

О.М. Ломаковський

ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України, Київ

Ключові слова: ішемічна
хвороба серця, імунний
статус, дисліпідемія,
оксидативний стрес.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФАГОЦИТІВ КРОВІ ТА АКТИВНІСТЬ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ ТА ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ

Резюме. Мета дослідження — оцінити зв'язок функціонального стану фагоцитів крові та активності імунного запалення з ліпідним спектром крові та перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС). Обстежено 230 осіб із хронічною ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас). Середній вік пацієнтів становив 56 (49–63) років. Встановлено, що метаболічна активність моноцитів та нейтрофільних гранулоцитів крові у пацієнтів із стабільною ІХС залежить від рівня перекисного окиснення ліпопротеїнів та білків. Активність фагоцитарної ланки імунної системи не пов'язана з порушенням ліпідного спектру крові. Порушення ліпідного обміну та оксидативний стрес сприяють синтезу прозапальних цитокинів мононуклеарними клітинами і розвитку імунного запалення.

ВСТУП

Згідно з аутоімунною теорією патогенезу атеросклерозу початок атеросклеротичного процесу викликають не стільки ліпопротеїни, скільки аутоімунні комплекси, що містять ліпопротеїни в якості антигену [3, 4]. Гіпотезу про роль запального процесу в розвитку атеросклерозу висунув ще R. Virchow у 1856 р. [18]. R. Ross та співавтори підкреслювали тотожність запалення і атеросклерозу [17]. Про запальний характер ураження судин при атеросклерозі свідчив В.І. Мазуров за даними морфологічних досліджень [5]. Вважається, що судинне запалення є відповіддю на пошкодження, що здійснюють окиснені ліпопротеїни [19]. Окиснені ліпопротеїни викликають запалення та апоптоз, що відіграє важливу роль у патогенезі розриву атеросклеротичної бляшки [14, 15, 16]. Зниження частоти розвитку серцево-судинних ускладнень під впливом статинів спостерігалось не лише на фоні зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), але й на фоні суттєвого зниження рівня такого маркера запалення, як С-реактивного білка (СРБ) [13, 10]. До кінця не зрозуміло, що є домінуючим фактором в атерогенезі — дисліпідемія чи імунне запалення.

З метою уточнення патогенетичних складових ішемічної хвороби серця (ІХС) оцінено зв'язок функціонального стану фагоцитів крові та активності імунного запалення з ліпідним спектром крові й перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків у пацієнтів із ІХС [2].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 230 пацієнтів із хронічною ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функ-

ціональний клас). Середній вік пацієнтів становив 56 (49–63) років. Тривалість клінічних проявів захворювання — 3 (1–8) роки. Післяінфарктний кардіосклероз був наявний у 46% хворих.

Діагноз ІХС встановлювали за клінічними проявами захворювання, об'єктивними ознаками перенесеного інфаркту міокарда за даними ЕКГ та ехокардіографії, результатами проб із дозованим фізичним навантаженням та даними коронарографії. Діагноз хронічної ІХС встановлювали за відсутності нестабільної стенокардії впродовж двох останніх місяців та інфаркту міокарда впродовж останніх 6 міс. У дослідження не включали осіб із гострими або хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю ІІБ–ІІІ стадії, нирковою й печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Матеріалом для імунологічного та біохімічного дослідження була периферична кров, яку брали натще. У відділі імунології (завідувач — професор Т.І. Гавриленко) методом імуноферментного аналізу визначали рівень інтерлейкіну (ІЛ)-6, фактора некрозу пухлини (ФНП)-α з використанням тест-систем фірми «ProCon» (Санкт-Петербург, Росія); ІЛ-8 — з використанням тест-систем фірм «Amersham» (США); у плазмі крові та супернатантах мононуклеарних клітин (спонтанних та індукованих фітогемаглютинацією) рівень СРБ визначали в сироватці крові за допомогою імуноферментних тест-систем фірм «Diagnostic Automation» (Канада); рівень моноцитарного хемотактичного протеїну-1 (MCP-1) визначали в сироватці крові з використанням ELISA-набору h-MCP-1 («Biosource Europe S.A.»). Поглинальну ак-

