

УДК: 616.12-008.46-036.12:612.017

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВЛЕННЯ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ЕТАПІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

ГАВРИЛЕНКО Т.І., ВОРОНКОВ Л.Г., ЯКУШКО Л.В., РИЖКОВА Н.О., ІЛЬНИЦЬКА М.Р.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім акад. М.Д.Стражеска» НАМН України

На сьогодні відомо, що розвиток та прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) обумовлені різними патофізіологічними механізмами, які розглядаються як з позицій нейрогуморальної моделі, так і активації системи про- та протизапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-10. Підвищення локального синтезу гормонів приводить до їх активації, що відіграє важливу роль в прогресуванні серцевої недостатності. Крім того, ці цитокіни стимулюють розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів та ураження їх мембран, посилюють процес апоптоза кардіоміоцитів, що проявляється ремоделюванням міокарда, набряком легенів, кахексією на фоні аутоімунізації, при якій спостерігається підвищення кількості аутоантитіл та сенсibilізованих лімфоцитів [1,2,3,4].

Треба відзначити, що визначення про- та протизапальних факторів у сироватці крові хворих з ХСН дає можливість оцінити за їх кількістю розвиток наростання системного запалення, бо в сироватку потрапляють цитокіни, які секретуються багатьма клітинами крові (ендотеліоцитами, моноцитами, лімфоцитами, нейтрофілами та ін., а також клітинами жирової тканини - адипоцитами), тоді як для оцінки імунного запалення нас цікавлять імунокомпетентні клітини (ІКК) (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити). В зв'язку з цим наявність про-та протизапальних цитокінів треба також визначати в супернатантах ІКК клітин (в чистій популяції). При вимірюванні рівня цитокінів ізольованими клітинами *in vitro* визначається їх функціональний стан та секреторна здатність [5].

Аутоіммунні реакції розвиваються при порушенні розвитку та підтримки ауто толерантності. Прояви цих реакцій залежать від характеру імунних механізмів, які переважають при відповіді на аутоантиген. Це може бути клітинна реакція, яка супроводжується появою сенсibilізованих цитотоксичних Т-лімфоцитів, або гуморальна реакція, яка проявляється виробленням аутоантитіл, здатних залучати клітинні (фагоцити) та гуморальні (комплемент) ефекторні фактори [22]. Тобто при появі великої кількості аутоантитіл та сенсibilізованих лімфоцитів до тканини підшлункової залози, факторів імунного запалення

можна стверджувати про розвиток імунопатологічних реакцій, які на сьогодні не були детально та комплексно вивчені у хворих з ХСН.

Згідно сучасним уявленням, жирова тканина метаболічно дуже активна та синтезує велику кількість регуляторних речовин (лептин, адипонектин, резистин, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, фактори росту та ін.), а також відповідні розчинні рецептори, які мають вплив на патогенез серцево-судинних захворювань, зокрема у хворих з ХСН [9, 10].

Лептин здатен стимулювати клітинну імунну відповідь за рахунок збільшення продукції прозапальних цитокінів, в тому числі шляхом активації секреції жировою тканиною ФНП- α , тоді як адипонектин проявляє протизапальні властивості. Це виражається в пригніченні продукції макрофагами прозапальних цитокінів, перш за все ФНП- α [11, 12].

Синтез лептину в адипоцитах стимулюється інсуліном, меншою мірою - катехоламінами. В свою чергу лептин підвищує чутливість клітин печінки і м'язової тканини до дії інсуліну. Надлишок лептину призводить до пригнічення секреції інсуліну та сприяє розвитку інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин [21].

В зв'язку з вище представленим, метою дослідження було вивчення деяких імунопатологічних реакцій – аутоімуних та імунозапальних, співставлення цих проявів з гормонами жирової тканини та індексом НОМА, який характеризує наявність чи відсутність інсулінорезистентності у хворих з ХСН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Досліджено 107 пацієнтів з ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA без цукрового діабету: 94 чоловіків, 13 жінок віком в середньому (60,0 \pm 2,5) років. 84 пацієнти з ішемічною хворобою серця, 23 – з дилатаційною кардіоміопатією, із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракцією викиду лівого шлуночка \leq 40%). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, зіставних за віком із хворими.

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних та лабораторних досліджень, електрокарді-

ограми, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Дослідження пацієнтів проводилося нами після певного етапу лікування, спрямованого на компенсацію серцевої недостатності та нівелювання ознак затримки рідини в організмі.

Матеріалом імунологічного дослідження, який дає можливість оцінити розвиток імунопатологічної реакції, яка проявляється гіперреакцією клітинних та гуморальних факторів, що формують імунне запалення, а також прояви аутоімунізації – наявність сенсibilізованих Т-лімфоцитів та аутоантитіл до тканини підшлункової залози, була периферична кров та супернатант імунокомпетентних клітин. В сироватці крові та супернатантах визначали фактори імунного запалення (рівні ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем ООО «Цитокин» (Росія).

