

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ*САТУРСКАЯ А.С., УСИНСКИЙ Р.С., САТУРСКАЯ У.В., ЛЕВЧУК Р.Д.*

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь

Работа является фрагментом фундаментальной темы ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины» «Патогенетические закономерности и информационные модели развития патологических процессов в условиях действия чрезвычайных факторов на организм и их коррекция», № гос. регистрации 0113U001239.

ВВЕДЕНИЕ

Признание факта, что сердечная недостаточность, которая неизбежно возникает при развитии фиброза миокарда, – это не просто нарушение насосной функции сердечной мышцы [8, 10, 15], а комплексное системное воспалительное заболевание [12, 13, 14, 16], с вовлечением иммунных механизмов [4, 11, 12], поражающее многие органы и системы, привело к появлению новых терапевтических направлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни и выживаемость больных с сердечной недостаточностью [8, 10, 15]. Так, учеными К. А. Lisman, S. J. Stetson и др. [3] при комплексном рассмотрении патогенеза сердечной недостаточности уделено большое внимание именно иммунологическим и воспалительным изменениям, что обуславливает поиск и изучение новых методов лечения или предотвращения воспалительных изменений для обеспечения и улучшения качества жизни пациентов. В наших предыдущих исследованиях уделено внимание роли воспалительных реакций при моделировании ДКС у животных с разной устойчивостью к гипоксии [2, 9]. В связи с тем, что существует сильная взаимосвязь воспалительных и иммунных реакций [12, 14, 16], необходимо изучить некоторые параметры, характеризующие особенности иммунного ответа при изучаемой патологии.

Микрососудистые расстройства, развивающиеся на фоне длительного течения ишемической болезни сердца приводят к нарушению локального кровотока в органах и тканях, ухудшению газообмена и развитию хронической тканевой гипоксии. Вместе с тем, снижение

оксигенации является далеко не единственным механизмом тканевых повреждений при ИБС и, в частности, кардиоклерозе [9]. Гипоксия является очень важным звеном в патогенезе кардио-васкулярной патологии. В условиях сопровождающего кардиосклероз нейро-иммuno-эндокринного дисбаланса, эти звенья патогенеза замыкаются в порочный круг, разорвать который очень сложно. Поэтому глубокое изучение особенностей каждого из этих звеньев, и в особенности, реакции иммунной системы, у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии является актуальной задачей экспериментальной медицины.

Изучение особенностей динамики иммуноглобулинов в сыворотке крови при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза у крыс с разной устойчивостью к гипоксии поможет раскрыть влияние врожденной устойчивости к гипоксии на активность и направление ответа гуморального звена иммунной системы организма при изучаемой патологии.

Целью нашего исследования является изучение изменений гуморального иммунитета при моделировании экспериментального диффузного кардиосклероза, а также особенности влияния индивидуальной резистентности организма к гипоксии на активность развития фиброза миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты было проведено на 112 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах массой 190-250 г с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), а также Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001). Все животные находились в стандартных условиях вивария на обычном рационе. В начале эксперимента было сформировано 3 экспериментальные группы животных: низкоустойчивые (НГЖ), среднеустойчивые (СГЖ) и высокоустойчивые к гипоксии живот-

ные (ВГЖ). С этой целью использовали методику В. Я. Березовского, которая базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели. Каждую из групп животных с определенной устойчивостью к гипоксии методом случайного отбора разделяли на контрольную и экспериментальную, животным которой моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз (ДИНКС) путем двукратного, с интервалом в 7 суток, введения раствора адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и 5% раствора кальция глюконата в расчете 1,0 мл на 100 г массы животного интраперитонеально. Через 7, 14 и 30 суток по 6 животных из каждой группы выводили с эксперимента путем тотального кровопускания под общей анестезией (введение тиопентала натрия в дозе 50 мг/кг интраперитонеально). В сыворотке крови определяли содержание Ig M, Ig G, Ig A турбодиметрическим методом с использованием наборов реактивов фирмы "HUMAN" (Германия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя на полу-

автоматическом биохимическом анализаторе Humalyzer 2000, выражая концентрацию Ig M, Ig G, Ig A в г/л [1, 3].

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы оценки полученных данных с использованием программного обеспечения Statsoft STATISTICA 10 («Statsoft», США). Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), стандартное отклонение. Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли при нормальном распределении по критерию Стьюдента, в других случаях – с помощью критерия Манна-Уитни. Различие между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При определении содержания иммуноглобулинов M, G, A в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток были выявлены нарушения функционирования гуморального звена иммунной системы.

Через 7 суток после моделирования ДКС, на первом этапе наблюдения, содержание Ig M в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных увеличилось на 11,4 % ($p < 0,05$) (Табл. 1). Высокоустойчивые и среднеустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС не среагировали достоверными изменениями содержания Ig M.