тивність нейтрофільних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мц) з частинками латексу оцінювали за методом Т.І. Івчик. Функціонально-метаболічну активність Нф і Мц у тесті редукції нітросинього тетразоліа (НСТ-тест) з визначенням резервних можливостей клітин оцінювали за різницею індукованого пірогеналом (1,25 мкг/мл) (i-НСТ) НСТ-тесту та спонтанного (с-НСТ) [15].

У відділі біохімії (завідувач — професор Л.С. Мхитарян) 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 поліакрил-мідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором фореграм фірми «Cormey» (Польща). Спектрофотометрично на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) [8, 9, 11]. Активність ферментів антиоксидантного захисту — каталази і супероксиддисмутази (СОД) оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флюориметричного методів [6, 12]. Індекс перекисної модифікації ЛПНЩ та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності визначали прямим шляхом [7]. Інтенсивність вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ) в сироватці крові та апопротеїнових фракціях ЛПНЩ і ЛПДНЩ оцінювали за вмістом продуктів цієї реакції — 1,4-динітрофенілгідразонів [1].

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм «Microsoft Excel»

та «Statistika 8,0». Вірогідність відмінностей 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 подано у вигляді медіани (Me), 0,25 і 0,75 перцентилі (для ненормального розподілу даних).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим кроком роботи було проаналізувати, наскільки активність фагоцитів пов'язана з порушенням ліпідного обміну та ПОЛ і білків (табл. 1, 2).

Згідно з даними табл. 1 виявлена слабка зворотна кореляція між метаболічною активністю Мц за даними спонтанного НСТ-тесту та рівнем ХС ЛПВЩ крові ($R = -0,15$; $p = 0,041$; $n = 197$). Однак між групами хворих з низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ не виявлено різниці результатів НСТ-тесту — 14 (10–18) % проти 12 (8–17) % ($p = 0,12$) при нормі 12 (9–15). Відсоток фагоцитозу (ВФ) Нф у пацієнтів із низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ становив 47 (39–54) % проти 52 (46–58) % ($p = 0,018$) ($R = 0,26$; $p = 0,002$; $n = 142$), у пацієнтів із високим та нормальним рівнем ХС ЛПНЩ — відповідно 52 (45–58) % проти 48 (41–57) % ($p = 0,11$) ($R = 0,24$; $p = 0,005$; $n = 142$), у пацієнтів із високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ — 48 (39–56) % проти 51 (45–58) % ($p = 0,027$) ($R = -0,25$; $p = 0,002$; $n = 142$). Значення ВФ Нф у розглянутих групах хворих із порушенням ліпідного спектру крові не відрізнялися від контрольного показника — 50 (42–57) %.

Таблиця 1

Зв'язок активності фагоцитів імунної системи з ліпідним спектром крові у пацієнтів із ІХС зі стабільною стенокардією (Spearman – R)

Показник	ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	Каталаза
с-НСТ Нф	-0,06	-0,07	0,04	0,04	-0,09	0,02
ФР Нф	0,02	0,12	0,05	0,02	0,07	-0,01
с-НСТ Мц	-0,08	0,05	-0,15*	-0,08	0,10	0,05
ФР Мц	-0,01	0,12	0,08	-0,10	0,07	-0,07
Нф, %	-0,10	-0,03	0,03	-0,12	0,01	-0,11
Мц, %	0,14	-0,06	-0,05	0,20*	-0,11	0,15
CD95	0,05	0,03	0,03	0,02	-0,01	0,01
ВФ Нф	0,03	-0,10	0,26*	0,24*	-0,25*	-0,04
ВФ Мц	-0,15	-0,15	0,17*	0,07	-0,25*	-0,17

У табл. 1–4: * $p < 0,05$.