Для отримання супернатанту мононуклеарні клітини крові (МНК) виділяли шляхом центрифугування на градієнті щільності фіколл-верографіна (1,076 г/см³). Клітинну суміш МНК двічі відмивали середовищем 199 та доводили до концентрації (1.106) клітин/мл. Для подальшого культивування клітин готували живильне середовище, яке складалось із середовища 199, ембріональної телячої сироватки (10 %) та розчину гентаміцину (80 мкг/мл). Інкубацію здійснювали при 37°C 24 години. Після інкубації супернатанти МНК відбирали, центрифугували та зберігали при -20°C [6].

Розраховували індекс системного запалення (ІСЗ) та індекс імунозапальної реакції (ІЗР) по співвідношенню прозапальних цитокінів (ФНП- + ІЛ-6) та протизапального ІЛ-10 в сироватці крові та супернатантах МНК, відповідно.

Для характеристики аутоімунізації також визначали:

- інтенсивність сенсibilізації лімфоцитів до специфічного антигену із тканини підшлункової залози (ПШЗ) в реакції бласттрансформації МНК (РБТЛ) [7];

- рівень аутоантитіл проти антигену ПШЗ

(ААТ ПШЗ) в реакції споживання комплементу (РСК) [8].

- гормони жирової тканини та інсулін в сироватці крові за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора ІEMS LabSystems (Фінляндія) згідно інструкціям до діагностичних наборів: інсулін та лептин - DRG Diagnostics (Германія), адипонектин - ASSAYPRO (USA);

- глюкозу в сироватці крові на автоматичну біохімічному аналізаторі «А-25» (BioSystems, Іспанія) в лабораторії біохімії «ННЦ «Інститут кардіології ім акад. М.Д.Стражеска».

Для встановлення наявності інсулінорезистентності (ІР) визначали індекс НОМА за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5. ІР (НОМА \geq 2,77) встановлювалась згідно з чинними національними рекомендаціями [27].

Для кожного з визначених показників був розрахований ступінь його відхилення від норми в балах за формулою В.М.Земскова [20].

При статистичній обробці результатів використовували програму Microsoft Excel. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції К. Pearson (r). Вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як показали наші дослідження (табл.1), у всіх обстежених пацієнтів з ХСН спостерігався достовірно підвищений рівень лептину при незначно підвищеному адипонектині.

Розраховували співвідношення рівнів лептину та адипонектину (Л/А), яке може служити маркером серцево-судинного ризику незалежно від індексу маси тіла [23]. Збільшення Л/А відповідало 5-му ступеню відхилення від норми. Також в даній групі пацієнтів вміст інсуліна перевищував в 1,6 раз цей показник при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 1

Гормони жирової тканини у хворих з ХСН (M \pm m)

Показники	Контрольна група n- 15	Пацієнти з ХСН n-107	Ступінь відхилення від норми (бали)
Інсулін, мкМО/мл	9,3 \pm 1,1	14,8 \pm 1,7*	2
Глюкоза, ммоль/л	4,7 \pm 0,2	5,2 \pm 0,1	1
Індекс НОМА	1,5 \pm 0,2	3,5 \pm 0,4 *	4
Лептин, нг/мл	3,7 \pm 0,2	11,7 \pm 1,9 *	5
Адипонектин, мкг/мл	7,9 \pm 0,7	11,2 \pm 0,4 *	2
Л/А	0,5 \pm 0,1	1,7 \pm 0,3 *	5

Примітки: * - вірогідні відмінності відносно контрольної групи (p<0,05)

Одним із важливих регуляторів та чинників запальної реакції являється ФНП- α . Він проявляє

системні та локальні ефекти, які можуть мати значення в розвитку патології міокарду. Збільшення рівнів ФНП- α відмічалось у хворих з ХСН з більш важкими клінічними проявами, впливало на розвиток синдрому кардіальної кахексії (зниження скоротливої здатності міокарда, зменшення серцевого викиду), а також в більшості

випадках корелювало з функціональним класом СН. ФНП- α сприяє більш швидкому визволенню лептина з білої жирової тканини [13, 14].

Наші дослідження показали (табл. 2), що в загальній групі обстежених рівень ФНП- α як в сироватці крові, так і в супернатантах МНК, був значно підвищеним.

