

Научная статья

Original article

УДК 612.17

DOI 10.55186/02357801_2022_7_1_27



**ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ
ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ С РАННИМ РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

IMMUNE INFLAMMATION, CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN
PATIENTS WITH EARLY DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Арсханова Гайна Абдуловна, Зав. кафедры кандидат медицинских наук, доцент
кафедра гистологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Чеченский
государственный университет имени А.Х. Кадырова» (364020 Россия, г. Грозный,
ул. Асланбека Шерипова, д. 32), тел. +7(495)651-05-86, Groz_gest@mail/ru

Gaina A Arsahanova., Head of the Department, Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Department of Histology and Pathological Anatomy, FSBEI HE
"Chechen State University named after A.Kh. Kadyrov" (32 Aslanbek Sheripov st.,
Grozny, 364020 Russia), tel. +7(495)651-05-86, Groz_gest@mail/ru

Аннотация. Считается, что атерогенез и рост атеросклеротических бляшек (АБ) связаны с воспалительным процессом с участием врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы. Цитокины экспрессируются всеми типами клеток, участвующих в патогенезе атеросклероза, воздействуют на множество мишеней и в значительной мере ответственны за перекрестное воздействие между эндотелиальными, гладкомышечными клетками и лейкоцитами.

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Провоспалительные цитокины стимулируют выработку проокислителей в АБ и способствуют развитию оксидативного стресса, сопровождающего воспаление. Биологические эффекты провоспалительных цитокинов способствуют их проатерогенного действия.

На ранних стадиях развития атеросклероза цитокины могут изменять эндотелиальную функцию. Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферон γ (инф- γ) изменяют распределение сосудистого эндотелиального кадгериново-катенинового комплекса и предотвращают образование F-актина. ФНО- α увеличивает содержание цитозольного Ca^{2+} и активирует RhoA. Это приводит к реструктуризации межклеточных соединений и потере барьерной функции, облегчая проникновение лейкоцитов.

Abstract. It is believed that atherogenesis and the growth of atherosclerotic plaques (AB) are associated with an inflammatory process involving the innate and adaptive links of the immune system. Cytokines are expressed by all types of cells involved in the pathogenesis of atherosclerosis, affect many targets and are largely responsible for the cross-action between endothelial, smooth muscle cells and leukocytes.

Pro-inflammatory cytokines stimulate the production of pro-oxidants in AB and contribute to the development of oxidative stress accompanying inflammation. The biological effects of proinflammatory cytokines contribute to their proatherogenic action. In the early stages of atherosclerosis, cytokines can alter endothelial function. Tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (inf- γ) alter the distribution of the vascular endothelial cadherin-catenin complex and prevent the formation of F-actin. TNF- α increases the content of cytosolic Ca^{2+} and activates RhoA. This leads to the restructuring of intercellular connections and loss of barrier function, facilitating the penetration of leukocytes.

Ключевые слова: *цитокины, атеросклероз, лечение, катениновый комплекс*

Keywords: *cytokines, atherosclerosis, treatment, catechin complex*

Проатерогенные ИНФ- γ и интерлейкин (ИЛ) 1β ингибируют экспрессию АТФ-связывающего кассетного транспортера мембраны А1, тогда как антиатерогенным

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

цитокины ИЛ-10 и трансформативный фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) способствуют его экспрессии.

Повышение уровня высокочувствительного С-реакции белка (С-РБ) в сыворотке крови ассоциируется с бессимптомным стенозом сонной артерии, особенно у взрослых мужчин. Вместе с этим имеющиеся данные экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований не обеспечивают убедительных доказательств рутинного использования уровня высокочувствительного С-РБ в прогнозировании риска развития атеросклероза и как критерия инициации терапии статинами [2]. При наблюдении 18 450 практически здоровых лиц в течение 15 лет развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и инсульта характеризовался зависимостью от уровня С-РБ с коэффициентом 2,0. Повышенный уровень циркуляции биомаркеров системного воспаления, включая высокочувствительный С-РБ, коррелирует с более высоким сердечно-сосудистым риском. Сообщалось об ассоциациях между повышенным уровнем С-РБ и риском стенокардии в течение многих лет, но результаты остаются противоречивыми.

Последний метаанализ показал, что повышенный уровень С-РБ ассоциируется со стенокардией, особенно нестабильной стенокардией, и, вероятно, является фактором риска основных неблагоприятных сердечных событий. Содержание С-РБ ассоциировалось с наличием АБ и площадью АБ на поперечных срезах сосудов, но не было независимым предвестником образования новых АБ или прогрессирования АБ.