Тут і далі: ФР Нф – функціональний резерв Нф.

Таблиця 2

Зв'язок активності фагоцитів імунної системи з ПОЛ та білків у хворих ІХС зі стабільною стенокардією (Spearman – R)

Показник	ДК	МДА	СПМЛП	Каталаза	СОД	ВРОБ	ПО апоВ
с-НСТ Нф	-0,01	0,11	0,15*	0,03	-0,16	0,09	-0,01
ФР Нф	0,03	-0,08	-0,19*	-0,12	0,31*	-0,15*	0,01
с-НСТ Мц	0,18*	0,08	0,19*	0,14*	0,09	-0,14*	0,04
ФР Мц	-0,13	-0,05	-0,09	-0,15*	0,01	-0,10	0,05
Нф, %	0,04	0,004	0,01	0,14	0,14	-0,15	-0,12
ВФ Нф	0,13	-0,19	-0,16	0,14	0,10	0,27*	-0,24*
ФЧ Нф	0,30*	-0,22*	-0,30*	-0,01	0,22*	-0,13	-0,20*
ВФ Мц	0,17	-0,01	-0,15	-0,13	0,04	0,41*	-0,08
CD95	0,07	0,23	-0,28*	-0,20	-0,07	0,18	-0,13

Тут і далі: СПМЛП – спонтанна перекисна модифікація ліпопротеїнів; ПО – перекисне окиснення.

Незважаючи на слабкий прямий зв'язок між ВФ Мц та рівнем ХС ЛПВЩ крові ($R=0,17$; $p=0,042$; $n=142$), у хворих із достовірно низьким та нормальним рівнем ХС ЛПВЩ не було різниці в значенні ВФ Мц — 36 (32–40) % проти 33 (29–39) % ($p=0,09$). Також, незважаючи на слабкий зворотний зв'язок між ВФ Мц та значенням коефіцієнта атерогенності ($R=-0,17$; $p=0,042$; $n=142$), у хворих із достовірно високим та нормальним значенням коефіцієнта атерогенності не було різниці в значенні ВФ Мц — 34 (29–39) % проти 36 (31–40) % ($p=0,11$).

Таким чином, не виявлено зв'язку між порушенням ліпідного спектру крові та активністю фагоцитарної ланки імунної системи у пацієнтів зі стабільною ІХС.

За даними аналізу зв'язку фагоцитів імунної системи з перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків у осіб із ІХС зі стабільною стенокардією (див. табл. 2) виявлена пряма слабка кореляція між метаболічною активністю Нф за спонтанним НСТ-тестом та СПМЛП ($R=0,15$; $p=0,031$; $n=195$). При цьому у пацієнтів із високою та нормальною СПМЛП виявлена тенденція до високих значень метаболічної активності Нф — 58(44–66) % проти 50 (42–62) % ($p=0,07$) при нормі 32 (24–40) %. У пацієнтів із високою та нормальною СПМЛП ФР Нф дорівнював відповідно 9 (0–17) % проти 15 (6–28) % ($p=0,002$) ($R=-0,19$; $p=0,007$; $n=194$) при нормі 29 (17–51) %. Виявлена слабка зворотна залежність між ФР Нф та ВРОБ ($R=0,15$; $p=0,029$; $n=215$), але у хворих із високим та нормальним рівнем ВРОБ ФР Нф виявився однаковим ($p=0,17$). Відзначена слабка пряма залежність між ФР Нф та рівнем ферменту антиперекисного захисту СОД ($R=0,31$; $p=0,0001$; $n=152$), але у хворих із високим та нормальним рівнем СОД ФР Нф виявився однаковим ($p=0,30$). Встановлена слабка пряма кореляція між рівнем у крові первинних продуктів ПОЛ ДК та функціональною активністю Мц за спонтанним НСТ-тестом ($R=0,18$; $p=0,022$; $n=170$), але у хворих із високим та нормальним рівнем ДК відзначена лише тенденція до збільшення с-НСТ Мц — відповідно 13 (9–16) % проти 11 (7–15) % ($p=0,07$). У осіб із високою та нормальною СПМЛП активність Мц за НСТ-тестом була 14 (11–17) % проти 12 (7–15) % ($p=0,004$) ($R=0,19$; $p=0,008$; $n=194$) при нормі 12 (9–15) %. Незважаючи на слабкий прямий зв'язок даних НСТ-тесту Мц з рівнем каталази крові ($R=0,14$; $p=0,042$; $n=220$) та слабкий зворотний зв'язок з рівнем ВРОБ ($R=-0,14$; $p=0,049$; $n=215$), у хворих із низьким та нормальним рівнем каталази активність Мц за НСТ-тестом становила 13 (8–17) % проти 13 (10–16) % ($p=0,98$), а у хворих із високим та нормальним рівнем ВРОБ — 13 (9–16) % проти 13 (9–17) % ($p=0,57$). У пацієнтів із високим