Таблиця 2

Прояви імунопатологічної реакції у хворих з ХСН (M \pm m)

Показники	Контрольна група n- 15	Пацієнти з ХСН n-107	Ступінь відхилення від норми (бали)
ФНП- α , пг/мл: сироватка	32,8 \pm 4,5	91,8 \pm 23,4 *	4
супернатант МНК	92,8 \pm 16,7	343,3 \pm 51,5 *	5
ІЛ-6, пг/мл: сироватка	1,8 \pm 0,5	14,1 \pm 4,1 *	9
супернатант МНК	459,6 \pm 92,2	1665,2 \pm 241,9 *	5
ІЛ-10, пг/мл: сироватка	1,3 \pm 0,2	8,8 \pm 2,5 *	8
супернатант МНК	82,8 \pm 17,9	81,2 \pm 38,8	
ІСЗ (сироватка)	7,7 \pm 1,6	90,0 \pm 11,3 *	13
ІЗР (супернатант МНК)	6,7 \pm 2,3	29,7 \pm 3,9 *	6
РБТЛ, % до антигену ПШЗ	1,5 \pm 0,6	5,1 \pm 0,5 *	5
ААТ до антигену ПШЗ, умов. од.	2,7 \pm 1,2	16,0 \pm 0,8 *	7

Примітки: * - вірогідні відмінності відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

Прозапальний ІЛ-6 також приймає активну участь в регуляції та формуванні запальних та імунних процесів. Останнім часом викликає особливий інтерес визначення ролі ІЛ-6 в регуляції обмінних процесів і розвитку запалення жирової тканини при метаболічних захворюваннях. Було доведено, що при ожирінні, метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2-го типу секреція ІЛ-6 зростає в крові, а ще більше – в жировій тканині. Джерелом ІЛ-6 при цьому являються не тільки адипоцити, а й макрофаги, які інфільтрують жирову тканину. Короточасне збільшення концентрації ІЛ-6 в крові та тканинах може бути сигналом енергетичного дефіциту, який посилює дію інсуліна в м'язах та пригнічує його в тканинах. ІЛ-6, як шляхом пригнічення дії інсуліну, так і безпосередньої активації відповідних ензиматичних процесів, сприяє продукції та вивільненню глюкози та ліпідів, а в клітинах скелетних м'язів – сприяє їх засвоюванню та утилізації [15, 16, 17].

Високий вміст ІЛ-6 сприяє погіршенню перебігу синдрому серцевої недостатності (СН). Існують відомості про негативний кореляційний взаємозв'язок рівней ІЛ-6 та показником виживання хворих із застійною ХСН III-IV ФК з

низькою фракцією викиду лівого шлуночка [18, 19].

За нашими даними (табл.2) рівень ІЛ-6 як в сироватці крові, так і в супернатантах МНК, також був достовірно вищим, ніж в групі донорів.

ІЛ-10 має дуже сильний протизапальний ефект. Він контролює та регулює продукцію прозапальних цитокінів. Існують данні, що рівень ІЛ-10 при СН та ремодулюванні лівого шлуночка дуже низький. В той же час мають місце повідомлення, які свідчать про високий рівень цього цитокіна у хворих з СН [24]. Відомо також, що підвищені рівні ФНП- α при СН стимулюють секрецію ІЛ-10, а він, в свою чергу, пригнічує надлишкову активність прозапальних цитокінів. В той же час при запальних процесах індукція ІЛ-10 відбувається разом з прозапальними цитокінами, а при СН продукція ІЛ-10 асоціюється з одночасним збільшенням ФНП- α , хоча дана тенденція спостерігається не завжди [25, 26].

Наші дослідження показали, що в загальній групі хворих з ХСН в сироватці крові спостерігаються високі рівні ІЛ-10 ($p < 0,05$). В супернатантах МНК вміст ІЛ-10 був в межах норми (табл. 2).

Рівні цих факторів впливають на активність запального процесу, який був розвинений за ра-

хунок як високих значень ФНП- α , так і ІЛ-6 в сироватці крові та супернатантах клітин, і невеликого рівня ІЛ-10. Як видно із таблиці 2, індекс запалення в сироватці крові становив $(90,0 \pm 11,3)$, що відповідало 13-му ступеню відхилення від норми, в супернатантах МНК – 6-му ступеню. Висока ступінь системного запалення, певно,

залежить не тільки від секреторної здатності клітин крові, а і від спроможності активованих адипоцитів.

При проведенні кореляційного аналізу ми отримали взаємозв'язок між активністю адипоцитів з деякими факторами запалення у хворих з ХСН (рис. 1).

