

О.М. Ломаковський

ДУ «ННЦ «Інститут
кардіології, клінічної
та регенеративної
медицини імені академіка
М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

Ключові слова: ішемічна
хвороба серця, гуморальний
імунітет, дисліпідемія,
оксидативний стрес.

ЗВ'ЯЗОК ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЗІ СТАНОМ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Вступ. Виявлено здатність ліпідів впливати на властивості клітин, що беруть участь у вродженій та адаптивній імунній відповіді, модуляції запальної відповіді, презентації антигену для макрофагів, а також у В- і Т-клітинній активації. **Мета** дослідження — для уточнення патогенезу коронарного атеросклерозу оцінити зв'язок ліпідного спектра крові та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків зі станом гуморальної ланки специфічного імунітету у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 290 хворих на стабільну ІХС. Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові використовували імуноферментний аналіз. Вміст холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали з використанням біохімічного аналізатора за допомогою відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів — методом електрофорезу. Вміст ХС ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за відповідними формулами. Спектрофотометричним та флуориметричним методами визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та білків, ферментів антиоксидантного захисту. Для оцінки сумарного впливу декількох незалежних факторів — дисліпідемії, ПОЛ на показники гуморальної ланки специфічного імунітету використовували багатофакторний регресійний аналіз — логістичну регресію та множинну покрокову лінійну регресію. **Результати дослідження.** Виявлено зв'язок між порушенням ліпідного обміну та гуморальною імунною відповіддю у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією — рівень в крові IgG та IgM прямо залежить від рівня ТГ та ХС ЛПДНЩ, а рівень холестеринвмісних імунних комплексів — від рівня в крові загального ХС та ХС ЛПНЩ. Встановлена помірна пряма кореляція між рівнем ХС-вмісних імунних комплексів, рівнем антитіл до аорти пошкодженої, рівнем IgG та рівнем вільнорадикального окиснення білків. Виявлена помірна пряма кореляція між рівнем в крові маркера активації В-лімфоцитів CD40 та дієнових кон'югатів. Багатофакторний регресійний аналіз не виявив комплексного сумарного впливу дисліпідемії (ХС ЛПНЩ) та ПОЛ (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, каталаза, супероксиддисмутаза) на досліджувані показники гуморального імунітету у хворих на стабільну ІХС. **Висновки.** Активність гуморальної ланки імунної відповіді прямо пов'язана з рівнем ПОЛ та білків у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією. Активність гуморального імунітету пов'язана з ліпідними фракціями крові, про що свідчить пряма залежність рівня ХС-вмісних імунних комплексів від рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ. Дисліпідемія та ПОЛ не чинять сумарного потенційного впливу на показники гуморального імунітету.

ВСТУП

Існують переконливі докази того, що висока концентрація в плазмі крові холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) зумовлює ви-

никнення і прогресування атеросклерозу [12]. Показано наявність прямого зв'язку між вмістом ХС в дрібних щільних частинках ЛПНЩ і частинках ліпопротеїнів (ЛП), багатих на тригліцериди (ТГ),