та нормальним рівнем ДК крові ФР Мц становив відповідно 18 (7–45) % проти 30 (19–50) % ($p=0,026$) ($R=-0,13$; $p=0,09$; $n=170$) при нормі 48 (25–67) %. Незважаючи на слабку зворотну кореляцію ФР Мц з рівнем каталази крові ($R=-0,15$; $p=0,027$; $n=215$), у хворих із низьким та нормальним рівнем каталази ФР Мц виявився однаковим і становив 27 (12–50) % проти 25 (0–50) % ($p=0,20$). У хворих із високим та нормальним рівнем ВРОБ ВФ Нф становив відповідно 52 (47–58) % проти 45 (37–55) % ($p=0,0008$) ($R=0,27$; $p=0,001$; $n=148$), а у хворих із високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ-білків — 48 (42–54) % проти 53 (45–59) % ($p=0,038$) ($R=-0,24$; $p=0,005$; $n=141$). Значення ВФ Нф у розглянутих групах хворих із високими та нормальними рівнями ВРОБ і перекисного окиснення апоВ-білків не відрізнялися від контрольного показника — 50 (42–57) %. Виявлена помірна пряма кореляція між ВФ Мц та рівнем ВРОБ ($R=0,41$; $p=0,0001$; $n=148$). У пацієнтів із високим та нормальним рівнем ВРОБ ВФ Мц становив 37 (33–40) % проти 33 (26–38) % ($p=0,0001$) при нормі 33 (25–36) %.

Таким чином, метаболічна активність Мц та Нф крові у пацієнтів зі стабільною ІХС за даними НСТ-тесту, ФР фагоцитів прямо пов'язана з рівнем перекисного окиснення ліпопротеїнів та білків.

При оцінці зв'язку факторів імунного запалення з ліпідним спектром крові у пацієнтів із ІХС зі стабільною стенокардією (табл. 3) встановлена слабка пряма кореляція між синтезом у мононуклеарах прозапального ІЛ-6 та рівнем загального ХС у крові ($R=0,21$; $p=0,008$; $n=155$), та рівнем ХС ЛПНЩ ($R=0,17$; $p=0,048$; $n=136$). При цьому у хворих із високим та нормальним рівнем загального ХС у крові концентрація ІЛ-6 у мононуклеарних клітинах не була різною і становила 2605 (1320–4150) пг/мл проти 2050 (1640–3400) пг/мл ($p=0,32$), а у хворих із високим та нормальним рівнем ХС ЛПНЩ — відповідно 2567 (1300–3760) пг/мл проти 2124 (1728–3680) пг/мл ($p=0,91$) при нормі 756 (27–1300) пг/мл. Прозапальний ІЛ-8 в мононуклеарних клітинах у хворих із високим та нормальним рівнем загального ХС становив 1965 (1250–3250) пг/мл проти 1423 (920–2500) пг/мл ($p=0,017$) ($R=0,24$; $p=0,003$; $n=150$), у хворих з високим та нормальним рівнем ТГ в крові — 2010 (1250–3320) пг/мл проти 1410 (920–1970) пг/мл ($p=0,014$) ($R=0,24$; $p=0,003$; $n=150$), у хворих із високим та нормальним рівнем ХС ЛПНЩ — 1890 (1220–2940) пг/мл проти 1362 (920–1920) пг/мл ($p=0,015$) ($R=0,21$; $p=0,018$; $n=145$), у хворих з високим та нормальним рівнем ХС ЛПДНЩ — 2005 (1280–3332) пг/мл проти 1403 (904–1970) пг/мл ($p=0,007$) ($R=0,25$; $p=0,002$; $n=145$), у осіб із низьким та нормальним