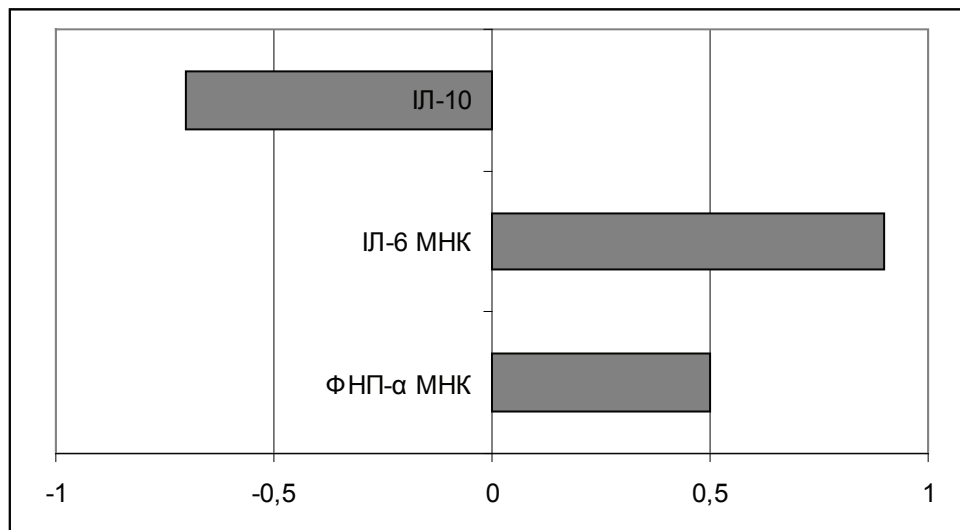


Рис. 1. Взаємозв'язок між рівнем лептину та факторами запалення у хворих з ХСН.

У загальній групі пацієнтів з ХСН (табл.2) спостерігалась розвинута аутоімунна реакція, яка протікала як за клітинним, так і гуморальним типом. Значна сенсibilізація лімфоцитів до антигену ПШЗ супроводжувалась підвищеною продукцією ААТ. Кількість аутоантитіл до тканин ПШЗ дорівнювала 7-му ступеню відхилення від норми. Така сама картина спостерігалась і при оцінці сенсibilізованих до данного антигену лімфоцитів. 5-й ступінь відхилення від норми свідчить про активну аутоімунну реакцію, причому, за клітинним типом.

Другою задачею було встановлення залежності імунопатологічних реакцій (аутоімунної та імунозапальної) у хворих з ХСН з наявною інсулінорезистентністю (ІР) та без неї.

Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від величини індексу НОМА: в 1-у групу увійшли 62 хворих з ХСН без ІР (НОМА < 2,77, що склало 58 %), в 2-у групу – 45 пацієнтів з ІР (НОМА \geq 2,77, що склало 42 %).

Як видно з таблиці 3 більш значне збільшення рівня інсуліну спостерігається в 2-й групі пацієнтів, який в 3,5 рази перевищував цей показник у групі хворих без ІР ($p < 0,05$). Рівень адипонектину був вище в обох групах порівняно з контролем і вірогідної різниці за цим показником в 1-й та 2-й групах не відмічалось. У пацієнтів з ХСН з ІР виявлені вірогідно більш високі рівні лептину та співвідношення Л/А порівняно з контрольною групою. Достовірних відмінностей цих показників у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп встановлено не було.

Таблиця 3

Рівень гормонів жирової тканини у хворих з ХСН в залежності від індексу НОМА ($M \pm m$).

Показники	Контрольна група n- 15	НОМА	
		< 2,77 n-62 (1-а гр.)	\geq 2,77 n-45 (2-а гр.)
Інсулін, мкМО/мл	9,3 \pm 1,1	7,6 \pm 0,4	24,8 \pm 3,5* ■
Глюкоза, ммоль/л	4,7 \pm 0,2	5,0 \pm 0,1	5,4 \pm 0,1 *
Індекс НОМА	1,5 \pm 0,2	1,7 \pm 0,1	6,0 \pm 0,9* ■
Лептин, нг/мл	3,7 \pm 0,2	5,5 \pm 3,0 *	8,3 \pm 3,1 *
Адипонектин, мкг/мл	7,9 \pm 0,7	10,8 \pm 0,6*	11,6 \pm 0,6*
Л/А	0,5 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1 *	1,1 \pm 0,4 *

Примітки: * - вірогідні відмінності відносно контрольної групи ($p < 0,05$);
 ■ - вірогідні відмінності між 1-ю та 2-ю групами пацієнтів ($p < 0,05$)

Оцінивши показники в балах ми встановили, що функціональна активність адипоцитів значно вища у хворих з ХСН та індексом НОМА $\geq 2,77$ (15-ть балів), тоді як при НОМА $< 2,77$ загальна кількість балів дорівнювала 6-ти (табл. 4).

Таблиця 4

Бальна оцінка функціонального стану жирової тканини у хворих з ХСН в залежності від індексу НОМА.

