P=0,031$; $n=67$). Проте у хворих з високим та нормальним рівнями ВРОБ спостерігали тенденцію до збільшення рівня антитіл – відповідно 10 (10–20) і 10 (0–10) ум. од. ($P=0,08$). Спостерігали помірну пряму кореляцію між рівнем ІgG крові та рівнем ВРОБ ($R=0,32$; $P=0,041$; $n=41$), хоча у хворих з високим та нормальним рівнями ВРОБ рівень ІgG мав тенденцію до збільшення – відповідно 11 (10–12) і 10 (8–12) мг/мл ($P=0,08$). Виявлено помірну пряму кореляцію між рівнем у крові маркера активації В-лімфоцитів CD40 та вмістом ДК крові ($r=0,25$; $P=0,010$; $n=102$). Проте у хворих з високим та нормальним рівнем ДК вміст CD40 мав лише тенденцію до збільшення – відповідно 9 (7–12) і 8 (6–10) % ($P=0,07$). У хворих з високим та нормальним рівнем ВРОБ вміст антитіл крові до міокарда пошкодженого становив 10 (10–20) і 10 (0–10) ум. од., $P=0,007$ ($r=0,33$; $P=0,007$; $n=67$). У пацієнтів з високим та нормальним ІПМЛП рівень антитіл в крові до окиснених ЛП становив 421 (145–813) і 234 (152–466) МОд/мл,

$P=0,049$ ($r=0,26$; $P=0,005$; $n=115$) при нормі 143 (130–171) МОд/мл.

Таким чином, з огляду на зв'язок показників перекисного окиснення ліпідів та білків з рівнем антитіл до окиснених ЛП, аорти та міокарда, рівнем ЦІК та ХІК, з активністю В-лімфоцитів за рівнем CD40, з фактором активації гуморального імунітету ІЛ-10 можна зробити висновок, що у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією активність гуморальної ланки імунної відповіді прямо пов'язана з рівнем перекисного окиснення ліпідів та білків.

Висновки

1. Рівень первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югат та малонового діальдегіду – з одночасним низьким рівнем ферменту антиоксидантної системи захисту каталази (оксидантний стрес) не пов'язаний з показниками ліпідного спектра крові хворих на ішемічну хворобу серця.

2. Активність Т-клітинної та гуморальної складових імунного запалення пов'язана з перекисним окисненням ліпідів та білків і слабо асоціюється з порушенням ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією.

Література

1. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза (артериосклероза) // Рус. врач. – 1915. – № 8; 9. – С. 184-196; 207-211.
2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порогов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24-26.
3. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 249-302.
4. Климов А.Н. Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза // Вестн. АМН СССР. – 1974. – № 2. – С. 29-36.
5. Климов А.Н. Клеточно-молекулярные механизмы атерогенеза. Тез. докл. IX сессии общего собрания АМН СССР «Актуальные проблемы современной ангиологии». – Л., 1990. – С. 14-16.
6. Мазуров В.И., Вебер В.В., Столов С.В., Зарайский М.И. Иммунная взаимосвязь при различных вариантах ИБС // Вестн. РАМН. – 2005. – № 7. – С. 9-14.
7. Определение активности каталазы в крови // Методы исследований в профпатологии / Под ред. О.Г. Архиповой. – М.: Медицина, 1988. – С. 156-157.
8. Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу / І.Н. Євстратова, Л.С. Мхітарян, Н.М. Орлова та ін. – Патент № 25673 А, Україна, МПК: ОШ 33/48 (Україна). – Заявлено 25.06.1998; опубліковано 15.12.2000 // Бюл. № 7-11.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой

- кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66.
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 64-65.
11. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495-1504.
12. 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.
13. Misra H., Fridovich I. Method of determination superoxidismutase activity in human erythrocytes // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 244. – P. 6049-6055.
14. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291 (9). – P. 1071-1080.
15. Norata G.D., Tonti L., Roma P., Catapano A.L. Apoptosis and proliferation of endothelial cells in early atherosclerotic lesions: possible role of oxidised LDL // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2002. – Vol. 12. – P. 297-305.
16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 1340. – P. 115-126.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 801-809.
18. Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefasssystem // Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin / Ed. R. Virchow. – Berlin: Meidinger Sohn und Co, 1856.
19. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – Part II-2. – P. 10-11.

Надійшла 14.10.2010 р.

Condition of T-cellular and humoral immunity in patients with ischemic heart disease with dyslipidemia and oxidative stress

O.M. Lomakovsky

For the purpose of specification of pathogenetic components of ischemic heart disease (IHD) we studied relation of T-cellular and humoral links of specific immunity with blood lipid spectrum and oxidation of lipoproteins and proteins in patients with IHD. 230 patients with chronic IHD (stable angina pectoris of II–IV functional class) were surveyed. Average age of patients was 56 (49–63) years. It was shown that high level of primary and secondary products of lipid oxidation with simultaneous low level of antioxidant system enzyme isn't associated with blood lipid spectrum of patients with IHD. Activity of T-cellular and humoral components of immune inflammation is connected with oxidation of lipoproteins and fibers and poorly associated with disturbances of lipid metabolism in patients with IHD and stable angina pectoris.