і вмістом макрофагів в атеросклеротичній бляшці як маркером активності локального запалення і нестабільності бляшки [21]. До факторів, що зумовлюють вроджену та адаптивну імунну реакцію, пов'язану з атерогенезом та ускладненням ураження, належать традиційні фактори ризику, зокрема білкові та ліпідні компоненти нативного та модифікованого ЛПНЩ [10]. Найбільш помітно, що кристали ХС індукують активацію запальної речовини в цитоплазмі макрофагів в інтимі артерії. Запальна речовина — це білковий комплекс, який сприймає екзогенні сигнали небезпеки та розщеплює проінтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-18, які потім секретуються як активовані цитокіни [7, 16], ІЛ-1 α також секретується у відповідь на активацію рецепторів модифікованим ХС [8, 17]. У позаклітинному просторі ІЛ-1 β , ІЛ-1 α та ІЛ-18 взаємодіють зі своїми рецепторами та спричиняють вивільнення реакційно здатних видів кисню, ферментів, що руйнують матрицю, спричиняють активацію та проліферацію Т-клітин та подальший синтез цитокінів [22]. Виявлено клінічно значущі зв'язки між особливостями генотипу прозапального ІЛ-1, окисненими фосfolіпідами і генетичною схильністю до ІХС та серцево-судинних подій [20]. Встановлена пряма залежність між вираженістю оксидативної модифікації ЛПНЩ, яку оцінювали за вмістом в них дієнових кон'югатів, і товщиною комплексу інтима — медіа (KIM). У той же час вміст ХС ЛПНЩ в сироватці крові не був предиктором збільшення товщини KIM і не позначився на залежності між ураженням сонних артерій і вираженістю модифікації ЛПНЩ [14]. Тільки деякі з досліджень виявили зв'язок перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білка з ризиком серцево-судинних подій. Здатність біомаркерів оксидативного стресу до прогнозування серцево-судинних захворювань досі не встановлена. Важливо відзначити, що методи для оцінки оксидативного стресу використовувалися непрямі, тому докази того, що оксидативний стрес оцінений правильно, обмежені [19]. Незважаючи на інтенсивне вивчення гіпотези окисної модифікації, багато фундаментальних питань залишаються без відповіді донині. Наприклад, чому імунізація, пов'язана з підвищенням титрів антитіл проти окиснених ЛПНЩ, зменшує вираженість перебігу атеросклерозу, в той час як тварини і пацієнти з більш тяжким атеросклерозом, як правило, мають більш високі титри антитіл [18]. Значимість модифікації ЛП, що оцінюється за вмістом в них дієнових кон'югатів [14], як причина розвитку аутоімунного компонента атерогенезу підтверджується в осіб з ІХС підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що містять ХС. Крім цього, окиснені ЛПНЩ є також прямим активатором Т-лімфоцитів за рахунок вмісту ряду пептидів, які розпізнаються Т-клітинами [5], тому між модифікацією ЛПНЩ, гуморальною, клітинною, імунною відповідями і появою великої кількості аутоантитіл до модифікованих ЛПНЩ і появою ЦІК є тісний прямий зв'язок [11]. ЦІК, що містять окиснені ЛПНЩ і антитіла до них, виявляють як в циркулюючій крові, так і в атеросклеротичній бляшці. За прозапальни-

ми і проатерогенними властивостями вони значно перевершують окиснені ЛПНЩ [15]. Рівень модифікованих ЛП не залежав від вмісту в плазмі крові ХС і ТГ. Рівень антигенних властивостей ЛП у крові теж не визначався вмістом в крові загального ХС та ТГ [3]. Прозапальні цитокіни чинять прямий вплив на метаболізм ліпідів, в результаті кліренс ЛПНЩ знижується, що призводить до розвитку помірної гіперхолестеринемії (ГХЕ). Цей ефект має певною мірою фізіологічний характер, оскільки він супроводжується зменшенням зворотного відтоку ХС від клітин, що сприяє його використанню для відновлення пошкоджених тканин та активації імунних клітин [1]. Зв'язок між запаленням і порушенням метаболізму ліпідів має двосторонній характер, оскільки модифіковані ЛПНЩ, ремнанти ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) захоплюються макрофагами судинної стінки і купферовськими клітинами в печінці, призводячи до розвитку в них запалення через активацію фактора транскрипції NF- κ B з продукцією і вивільненням прозапальних цитокінів [9]. Виявлено здатність ЛПВЩ впливати на властивості клітин, що беруть участь у вродженій і адаптивній імунній відповіді, модуляції запальної відповіді, презентації антигену для макрофагів, а також В- і Т-клітинної активації. Крім того, ЛПВЩ впливає на гуморальний вроджений імунітет шляхом модуляції активації системи комплементу. Ефекти ЛПВЩ в імунітеті можуть бути пов'язані з їх здатністю модулювати вміст ХС в імунних клітинах в ліпідному ядрі [13].