Показники	НОМА $< 2,77$	НОМА $\geq 2,77$
Інсулін, мкМО/мл	норма	4
Глюкоза, ммоль/л	норма	1
Лептин, нг/мл	2	4
Адипонектин, мкг/мл	2	2
Л/А	2	4
загальна кількість балів	6	15

Згідно нашого дослідження у пацієнтів із ХСН з наявністю ІР та без неї в сироватці крові були виявлені вірогідно підвищені рівні не тільки прозапальних факторів ФНП- α та ІЛ-6, а також і протизапального ІЛ-10 порівняно з контрольною групою, який, як ми казали раніше, має регуляторний характер відносно синтезу прозапальних цитокінів (табл. 5). Але велика кількість

ІЛ-10 не впливала на рівень ФНП- α та ІЛ-6, а також на індекс системного запалення, який становив 9-ть балів в 1-й групі і 17-ть – в 2-й (табл. 6). Як видно з таблиці 5 встановлена вірогідна відмінність ІСЗ між 1-ю та 2-ю групами, що свідчить про більш активну запальну реакцію у хворих з ХСН з інсулінорезистентністю.

Таблиця 5

Прояви імунопатологічної реакції у хворих з ХСН в залежності від індексу НОМА ($M \pm m$).

Показники	Контрольна група n- 15	НОМА	
		$< 2,77$ n-62 (1-а гр.)	$\geq 2,77$ n-45 (2-а гр.)
ФНП- α , пг/мл: сироватка супернатант МНК	32,8 \pm 4,5 92,8 \pm 16,7	50,9 \pm 32,9 349,3 \pm 83,2 *	144,8 \pm 75,6 320,8 \pm 155,8
ІЛ-6, пг/мл: сироватка супернатант МНК	1,8 \pm 0,5 459,6 \pm 92,2	10,4 \pm 2,4 * 1777,3 \pm 286,9*	20,5 \pm 11,1 * 1244,9 \pm 391,5
ІЛ-10, пг/мл: сироватка супернатант МНК	1,3 \pm 0,2 82,8 \pm 17,9	7,2 \pm 1,7 * 85,0 \pm 43,8	11,0 \pm 4,8 * 51,3 \pm 19,8
ІСЗ (сироватка) ІЗР (супернатант МНК)	7,7 \pm 1,6 6,7 \pm 2,3	59,4 \pm 9,6 * 29,6 \pm 4,4 *	127,6 \pm 18,3 * [■] 22,8 \pm 6,4 *
РБТЛ, % до антигену ПШЗ	1,5 \pm 0,6	4,7 \pm 0,5 *	6,8 \pm 1,0 *
ААТ до антигену ПШЗ, умов.од.	2,7 \pm 1,2	14,5 \pm 1,0 *	18,0 \pm 1,2 * [■]

Примітки: * - вірогідні відмінності відносно контрольної групи ($p < 0,05$);
 ■ - вірогідні відмінності між 1-ю та 2-ю групами пацієнтів ($p < 0,05$)

Нами були встановлені взаємозв'язки сироваткових рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) з проявами аутоімунізації (високий рівень сенсibilізованих лімфоцитів та аутоантитіл до

антигену з тканин ПШЗ), які посилюють системне запалення та розвиток імунозапального процесу у хворих з ХСН та ІР (рис. 2).

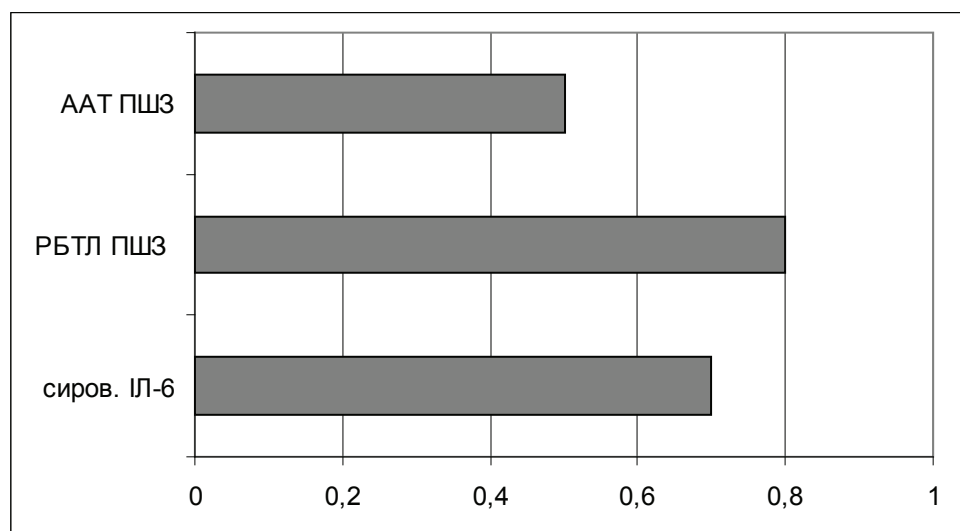


Рис. 2. Ступінь кореляції сироваткового ФНП-α у хворих з ХСН з інсулінорезистентністю.