Таблиця 3

Зв'язок факторів імунного запалення з ліпідним спектром крові у хворих ІХС зі стабільною стенокардією (Spearman– R)						
Показники	ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	Каталаза
СРБ	0,10	0,10	-0,07	0,07	0,09	0,09
ФНП-α в МН	-0,03	0,002	0,06	0,05	0,01	-0,03
ІЛ-6 в МН	0,21*	0,08	-0,04	0,17*	0,15	0,14
ІЛ-8 в МН	0,24*	0,24*	-0,25*	0,21*	0,25*	0,29*

В табл. 3 і 4: МН – мононуклеарні клітини.

рівнем ХС ЛПВЩ — 1955(1325–3137) пг/мл проти 1375 (824–1920) пг/мл ($p=0,002$) ($R=-0,25$; $p=0,004$; $n=133$) при нормі 1002 (560–1323) пг/мл. Рівень СРБ не був зв'язаний з порушенням ліпідного обміну.

Таким чином, виявлений зв'язок прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 з порушенням ліпідного обміну свідчить про асоціацію імунного запалення з дисліпідемією.

Зіставлення факторів імунного запалення з перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків у пацієнтів із ІХС зі стабільною стенокардією (табл. 4) показало слабку пряму кореляцію прозапального ФНП- α в мононуклеарах крові з рівнем первинного продукту ПОЛ — ДК ($R=0,17$; $p=0,043$; $n=134$). Так, у хворих із високим та нормальним рівнем ДК крові вміст у мононуклеарах ФНП- α становив відповідно 261 (98–825) пг/мл проти 153 (63–338) пг/мл ($p=0,013$) при нормі 53 (28–80) пг/мл. У хворих із високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ-білків вміст у мононуклеарах крові прозапального ІЛ-6 становив 2650 (1640–4264) пг/мл проти 2085 (1320–3005) пг/мл ($p=0,039$) ($R=0,20$; $p=0,018$; $n=142$) при нормі 756 (27–1300) пг/мл. У пацієнтів із високим та нормальним рівнем перекисного окиснення апоВ-білків вміст у мононуклеарах крові прозапального ІЛ-8 становив відповідно 2005 (1177–3240) пг/мл проти 1423 (1040–2010) пг/мл ($p=0,059$) ($R=0,20$; $p=0,018$; $n=138$) при нормі 1002 (560–1323) пг/мл. Незважаючи на відсутність різниці вмісту ІЛ-8 в мононуклеарах при високому та нормальному рівні СОД — 1642 (1081–3240) пг/мл проти 1389 (1040–1960) пг/мл ($p=0,26$), виявлена пряма достовірна кореляція між цими факторами ($R=0,39$; $p=0,0001$; $n=117$). Виявлена пряма слабка кореляція між макрофагальним хемоатрактантним білком (МСР-1) та рівнем ВРОБ крові ($R=0,23$; $p=0,039$; $n=81$) та помірна зворотна кореляція між МСР-1 і рівнем каталази крові ($R=-0,31$; $p=0,0045$; $n=83$).