Системное воспаление способствует развитию сосудистого и метаболического компонентов атеросклероза. Увеличение со временем концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии позволяет предсказать прогрессирование степени стеноза и неблагоприятное изменение морфологии АБ. Есть веские экспериментальные доказательства причинной роли врожденного и адаптивного иммунного ответа в атеросклерозе, патогенной активности провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18, и атеропротекторного эффекта противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10 и TGF- β .

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Тем не менее, нет полного единства в представлениях о роли воспаления в атерогенезе. Согласно результатам ряда работ, воспаления при атеросклерозе имеет вторичный, а не причинный характер, и полиморфизм гена С-РБ, совмещенный с ростом его уровня в крови, не был предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В других исследованиях не выявлено статистически значимой связи между доклиническим атеросклерозом и содержанием в крови маркеров воспаления. Существует мнение, что имеющиеся тесты на выявление коронарного воспаления (например, биомаркеры плазмы), являются неспецифическими для сердечно-сосудистой системы [4].

Больные ИБС со стабильной стенокардией, которые вошли в исследование, были разделены на две группы: первую группу ($n=112$) составили пациенты с развитием клинических признаков в возрасте свыше 60 лет ($65,7 \pm 4,3$ года), вторую группу ($n=108$) – пациенты с развитием клинических признаков ИБС в возрасте менее 45 лет ($43,7 \pm 4,8$ года). По результатам сравнения факторов риска во второй и первой группах гипертонической болезнью выявлено соответственно в 59 против 75 % ($p=0,051$), сахарный диабет – у 9 против 9 % ($p=0,96$), избыточную массу тела – в 47 против 37 % ($p=0,21$), гиперхолестеринемию – в 45 против 48 % ($p=0,72$), гипертриглицеридемию – в 48 против 30 % ($p=0,029$) ($R=-0,18$; $p=0,011$), гиподинамию – у 27 против 31 % ($p=0,81$). Пациенты второй и первой групп не отличались между собой по наличию сопутствующей невоспалительной патологии – соответственно в 28 против 18 % ($\gamma=0,37$) (пациентов с воспалительной патологией удаляли), приемом β -адреноблокаторов в сопоставимых дозах – 73 против 60 % ($p=0,13$), антагонистов кальция – 10 против 15 % ($p=0,63$), приемом ингибиторов ангиотензин-перерабатывающего фермента – 36 против 41 % ($p=0,51$), статинов – 38 против 24 % ($p=0,13$), антитромбоцитарных препаратов – 63 против 56 % ($p=0,47$). Таким образом, пациенты с развитием клинических признаков ИБС в возрасте менее 45 лет по сравнению с пациентами с их развитием в возрасте свыше 60 лет имели большую частоту выявления гипертриглицеридемии и не отличались по наличию сопутствующей патологии и особенностями лечения.

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Материалом иммунологического исследования была периферическая венозная кровь, которую принимали натощак.

Для количественного определения высокочувствительного белка острой фазы (С-РБ), моноцитарного хемотактичного протеина (MCP-1), растворимых клеточных молекул адгезии (sICAM, sVCAM), цитокинов – ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ в сыворотке крови и супернатантах моноклеональных клеток (моноциты и лимфоциты) использовали твердофазный иммуноферментный метод. Поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов оценивали по реакции фагоцитоза с частицами полистиролового латекса по методу Т. И. Ивчик. Для оценки функционально-метаболической активности нейтрофилов и моноцитов использовали НСТ-тест (НСТ спонтанный). Для количественного определения антител к пораженным атеросклерозом тканям артериальной стенки и миокарда использовали реакцию поглощения комплемента по методике Н. И. Кондрашовой. Для количественного определения содержания растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови использовали соответственно тест-системы для иммуноферментного анализа Bender MedSys (Австрия) и Biomedica Gruppe (Австрия). Уровень в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) G, M, A определяли методом радиальной иммунодиффузии по Г. Манчини (1963). В сыворотке крови определяли уровень иммуноглобулина E (IgE) иммуноферментным методом с использованием наборов Хэма (Россия). Количественное содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и холестеринсодержащих иммунных комплексов (ХИК) устанавливали по методу М. Digeon и соавторов. Пролиферативную неспецифическую активность лимфоцитов на миогенфитогемагглютинин (ФГА) и специфическую сенсibilизацию лимфоцитов к антигенам артериальной стенки оценивали в реакции бласттрансформации (РБТЛ). Иммунофенотипирование клеток крови предполагало определение количества клеток, которые создают основные популяции и субпопуляции лимфоцитов методом лазерной проточной цитофлуориметрии в прямом иммунофлуоресцентном тесте.