При бальному оцінюванні факторів системного запалення нами було встановлено активна реакція в групі хворих з індексом НОМА $\geq 2,77$ (табл. 6).

Таблиця 6

Бальна оцінка факторів, які характеризують системне та імунне запалення у хворих з ХСН в залежності від індексу НОМА.

Показники	Системне запалення		Імунне запалення	
	НОМА < 2,77	НОМА $\geq 2,77$	НОМА < 2,77	НОМА $\geq 2,77$
ФНП-α, пг/мл	2	6	5	5
ІЛ-6, пг/мл	7	13	5	4
ІЛ-10, пг/мл	7	10	норма	норма
Індекс запалення	9	17	6	5
Загальна кількість балів	25	46	16	14

В обстежених пацієнтів з ХСН з ІР та без неї нами була встановлена активна імунозапальна реакція, яка виражалась в інтенсивній секреції МНК ФНП-α та ІЛ-6 порівняно з контрольною групою, але вірогідної відмінності між 1-ю та 2-ю групами хворих не виявлено (табл. 5). За сукупністю факторів імунозапальної реакції загальна кількість балів становила в групі пацієнтів з ХСН з ІР 16-ть, без ІР – 14-ть (табл. 6).

Як видно з таблиці 5, у хворих з ХСН були виявлені ознаки аутоімунізації, які мали більш ви-

ражений характер у пацієнтів з ІР. У пацієнтів 2-ї групи поряд із значною аутосенсібілізацією лімфоцитів до тканини ПШЗ також був встановлений високий вміст ААТ до цього антигену, який вірогідно відрізнявся як від показників групи донорів, так і від пацієнтів 1-ї групи. Прояви аутоімунізації у цих хворих здійснювались як за клітинним, так і за гуморальним типом. Про це свідчить ступінь відхилення від норми показників, які характеризують аутоімунну реакцію, а саме - 10-ть балів в 1-й групі і 14-ть в 2-й (табл. 7).

Таблиця 7

Бальна оцінка факторів, які характеризують аутоімунну реакцію у хворих з ХСН в залежності від індексу НОМА

Показники	НОМА < 2,77	НОМА $\geq 2,77$
РБТЛ до антигену ПШЗ	4	6
ААТ до антигену ПШЗ	6	8
Загальна кількість балів	10	14

ВИСНОВКИ

1. У хворих з ХСН визначені прояви імунопатологічних реакцій: спостерігається як системне, так і імунне запалення з ознаками аутоімунізації.
2. Високий ступінь системного запалення у хворих з ХСН з інсулінорезистентністю певно залежить не тільки від секреторної здатності клітин крові, а і від спроможності активованих адипоцитів.
3. У пацієнтів з ХСН, незалежно від наявності в них феномену інсулінорезистентності, виявлена активна імунозапальна реакція.
4. Встановлені значні ознаки аутоімунізації, які мали більш виражений характер у хворих з ХСН з інсулінорезистентністю, у яких сенсibiliзація лімфоцитів до антигену з тканин підшлункової залози та рівень аутоантитіл вірогідно відрізнялись від групи пацієнтів без інсулінорезистентності та практично здорових осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2006.- № 4.- С.63-70.
2. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // *Cardiology*.- Vol. 122, № 1.- P. 23-35.
3. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation // *Heart Fail. Clin.*- 2012.- Vol. 8, № 1.- P. 113-123.
4. Sinagra E., Perricone G., Romano C., Cottone M. // Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases // *Eur. J. Intern. Med.*- 2013.- Vol. 24, № 5.- P. 385-392.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009.- 352с.
6. Мазуров В.И., Лила А.М., Шелухин В.А. и др. Продукция интерлейкина-2 мононуклеарными клетками периферической крови у больных ревматоидным артритом // *Клиническая медицина*.- 1991.- № 3.- С. 89-90.
7. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста.- М.: Медицина, 1996.- с.372.