Таким чином, зв'язок вмісту прозапальних цитокінів мононуклеарних клітин крові з рівнями ДК, ВРОБ, перекисного окиснення апоВ-білків та рівнями ферментів антиперекисного захисту каталази та СОД свідчить про сприяння оксидативного стресу в розвитку імунного запалення. Рівень СРБ не пов'язаний із порушенням ліпідного обміну та перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків.

ВИСНОВКИ

Метаболічна активність Мц та Нф крові у пацієнтів зі стабільною ІХС залежить від рівня перекисного окиснення ліпопротеїнів та білків. Активність фагоцитарної ланки імунної системи не пов'язана з порушенням ліпідного спектру крові.

Порушення ліпідного обміну та оксидативний стрес сприяють синтезу прозапальних цитокінів мононуклеарними клітинами і розвитку імунного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. (1995) Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии*, 41: 24–26.
2. Фримель Г. (ред.) (1987) Иммунологические методы. Москва, Медицина, 249–302.
3. Климов А.Н. (1974) Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза. *Вестн. АМН СССР*, 2: 29–36.
4. Климов А.Н. (1990) Клеточно-молекулярные механизмы атерогенеза. Тез. докл. IX сессии общего собрания АМН СССР «Актуальные проблемы современной ангиологии». Ленинград, 14–16.
5. Мазуров В.И., Вебер В.В., Столов С.В. и др. (2005) Иммунная взаимосвязь при различных вариантах ИБС. *Вестн. РАМН*, 7: 9–14.
6. Архиповой О.Г. (ред.) (1988) Определение активности каталазы в крови // Методы исследований в профпатологии. Медицина, Москва, 156–157.
7. Евстратова І.Н., Мхітарян Л.С., Орлова Н.М. та ін. (2000) Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу. Патент № 25673 А, Україна, МПК: ОШ 33/48 (Україна). – Заявлено 25.06.1998; опубліковано 15.12.2000. Бюл. № 7–11.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В книге «Современные методы в биохимии». Под ред. В.Н. Ореховича. Москва, Медицина, 66.
9. Стальная И.Д. (1977) Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В книге «Современные методы в биохимии». Под ред. В.Н. Ореховича. Медицина, Москва, 64–65.
10. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. (2004) Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1495–1504.
11. 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.
12. Misra H., Fridovich I. (1972) Method of determination superoxide-dismutase activity in human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, 244: 6049–6055.
13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. (2004) Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.*, 291(9): 1071–1080.
14. Norata G.D., Tonti L., Roma P., Catapano A.L. (2002) Apoptosis and proliferation of endothelial cells in early atherosclerotic lesions: possible role of oxidized LDL. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 12: 297–305.
15. Park B., Fikring S., Smithwick B. (1988) Infection and nitrobluetetrazolium reduction by neutrophils. *The Lancet*, 2: 532–534.
16. Ross R. (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1340: 115–126.
17. Ross R. (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801–809.
18. Virchow R.; Phlogose und Thrombose in Gefasssystem (1856) In: Virchow R. (ed.) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Meidinger Sohn und Co., Berlin.
19. Willerson J.T., Ridker P.M. (2004) Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*, 109 (Part II–2): 10–11.

Таблиця 4

Зв'язок факторів імунного запалення з перекисним окисненням ліпопротеїнів та білків у хворих ІХС зі стабільною стенокардією (Sprengman – R)

Показники	ДК	МДА	СПМЛП	Каталаза	СОД	ВРО білка	ПО апоВ
СРБ	0,06	0,04	0,07	0,10	0,09	-0,05	0,06
ФНП- α в МН	0,17*	-0,07	-0,03	0,10	-0,04	-0,001	0,06
ІЛ-6 в МН	0,06	-0,11	0,09	0,16	0,08	0,01	0,20*
ІЛ-8 в МН	-0,27*	-0,07	0,03	0,06	0,39*	-0,30*	0,20*
МСР-1	0,09	0,04	-0,39*	-0,31*	-0,08	0,23*	-0,19