Таблица 1

Динамика концентрации иммуноглобулина M в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig M, г/л			
Низкоустойчивые	0,76±0,02	0,85±0,02 $p < 0,05$	0,53±0,03 $p < 0,001$
Среднеустойчивые	0,75±0,02	0,77±0,02	0,62±0,03 $p < 0,01$
Высокоустойчивые	0,73± 0,02	0,78± 0,02	0,66± 0,02

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

При дальнейшем развитии кардиосклеротического процесса, через 14 суток ДКС, содержание Ig M в сыворотке крови животных уменьшалось у всех животных: у низкоустойчивых к гипоксии животных содержание Ig M было на 30,2% ($p < 0,001$) меньше, чем в контрольной группе, у среднеустойчивых к гипоксии животных – на

17,5% ($p < 0,01$) меньше, чем в соответствующей контрольной группе, а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС среагировали менее интенсивными изменениями содержания Ig M, поскольку данный показатель достоверно не отличался от показателя соответствующей контрольной группы животных.

Как известно, иммунный ответ на антиген может быть первичным и вторичным. Первичный ответ возникает в случае первого контакта иммунной системы с антигеном. Он реализуется через несколько дней, пока В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начнут синтезировать Ig M. Вторичный ответ возникает после повторного контакта иммунной системы с антигеном, развивается быстро (2-3 дня) с помощью Ig G. Следует принимать во внимание такое понятие, как иммунологическая толерантность – это нечувствительность иммунной системы к собственным тканям. Это естественная толерантность, которая развивается еще в эмбриональном периоде, но при моделировании диффузного кардиосклероза антигенами могут быть поврежденные клетки миокарда, которые претерпевают некротических изменений при катехоламиново-кальциевой модели повреждения миокарда [9].

На первом этапе наблюдения, через 7 суток после моделирования ДКС, содержание Ig G в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных увеличилось на 44,0 % (p<0,001) (Табл. 2). У среднеустойчивых к гипоксии животных содержание Ig G в сыворотке крови увеличилось на 23,5 % (p<0,001), а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС среагировали достоверным повышением данного показателя на 16,3 % (p<0,001). На этапе наблюдения 14 суток ДКС содержание Ig G в сыворотке крови НГЖ было на 42,2 % (p<0,001) больше, чем у животных контрольной группы с низкой устойчивостью к гипоксии. У среднеустойчивых к гипоксии животных содержание Ig G в сыворотке крови на данном этапе было больше на 10,7 % (p<0,001), а у высокоустойчивых к гипоксии животных – на 10,2 % (p<0,01) больше, чем в соответствующих группах контрольных животных.

Таблица 2

Динамика концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig G, г/л			
Низкоустойчивые	1,23±0,02	1,77±0,03 p<0,001	1,75±0,02 p<0,001
Среднеустойчивые	1,21±0,02	1,49±0,02 p<0,001	1,34±0,02 p<0,001
Высокоустойчивые	1,19± 0,02	1,38±0,02 p<0,001	1,31±0,03 p<0,01

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

Содержание иммуноглобулина A (Ig A) является ценным показателем и используется для общей оценки местного иммунитета, способности организма к борьбе с возможными инфекционными агентами, а также для оценки состояния печени, почек, наличия хронического воспаления. Мы определяли содержание Ig A в сыворотке крови в раннем периоде развития ДКС.

На этапе наблюдения 7 суток ДКС содержание Ig A в сыворотке крови животных с разной

устойчивостью к гипоксии достоверно не изменилось, (Табл. 3). На этапе наблюдения 14 суток ДКС содержание Ig A в сыворотке крови НГЖ было на 26,1 % (p<0,05) меньше, чем у животных контрольной группы с низкой устойчивостью к гипоксии. У среднеустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии животных содержание Ig A в сыворотке крови на данном этапе достоверно не отличалось от показателей соответствующих групп контрольных животных.

Таблица 3

Динамика концентрации иммуноглобулина A в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig A, г/л			
Низкоустойчивые	0,34±0,02	0,29±0,02	0,25±0,02 p<0,05
Среднеустойчивые	0,35±0,02	0,32±0,02	0,28±0,02
Высокоустойчивые	0,35±0,01	0,33±0,02	0,32±0,02

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

Имуноглобулины А - белки, представляющие класс антител А, обеспечивающих местный иммунитет. Они представлены в виде двух фракций: сывороточной, обеспечивающей местный иммунитет, и секреторной (содержащейся в молоке, секретах кишечного и респираторного тракта, слюне, слезной жидкости), создающих вместе с неспецифическими факторами иммунитета защиту слизистых оболочек от микроорганизмов и вирусов. Связываясь с микроорганизмами, антитела класса Ig А задерживают их присоединение к поверхности клеток. Снижение содержания Ig А свидетельствует о недостаточности гуморального и местного иммунитета и свидетельствует об истощении иммунной системы на данном этапе наблюдения. Необходимо также отметить, что моделирование ДКС сопро-

вождается развитием сердечной недостаточности с поражением печени, почек и других органов, что, в свою очередь не может не отразиться на функционировании иммунной системы.