Мета дослідження — для уточнення патогенезу коронарного атеросклерозу оцінити зв'язок ліпідного спектра крові та ПОЛ і окиснення білків зі станом гуморальної ланки специфічного імунітету у пацієнтів з ІХС.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 290 пацієнтів зі стабільною ІХС. Діагноз стабільної ІХС встановлювався за даними незмінних клінічних проявів типової стенокардії впродовж останніх 2 міс, позитивного результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натще. Для кількісного визначення цитокінів — ІЛ-4, ІЛ-10 в сироватці крові і супернатантах мононуклеарних клітин користувалися твердофазним імуноферментним методом. Для кількісного визначення антитіл до тканин артеріальної стінки та міокарда (антитіла до аорти пошкодженої, антитіла до міокарда пошкодженого) використовували реакцію поглинання комплементу за методикою Н.І. Кондрашової [2]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (sCD40L) та антитіл до окиснених ЛПНЩ в сироватці крові використовували відповідно тест-систему для імуноферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Рівень в сироватці крові IgG, IgM, IgA визначали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчині, 1963). Визначення кількісного вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та ХС-вмісних імунних комплексів

(ХІК) проводили за методом M. Digeon та співавторів [6]. Кількість В-лімфоцитів визначали за допомогою цитометричного аналізу поверхневого клітинного фенотипу за програмою PC-LYSIS (Becton Dickenson, США) у режимах «Dot Plot», «Гістограма». Використовували моноклональні антитіла фірми «Biorprobe BW» (Нідерланди).

Вміст ХС в складі імунних комплексів визначали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестеролу («BioSystems», Іспанія) [4]. Вміст загального ХС, ТГ та ХС ЛПВЩ — з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» («Ciba-Corning», Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та в атерогенних ЛП рівні проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (МДА). Активність ферментів антиоксидантного захисту — каталази і супероксиддисмутази (СОД) оцінювали з використанням спектрофотометричного та флуориметричного методів відповідно. Вміст кінцевих продуктів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові — ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів (СПМЛП) та вільнорадикальне окиснення білків (ВРОБ) — визначали спектрофотометричним методом.

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна — Уїтні для перевірки гіпотези щодо рівності середніх рангів. Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції R та точного значення p . Для оцінки впливу найкращої комбінації декількох незалежних факторів і ступеня зв'язку кожної незалежної змінної використовували багатофакторний регресійний аналіз — логістич-

ну регресію та множинну покрокову лінійну регресію (при слабкому відхиленні показників від нормального розподілу).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

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. 1), у хворих з високим та нормальним рівнем ТГ вміст В-лімфоцитів становив відповідно 10 (7–13) проти 10 (7–13)% ($p=0,50$), а у пацієнтів з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ — 10 (7–13) проти 10 (7–13)% ($p=0,61$) при нормі 10 (8–13)%.

Рівень IgG у пацієнтів з високим та нормальним вмістом ТГ в крові дорівнював 12,0 (10,8–12,4) проти 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) проти 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 дорівнював 1,6 (1,1–1,9) проти 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) проти 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 ХС в крові становив 25 (21–34) проти 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) проти 19 (15–23) мг/мл ($p=0,008$) ($R=0,50$; $p=0,001$; $n=39$), у пацієнтів з високим та нормальним значенням коефіцієнту атерогенності — 21 (18–26) проти 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 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 однаковим — відповідно 83 (60–105) проти 70 (47–90) од. опт. щіл. ($p=0,09$) при нормі 75 (55–95) од. опт. щіл. Незва-

Таблиця 1

Зв'язок ліпідного спектра крові з гуморальним імунітетом у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією (R. Sprengman)

Показники	ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	Коефіцієнт атерогенності
В-лімфоцити	0,06	0,18*	0,01	0,03	0,16*	0,07
ІЛ-4 у сироватці	-0,04	0,19	-0,17	-0,15	0,42*	0,13
ІЛ-10 в мононуклеарних клітинах	0,14	-0,02	-0,01	0,17	-0,01	0,10
ІЛ-10 у сироватці	-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 ЛПНЩ	0,04	0,07	0,20*	0,03	0,06	-0,07
Окиснені ЛПНЩ 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