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТОВ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ

А.Н. Ломаковский

Резюме. Цель исследования — оценить связь функционального состояния фагоцитов крови и активности иммунного воспаления с липидным спектром крови и перекисным окислением липопротеинов и белков у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обследовано 230 больных с хронической ИБС (стабильная стенокардия напряжения, II–IV функциональный класс). Средний возраст пациентов составил 56 (49–63) лет. Установлено, что метаболическая активность моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови у пациентов со стабильной ИБС зависит от уровня перекисного окисления липопротеинов и белков. Активность фагоцитарного звена иммунной системы не связана с нарушением липидного спектра крови. Нарушение липидного обмена и оксидативный стресс способствуют синтезу провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками и развитию иммунного воспаления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, иммунный статус, дислипидемия, оксидативный стресс.

FUNCTIONAL CONDITION OF BLOOD PHAGOCYTES AND IMMUNE INFLAMMATION ACTIVITY IN PATIENTS ISCHEMIC HEART DISEASE WITH DISLIPIDEMIA AND OXIDATIVE STRESS

O.M. Lomakovsky

Summary. A research objective — to estimate associations of a blood phagocytes functional condition and immune inflammation activity with blood lipid spectrum and oxidation of lipoproteins and proteins in patients with chronic heart disease. 230 patients with chronic ischemic heart disease (a stable angina pectoris, II–IV functional class) were examined. Middle age of patients is 56 (49–63). It has been established that blood monocytes and neutrophils metabolic activity in patients with stable IHD depends on lipoproteins and proteins oxidation level. Phagocytes activity of immune system isn't associated with blood lipid spectrum disturbance. Lipid metabolism failure and oxidative stress promote the synthesis of proinflammatory cytokinins and immune inflammation development.

Key words: an ischemic heart disease, the immune status, dislipidemia, oxidative stress.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Акции «GlaxoSmithKline» подорожали благодаря препарату Benlysta™

По материалам www.ft.com

Как сообщает «The Financial Times», акции компании «GlaxoSmithKline plc» поднялись в цене более чем на 2% благодаря поддержке консультативным комитетом Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) нового препарата от системной красной волчанки Benlysta™ (белimumаб).

Члены консультативного комитета FDA проголосовали 13 голосами из 15 за одобрение препарата Benlysta™ для использования в США, порекомендовав, однако, установить ограничения по его применению и провести дополнительные исследования. Комитет не придавал большого значения тому, что при применении препарата повышается риск развития инфекционных и других осложнений, связанных с использованием иммуносупрессоров, выдвинув на первый план пользу, которую принесет белimumаб для пациентов. Также было отмечено, что в исследова-

ние была вовлечена небольшая группа пациентов, в том числе афроамериканцев.

FDA, возможно, примет решение по препарату Benlysta™ до начала декабря, но может попросить трехмесячную отсрочку. FDA не обязан следовать рекомендациям консультативного комитета.

Выход на рынок Benlysta™ очень важен для «GlaxoSmithKline», так как срок патентной эксклюзивности ее лекарственных средств, приносящих наибольшую прибыль, заканчивается, и компания нуждается в их замене. «GlaxoSmithKline» прогнозирует, что выход на рынок этого препарата позволит им к 2015 г. увеличить ежегодный объем продаж до 1,6 млрд дол. США.

Benlysta™ — препарат моноклональных антител, более известный как белimumаб. Это первое за 50 лет принципиально новое лекарственное средство, предназначенное для борьбы с волчанкой — заболеванием соединительной ткани, при котором антитела, продуцируемые иммунной системой человека, повреждают ДНК здоровых клеток. Волчанка, по разным оценкам, диагностирована у около 5 млн людей во всем мире.