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Исследуя экспрессию антигенов:

- CD3+ (общее количество Т-лимфоцитов);
- CD4+ (Т-лимфоциты хелперы);
- CD8+ (Т-лимфоциты супрессоры/цитотоксичные клетки);
- CD16 +(естественные киллеры, NK-клетки);
- CD19 +(В-лимфоциты);
- CD95+ (белки группы рецепторов фактора роста);
- CD40 +(рецептор костимуляции в-лимфоцитов);
- CD154+ (лиганд CD40 на Т-лимфоцитах).

Уровень эндотелина-1 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Diagnostic Automation (Канада).

Содержание холестерина в составе иммунных комплексов определяли спектрофотометрическим методом с использованием набора реактивов для определения холестерина (BioSystems, Испания). Содержание холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови оценивали с использованием биохимического анализатора «Экспресс-550» (Ciba-Согпид, Великобритания) с помощью соответствующих тест-наборов.

Спектрофотометрическим методом на аппарате СФ – 46 определяли в сыворотке крови и атерогенных липопротеинах уровни промежуточных и конечных продуктов окисления липидов (пол) - диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (мда). Активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) – с использованием соответственно спектрофотометрического и флуорометрического методов.

Активность системы оксида азота (NO) определяли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Exgress plus за концентрацией в сыворотке крови его стабильного метаболита цитрулина (NOS-зависимый синтез) по методике и нитратов/нитритов с использованием набора Total NO (R&D System).

Для оценивания комплексной связи факторов клеточного иммунитета с ранним развитием клинических признаков ИБС определено (в соответствии с факторным

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

анализом) основные независимые переменные: ИФН- γ (1-й фактор), CD4 (2-й фактор), CD8 (3-й фактор) и РБТЛ (4-й фактор). Анализ многофакторной линейной регрессии не показал суммарной комплексной связи этих показателей с ранним развитием клинических признаков ИБС ($R=0,16$; $F=0,36$; $p=0,84$). Не выявлено суммарной связи других факторов клеточного иммунитета с ранним развитием ИБС ($R=0,43$; $F=2,3$; $p=0,08$).

Таким образом, раннее развитие клинических признаков ИБС не сопровождается большей активностью Т-клеточного звена специфического иммунитета у больных хронической ИБС. Исследуемые факторы клеточного иммунитета суммарно не связаны с ранним развитием клинических признаков ИБС [1].

Исследование гуморального звена иммунного ответа в группе больных с развитием клинических признаков ИБС в возрасте менее 45 лет по сравнению с пациентами с их развитием в возрасте свыше 60 лет показало, что уровень в крови ХИК составлял соответственно 20 (15-23) против 23 (17-29) мг/мл ($p=0,21$), высокий уровень общих ЦИК регистрировали соответственно в 23 против 31 % пациентов ($p=0,60$), общий уровень IgG составлял соответственно 10,2 (9,0–12,6) против 11,4 (9,1–12,6) г/л ($p=0,58$), IgA – 2,2 (1,7–2,8) против 3,8 (2,8–5,6) г/л ($p=0,023$), IgE – 62 (35-131) против 89 (34-164) МЕ/мл ($p=0,39$), уровень специфических антител к пораженному миокарда – 10 (10–20) против 10 (10-20) ум. от. ($p=0,57$), к пораженной аорте – 10 (10-20) против 5 (0-10) ум. от. ($p=0,033$) ($R=-0,31$; $p=0,01$), антител к окисленным ЛПНП – 285 (156-498) против 238 (135-670) мОд/мл ($p=0,87$). Во второй и первой группах количество в крови В-клеток составила соответственно 10,0 (6,9–12,3) против 9,6 (7,3–12,6) % ($p=0,78$), число активированных В-клеток по показателю CD40 была 9,5 (7,0–11,9) против 7,1 (5,6–9,9) % ($p=0,019$) ($R=-0,32$; $p=0,018$), число активированных В-клеток с рецепторами к ИЛ-2 по показателю CD25 была 13,3 (10,4–15,2) против 11,6 (6,1–13,0) % ($p=0,10$) ($R=-0,30$; $p=0,10$), уровень адгезивных молекул к В-клеток (CD11a) – 44 (34-62) против 47 (30-63) % ($p=0,95$).