* $p < 0,05$

жаючи на слабку, але достовірну кореляцію анти-тіл до окиснених ЛПНЩ з ХС ЛПВЩ у крові ($R=0,20$; $p=0,040$; $n=111$), у хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ вміст антитіл до окиснених ЛПНЩ не відрізнявся і становив відповідно 226 (148–475) проти 382 (154–618) мУ/мл ($p=0,36$) при нормі 143 (130–171) мУ/мл. Також незважаючи на слабку, але достовірну кореляцію вмісту окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК з ХС ЛПВЩ у 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) проти 64 (22–120) умов. од. ($p=0,14$). Фактор стимуляції гуморальної імунної відповіді ІЛ-10 у сироватці крові хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ дорівнював відповідно 9 (1–10) проти 1 (1–9) пг/мл ($p=0,23$) ($R=-0,46$; $p=0,025$; $n=24$), з високим та нормальним рівнем ХС ЛПНЩ — 1 (1–9) проти 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) проти 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 між порушенням ліпідного обміну та гуморальною імунною відповіддю у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією — рівень в крові ІgG та ІgM прямо залежить від рівня ТГ та ХС ЛПДНЩ, а рівень ХІК — від рівня в крові загального ХС та ХС ЛПНЩ.

При аналізі зв'язку ПОЛ та білків з гуморальним імунітетом (табл. 2) встановлено, що фактор стимуляції гуморальної імунної відповіді протизапальний ІЛ-10 в мононуклеарних клітинах у хворих з високим та нормальним СПМЛП становив 762 (74–1084) проти 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 ПОЛ аполіпопротеїну В (апоВ) білків — 334 (59–890) проти 58 (12–342) пг/мл ($p=0,002$) ($R=0,29$; $p=0,003$; $n=107$).

Рівень в крові ЦІК у хворих на ІХС з високим та нормальним СПМЛП становив відповідно 83 (70–110) проти 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 ПОЛ апоВ білків — 83 (60–110) проти 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. Виявлена помірна пряма кореляція між рівнем ХІК крові та ВРОБ ($R=0,34$; $p=0,030$; $n=40$), хоча у пацієнтів з високим та нормальним рівнем ВРОБ рівень ХІК мав лише тенденцію до підвищення — 21 (15–26) проти 18 (15–20) мг/мл відповідно ($p=0,11$). Виявлена помірна пряма кореляція між рівнем антитіл до аорти пошкодженої та ВРОБ ($R=0,26$; $p=0,031$; $n=67$). Разом з цим у хворих з високим та нормальним рівнями ВРОБ рівень антитіл мав лише тенденцію до підвищення — 10 (10–20) проти 10 (0–10) умов. од. відповідно ($p=0,08$). Встановлена помірна пряма кореляція між рівнем ІgG крові та ВРОБ ($R=0,32$; $p=0,041$; $n=41$), але у хворих з високим та нормальним рівнем ВРОБ рівень ІgG мав лише тенденцію до підвищення — 11 (10–12) проти 10 (8–12) мг/мл відповідно ($p=0,08$). Виявлена помірна пряма кореляція між рівнем в крові маркера активації В-лімфоцитів CD40 та рівнем дієнових кон'югатів у крові ($R=0,25$; $p=0,010$; $n=102$). Разом з цим у пацієнтів з високим та нормальним рівнями дієнових кон'югатів рівень CD40 мав лише тенденцію до підвищення — відповідно 9 (7–12) проти 8 (6–10)% ($p=0,07$). У хворих з високим та нормальним рівнем ВРОБ вміст антитіл до міокарда пошкодженого становив 10 (10–20) проти 10 (0–10) умов. од. ($p=0,007$) ($R=0,33$; $p=0,007$; $n=67$). У пацієнтів з високим та нормальним СПМЛП рівень антитіл в крові до окиснених ЛПНЩ становив 421 (145–813) проти 234 (152–466) мУ/мл ($p=0,049$) ($R=0,26$; $p=0,005$; $n=115$) при нормі 143 (130–171) мУ/мл.