8. Чернушенко Е.Ф. Методы выявления аутоиммунизации. В кн.: Е.Ф.Чернушенко (ред.) Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней.- К.: Здоров'я, 1985.- С. 150-151.
9. Yin W.H., Wei J., Huang W.P. et al. Prognostic value of circulating adipokine levels and expression of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure // *Circ. J.*- 2012.- Vol. 76, № 9.- P. 2139-2147.
10. Hyvönen M.T., Spalding R.L. Maintenance of white adipose tissue in man // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*- 2014.- № 56.- P. 123-132.
11. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Исикова Х.В. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология*.- 2009.- Т 49, № 1.- С.51-58.
12. Kyriazi E., Tsiotra P.C., Boutati E. et al. Effects of adiponectin in TNF- α , IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages // *Horm. Metab. Res.*- 2011.- Vol. 43, № 8.- P. 537-544.
13. Hedayat M. at al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords // *Heart Fail. Rev.*- 2010.- Vol. 15, № 6.- P. 543-562.
14. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности // *Рос. медико-биол. вестник имени академика И.П. Павлова*.- 2013.- № 2.- С. 130-135.
15. Парахонский А.П. Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности // *Успехи современного естествознания*.- 2011.- № 1.- С. 105-106.
16. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 // *Цитокины и воспаление*.- 2009.- Т. 8. № 3.- С. 3-10.
17. Krook A. IL- 6 and metabolism – new evidence and new questios // *Diabetologia*.- 2008.- V. 51.- P. 1097-1099.
18. Askevold E.T., Gullestad L., Dahi C.P. et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.*- 2014.- Vol. 11, № 2.- P.- 146-155.
19. Jug B., Salobir B.G., Vene N. et al. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure // *Heart Vessels*.- 2009.- Vol. 24, № 4.- P.- 271-276.
20. Земсков В.М., Земсков А.М. Принципы дифференцировки иммунокоррекции // *Иммунология*.- 1996.- № 3.- С. 4-6.

21. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Гавриленко Т.І. та ін. Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактора некрозу пухлин α та показників ліпідного обміну залежено від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. ж. - 2014. - № 5. - С.80-87.
22. Чернушенко Е.Ф. Аутоиммунизация и ее клиническое значение // Мистецтво лікування. - 2007. - № 6. - С.53-57.
23. Митченко Е.И., Романов В.Ю., Яновська К.О. та ін. Индекс лептин/адипонектин як додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження // Укр. кардіол. ж. - 2012. - № 2. - С.40-47.
24. Amir O., Rogowski J., David M. et al. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha // Isr. Med. Assoc. J. - 2010. - Vol. 12, № 3. - P. 158-162.
25. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // Nat. Rev. Immunol. - 2010. - Vol. 10, № 3. - P. 170-181.
26. Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Бондарь Т.Н. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // Укр. терапевт. ж. - 2012. - № 3-4. - С. 58-63.
27. Митченко О.І., Корпачов В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань // Методичні рекомендації. - К., 2009. - 42 с.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ЕТАПІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Гавриленко Т.І., Воронков Л.Г., Якушко Л.В., Рижкова Н.А., Ільницька М.Р.

ДУ «ННЦ» Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска
»НАМН України

Матеріали та методи. Обстежено 107 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II-IV функціонального класу за NYHA без цукрового діабету з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і 15 практично здорових осіб. Хворих розподіляли на 2 групи залежно від наявності інсулінорезистентності (ІР) (величина індексу НОМА $\geq 2,77$). Методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівні інсулі-

ну, лептину, адипонектину в сироватці крові, а також рівні фактора некрозу пухлини (ФНП) - α , інтерлейкіну (ІЛ-6), ІЛ-10 в сироватці крові і супернатантах мононуклеарних клітин (МНК). Вивчали вміст аутоантитіл і ступінь сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів тканин підшлункової залози (ПЖЖ).

Результати. У пацієнтів з ХСН незалежно від наявності ІР спостерігалася активна імунозапальна реакція, яка виражалася інтенсивної секрецією МНК ФНП- та ІЛ-6. Встановлено кореляційну залежність між рівнями ФНП- α , ІЛ-6 у сироватці крові і ступенем аутосенсibiliзації лімфоцитів, аутоантитіл до антигену тканин ПЖЖ. Також у цій групі пацієнтів відзначені достовірно більш високі рівні лептину та співвідношення Л/А порівняно з групою контролю.

Висновки. У хворих з ХСН з ІР встановлені достовірно виражені ознаки аутоімунізації, яка здійснювалася як за клітинним, так і гуморальним типом.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, імунопатологічні реакції, адипокіни, аутоімунізація, клітинна сенсibiliзація.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ИМУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ЭТАПЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.

Гавриленко Т.И., Воронков Л.Г., Якушко Л.В., Рижкова Н.А., Ильницкая М.Р.

ГУ «ННЦ» Институт кардиологии им. акад. Н.Д.Стражеско
НАМН Украины

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по NYHA без сахарного диабета с систолической дисфункцией левого желудочка и 15 практически здоровых лиц. Больных распределяли на 2 группы в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР) (величина индекса НОМА $\geq 2,77$). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни инсулина, лептина, адипонектина в сыворотке крови, а также уровни фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ-6), ИЛ-10 в сыворотке крови и супернатантах мононуклеарных клеток (МНК). Изучали содержание аутоантител и степень сенсibiliзации лимфоцитов на антиген к тканям поджелудочной железы (ПЖЖ).