Для оценивания комплексной связи факторов гуморального иммунитета с ранним развитием клинических признаков ИБС определено (в соответствии с факторным

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

анализом) три основные независимые переменные: антител к компонентам артерий (1-й фактор), CD19 (2-й фактор), sCD40L (3-й фактор). Анализ многофакторной линейной регрессии не показал суммарной связи этих показателей с ранним развитием клинических признаков ИБС ($R=0,31$; $F=1,9$; $p=0,15$), несмотря на статистически значимую обратную связь уровня антител к компонентам артерий и возрасту начала развития клинических признаков ИБС ($v=-0,24$; $p=0,04$). Не выявлено суммарной связи других исследуемых факторов гуморального иммунитета с ранним развитием ИБС ($R=0,42$; $F=1,2$; $p=0,32$).

Таким образом, раннее развитие клинических признаков ИБС (в возрасте менее 45 лет) по сравнению с пациентами с их развитием в возрасте более 60 лет ассоциируется с большим уровнем антител к тканям сосудистой стенки и активированных В-лимфоцитов [5]. Исследуемые факторы гуморального иммунитета суммарно не связаны с ранним развитием клинических признаков ИБС. Известно, что в случаях хронического воспаления, такого как атеросклероз, третичные лимфоидные органы развиваются в прилегающих к патологическому процессу тканях, в артериальной адвентиции, и могут стать крупными очагами активации адаптивного иммунитета [3]. Вполне вероятно, что третичные лимфоидные органы накапливают В-клетки с соответствующей антигенной специфичностью. По некоторым данным, появление АБ может находиться под влиянием гуморального звена иммунной системы – В-лимфоцитов. В-клетки делятся на два основных семейства: В1 и В2. В1-клетки отвечают за профилактику атеросклероза главным образом из-за продуцирования естественных антител класса IgM, которые связывают окисленные ЛПНП и апоптоз клеток. В2-клетки обладают проатерогенными свойствами.

Литература

1. Аникин Г.С. Значение оценки активности изофермента цитохрома P-450 2C9 по фармакокинетике лозартана и его метаболита E-3174 для оптимизации фармакотерапии. / Аникин Г.С. // Дис. к-та мед. наук. - Москва, 2010.
2. Байдак Д.В. Влияние полиморфизма гена, кодирующего витамин -К эпоксид редуктазу (УКОЯС1) на эффективность и безопасность непрямых

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

антикоагулянтов варфарина и аценокумарола. / Байдак Д.В. // Дис. к-та. мед. наук. - Москва, 2007.

3. Гиляров М.Ю. Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: факторы, влияющие на риск их развития и эффективность антитромботической терапии. / Гиляров М.Ю. // Дис. д-ра мед. наук. - Москва, 2011.
4. Загорская В.Л. Полиморфный маркер G3673 гена VKORC1 - новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. / Загорская В.Л., Игнатьева И.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.М., Емельянов Н.В., Сычев Д.А., Панченко Е.П., Кукес В.Г. // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008. - №1. -29-33.
5. Кропачева Е.С. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. // Русский медицинский журнал. 2009.-Том 17, №8.-507-513.

References

1. Anikin G.S. The significance of assessing the activity of cytochrome P-450 2C9 isoenzyme on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 for optimizing pharmacotherapy. / Anikin G.S. // Dis. k-ta med. nauk. - Moscow, 2010.
2. Baidak D.V. The effect of polymorphism of the gene encoding vitamin-K epoxide reductase (UKOYAS1) on the efficacy and safety of indirect anticoagulants warfarin and acenocumarol. / Baidak D.V. // Dis. k-ta. med. nauk. - Moscow, 2007.
3. Gilyarov M.Y. Thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: factors affecting the risk of their development and the effectiveness of antithrombotic therapy. / Gilyarov M.Yu. // Dis. doctor of medical sciences. - Moscow, 2011.
4. Zagorskaya V.L. Polymorphic marker G3673 of the VKORC1 gene is a new genetic factor associated with the development of hemorrhagic complications when using indirect anticoagulants. / Zagorskaya V.L., Ignatieva I.V., Kropacheva E.S.,

Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Mikheeva Y.M., Emelyanov N.V., Sychev D.A., Panchenko E.P., Kukes V.G. // Clinical pharmacology and pharmacoeconomics. 2008. - №1. -29-33.

5. Kropacheva E.S. Fundamentals of vitamin K antagonist therapy for practitioners. Kropacheva E.S., Panchenko E.P. // Russian Medical Journal. 2009.- Tom 17, №8.- 507-513.

© Арсаханова Г.А., 2022 *Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022..*

Для цитирования: Арсаханова Г.А. Иммунное воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет у больных с ранним развитием ишемической болезни сердца// *Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022.*