Багатофакторний регресійний аналіз не виявив комплексного сумарного впливу дисліпідемії (ХС ЛПНЩ) та ПОЛ (дієнові кон'югати, МДА, каталаза, СОД) на досліджувані показники гуморального імунітету у пацієнтів зі стабільною ІХС.

Таблиця 2

Зв'язок ПОЛ та білків з гуморальним імунітетом у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією (R. Spearman)

Показники	Дієнові кон'югати	МДА	СПМЛП	Каталаза	СОД	ВРО білка	ПОЛ апоВ
В-лімфоцити	0,10	-0,13	0,18	-0,01	0,02	-0,01	-0,10
ІЛ-4 в сироватці	-0,56	-0,47	-0,40*	0,13	-0,10	-0,40*	0,08
ІЛ-10 в мононуклеарах	-0,05	0,01	0,29*	0,02	0,30*	-0,08	0,29*
ІЛ-10 в сироватці	-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 ЛПНЩ	0,14	0,01	0,26*	0,09	-0,11	-0,01	-0,08
Окиснені ЛПНЩ 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

* $p<0,05$.

ВИСНОВКИ

1. Активність гуморальної ланки імунної відповіді прямо пов'язана з рівнем ПОЛ та білків у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією.

2. Активність гуморального імунітету пов'язана з ліпідними фракціями крові, про що свідчить пряма залежність рівня ХІК від рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ.

3. Дисліпідемія та ПОЛ не чинять сумарного потенційного впливу на показники гуморального імунітету.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.Н., Терзов А.И., Братусь В.В. (2016) Сердечно-сосудистая патология при системных ревматических заболеваниях: возможности системной энзимотерапии. Монография. Киев. «Четверта хвиля», 223 с.

2. Кондрашова Н.И. (1974) Реакция потребления комплементов в новой постановке для выявления противотканевых антител. Лаб. Дело, 9: 552–554.

3. Талаева Т.В., Гавриш А.С., Братусь В.В. (2014) Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза. Український кардіологічний журнал, 4: 49–66.

4. Уразильдеева С.А., Шаталина Л.В., Денисенко А.Д. и др. (1997) Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 10: 17–20.

5. Andersson J., Libby P., Hansson G.K. (2010) Adaptive immunity and atherosclerosis. Clin. Immunol., 134: 33–46.

6. Digeon M., Caser M., Riza J. (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. Immunol. Methods, 226: 497–509.

7. Duweil P., Kono H., Rayner K.J. et al. (2010) NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature, 464: 1357–1361.

8. Freigang S., Ampenberger F., Weiss A. et al. (2013) Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. Nat. Immunol., 14: 1045–1053.

9. Leonarduzzi G., Gamba P., Gargiulo S. et al. (2012) Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. Free Radic. Bio. Med., 52: 19–34.

10. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. et al. (2018) Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. Journal of the American College of Cardiology, 72(17): 2071–2081. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.

11. Lopes-Virella M.F., Hunt K.J., Baker N.L. et al. (2011) Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. Diabetes, 60: 582–589.

12. Lu H., Daugherty A. (2015) Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 35(3): 485–491.

13. Norata G.D., Pirillo A., Ammirati E., Catapano A.L. (2012) Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. Atherosclerosis, 220(1): 11–21.

14. Nyssonen K., Kurl S., Karppi J. (2012) LDL oxidative modification and carotid atherosclerosis: Results of a multicenter study. Atherosclerosis, Vol. 225: 231–236.

15. Saad A.F., Virella G., Chassereau C. et al. (2006) OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. J. Lipid Res., 47: 1975–1983.

16. Sheedy F.J., Grebe A., Rayner K.J. et al. (2013) CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating

intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. Nat. Immunol., 14: 812–820.