Результаты. У пациентов с ХСН независимо от наличия ИР наблюдалась активная иммунорезистентная реакция, которая выражалась интенсивной секрецией МНК ФНО- α и ИЛ-6. Установлена корреляционная зависимость между уровнями ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови и степенью аутосенсibiliзации лимфоцитов, аутоантител на антиген к тканям ПЖЖ. Также в этой группе пациентов отмечены достоверно более высокие уровни лептина и отношения Л/А сравнительно с группой контроля.

Выводы. У больных с ХСН с ИР установлены достоверно выраженные признаки аутоиммунизации, которая осуществлялась как по клеточному, так и гуморальному типу.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, иммунопатологические реакции, адипокины, аутоиммунизация, клеточная сенсibilизация.

SUMMARY

FEATURES MANIFESTATION OF IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON STAGE OF INSULIN RESISTENCE

Gavrilenko T.I., Voronkov L.G., Yakushko L.V., Rizhkova N.A., Ilynska M.R.

NSC "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMN of Ukraine"

Materials and Methods. We examined 107 pts with chronic heart failure (CHF) II-IV NYHA class without diabetes with ventricular systolic dysfunction, and 15 healthy donors. All pts were divided into 2 groups depending on presence of insulin resistance (IR) (index HOMA $\geq 2,77$). Levels of insulin, leptin, adiponectin in blood serum, levels

of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-10 in blood serum and supernatants of blood mononuclears were determined by IFA-methods. We studied the levels of autoantibody and degree of sensibilization of lymphocytes to antigens pancreas tissues.

Results. It has been found active of immunoinflammatory reaction which was expressed intensification TNF- α , IL-6 in of blood mononuclear cells in pts with CHF, irrespective of the IR. It was directed reliable connection between the levels of TNF- α , IL-6 in blood serum and the degree of autosensibilization of lymphocytes, autoantibodies to antigens pancreas tissues in IR-pts with CHF. Also, in this pts we observed significantly higher levels of leptin and relation leptin/adiponectin in comparison with donors.

Conclusions. In patients with CHF and IR reliable expression of autoimmunization both on cells type and both of humorals type was established.

Key words: chronic heart failure, insulin resistance, immunopathological reactions, adipokines, autoimmunization, cell autosensibilization.

УДК:617.741-004.1-07: 57.083.3: 616.5-002

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРОТЕТИЧНИХ ПАРОДОНТИТІВ З НЕЗНІМНИМИ МЕТАЛОКЕРАМІЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕЯКИМИ ХВОРОБАМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

ГРИШАНІН Г.Г., ШУШЛЯПІН О.І., МАРТИНОВ А.В., ГРИЗОДУБ В.І., ДЮДІНА І.Л., ДІТВІШКО І.В., ДОБРОВОЛЬСКА І.М., ЗОЛОТАЙКІНА В.І., ЛАЗАРЕВА С.О.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. Мечнікова НАМН України»,
Харківський національний медичний університет

Хронічні запалення пародонту, пародонти, викликають не тільки місцеві, але і системні імунні реакції організму. Переважна більшість клітинних утворень пародонту, фібробластів тканин ясен, секретують простагландини, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини, і гама- інтерферон [9].

Щільна кореляція між хронічними пародонтитами і патогенезом захворювань організму терапевтичного профілю пояснюється впливом мікробіоти порожнини рота і продуктів її життєдіяльності, зокрема, на патогенез атеросклерозних бляшок при інфаркті міокарду. Встановлений вплив медіаторів, які викликають хронічні пародонтити, зв'язаних з патогенезом атеросклерозу, цукрового діабету та іншої поліморбідної патології [6].

Згадані внутрішні хвороби, зазвичай виникають, як наслідок хронічних захворювань пародонту.

У теперішній час, коли кількість пацієнтів, які потребують лікування незнімними конструкціями протезів знаходиться у межах 70-80% випадків всіх звернень населення у клініку ортопедичної стоматології.

При цьому сучасна клінічна практика ортопедичної стоматології віддає перевагу незнімним суцільнолитим мостоподібним конструкціям (НСМК) зубних протезів з керамічним облицюванням (КО) [1,2].

Дослідження віддалених результатів ортопедичного лікування пацієнтів, що користуються НСМК з КО зубними протезами, довели наявність порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту опорних зубів у 100% пацієнтів. А саме, зменшення кількості капілярів, збільшення їх діаметрів, змінами форм, а також уповільненням кровообігу. Порушення мікроциркуляторного русла пародонту опорних зубів, які спостерігалися, підтверджує наявність в пародонті опорних зубів хронічного уповільненого запалення, тобто протетичного пародонтиту (ПП), який не виявляється клінічно на початковій стадії патологічного процесу (В.Н. Трезубов і співавт., 1999; 2003; В.Н. Трезубов і співавт., 2005) [16].

Зважаючи на імуномодулючі та імунозахисні властивості водних розчинів іонного срібла, дія яких порівнюються із стероїдними гормонами, та значущість запальних процесів