17. Sheedy F.J., Moorel L.K.J. (2013) Signaling in atherosclerosis: sibling rivalry. Nat. Immunol., 14: 1030–1032.

18. Steinberg D., Witztum J.L. (2010) Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 30: 2311–2316.

19. Strobel N.A., Fassett R.G., Marsh S.A. et al. (2011) Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. International Journal of Cardiology, 147(2): 191–201.

20. Tsimikas S., Duff G.W., Berger B. (2014) Pro-Inflammatory Interleukin-1 Genotypes Potentiate the Risk of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events Mediated by Oxidized Phospholipids and Lipoprotein(a). J. Am. Coll. Cardiol., 63(17): 1724–1734.

21. Zambon A., Puato M., Faggini E. et al. (2013) Lipoprotein remnants and dense LDL are associated with features of unstable carotid plaque: A flag for non-HDL-C. Atherosclerosis, 230: 106–109.

22. Zheng Y., Gardner S.E., Clarke M.C. (2011) Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 31: 2781–2786.

RELATIONSHIP OF DYSLIPIDEMIA AND OXIDATIVE STRESS WITH THE STATE OF HUMORAL IMMUNE IN PATIENTS WITH IHD WITH STABLE ANGINA

A.N. Lomakovskiy

State Institution «National scientific center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after academician M.D. Strazhesko» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution «National scientific center Radiation Medicine» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Abstract. Relevance. The ability of lipids to influence the properties of cells involved in the innate and adaptive immune response, modulation of the inflammatory response, antigen presentation for macrophages, as well as B- and T-cell activation has been revealed. The purpose of the study is to clarify the pathogenesis of coronary atherosclerosis to evaluate the relationship between the blood lipid spectrum and peroxidation of lipoproteins and proteins with the state of the humoral link of specific immunity in patients with IHD. **Material and methods.** 290 patients with stable CAD were examined. The material of the immunological study was peripheral venous blood. To determine the indicators of humoral innate and adaptive immunity in blood serum, enzyme immunoassay was used. The content of cholesterol (CS), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was determined using a biochemical analyzer using appropriate test kits; the composition of lipoproteins – by electrophoresis. The cholesterol content of low density lipoproteins (LDL) and very low density lipoproteins (VLDL) was calculated using the corresponding formulas. Spectrophotometric and fluorometric methods were used to determine the levels of intermediate and end products of lipid peroxidation (LPO) and proteins, antioxidant defense enzymes in blood serum and atherogenic

lipoproteins. To assess the total effect of several independent factors – dyslipidemia and lipid peroxidation – on the indicators of the humoral link of specific immunity, multivariate regression analysis was used – logistic regression and multiple stepwise linear regression. **Research results.** A relationship was found between lipid metabolism disorders and humoral immune response in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris – the blood level of IgG and IgM directly depends on the level of triglycerides and VLDL cholesterol, and the level of cholesterol-containing immune complexes – on the blood level of total cholesterol and LDL cholesterol. A moderate direct correlation was found between the level of cholesterol-containing immune complexes, the level of antibodies to damaged aorta, the level of IgG, and the severity of free radical oxidation of proteins. A moderate direct correlation was found between the blood level of the B-lymphocyte activation marker CD40 and the level of diene conjugates. Multivariate regression analysis did not reveal a complex total effect of dyslipidemia (LDL-C) and lipid peroxidation (DC, MDA, catalase, SOD) on the studied parameters of humoral

immunity in patients with stable coronary artery disease. **Conclusions.** The activity of the humoral link of the immune response is directly related to the level of peroxidation of lipoproteins and proteins in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris. The activity of humoral immunity is associated with blood lipid fractions, as evidenced by the direct dependence of the level of cholesterol-containing immune complexes on the level of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. Dyslipidemia and lipid peroxidation do not have a net potential effect on humoral immunity.

Key words: ischemic heart disease, humoral immunity, dyslipidemia, oxidative stress.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
03151, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділення атеросклерозу та ІХС
E-mail: lomakovsky@ukr.net