Через 30 суток после инициации развития фиброза миокарда у низкоустойчивых к гипоксии животных ДИНКС сопровождалось уменьшением содержания Ig М на 41,3 % ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (Табл. 4), у среднеустойчивых к гипоксии животных – на 21,8 % ($p < 0,001$) меньше, чем в соответствующей контрольной группе, а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДИНКС реагировали менее интенсивными изменениями содержания Ig М, и этот показатель был меньше, чем у соответствующей контрольной группы животных на 19,4 % ($p < 0,01$).

Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов М, G, А в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при диффузном кардиосклерозе, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль	ДИНКС, этап наблюдения 30 суток
Ig M, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	0,76±0,02	0,45±0,04 $p < 0,001$
Среднеустойчивые (n=8)	0,75±0,02	0,59±0,02 $p < 0,001$
Высокоустойчивые (n=8)	0,73± 0,02	0,59± 0,03 $p < 0,01$
Ig G, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	1,23±0,02	1,67±0,03 $p < 0,001$
Среднеустойчивые (n=8)	1,21±0,02	1,31±0,02 $p < 0,01$
Высокоустойчивые (n=8)	1,19± 0,02	1,25±0,02
Ig A, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	0,34±0,02	0,23±0,02 $p < 0,01$
Среднеустойчивые (n=8)	0,35±0,02	0,27±0,02 $p < 0,01$
Высокоустойчивые (n=8)	0,35±0,01	0,28±0,02 $p < 0,05$

Примечание. p – достоверность различий в сравнении с соответствующей контрольной группой животных.

Моделирование диффузного кардиосклероза у низкоустойчивых к гипоксии животных привело к увеличению содержания Ig G в сыворотке крови на 35,7 % ($p < 0,001$), в сравнении с контрольной группой (Табл. 4), а у среднеустойчивых к гипоксии животных – соответственно на 8,1 % ($p < 0,01$). У высокоустойчивых к гипоксии животных на этапе наблюдения 30 суток ДИНКС не выявлено достоверных отличий от контрольной группы за исследуемым показателем.

Содержание Ig А у животных всех экспериментальных групп значительно уменьшилось к этапу наблюдения 30 суток ДИНКС: на 31,0 %

($p < 0,01$) у низкоустойчивых к гипоксии животных, на 24,2 % ($p < 0,01$) у среднеустойчивых к гипоксии животных, на 19,7 % ($p < 0,05$) у высокоустойчивых к гипоксии животных, чем в соответствующих контрольных группах.

Анализ изменений содержания различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови показал, что к этапу сформированного кардиосклероза наблюдается угнетение иммунитета, что подтверждается выраженным уменьшением содержания Ig М и Ig А в сыворотке крови животных. В то же время незначительное повышение содержания Ig G, особенно интенсивно

выраженное у низкоустойчивых к гипоксии животных, свидетельствует о сохраняющемся напряжении иммунного ответа на собственные поврежденные ткани. Это значительно влияет на течение изучаемого процесса.

Сравнение содержания различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови между группами животных с разной резистентностью к гипоксии показало более интенсивное угнетение иммунитета у низкоустойчивых к гипоксии животных. При моделировании ДИНКС содержание Ig M в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных было на 23,7 % ($p < 0,05$) меньше, чем у среднеустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии животных.

Содержание Ig G в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных было на 23,5 % ($p < 0,001$) больше, чем у среднеустойчивых к гипоксии животных. У высокоустойчивых к гипоксии животных этот показатель был на 4,6 % ($p < 0,05$) меньше, чем содержание Ig G в сыворотке крови животных со средней устойчивостью к гипоксии. По данному показателю различие между низко и высокоустойчивыми к гипоксии животными составляло 33,6 % ($p < 0,001$).

Несмотря на уменьшение содержания Ig A в сыворотке крови животных всех экспериментальных групп, достоверных различий между животными с разной резистентностью к гипоксии на изучаемом этапе формирования кардиосклероза не обнаружено.

Иммунная система обеспечивает гомеостаз организма на клеточном и молекулярном уровне организации. Гуморальный иммунитет обеспечивается иммуноглобулинами различных классов, в основном Ig M, Ig G, Ig A, которые синтезируются плазматическими клетками, являющимися конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов под влиянием антигенного стимула и хелперного сигнала [15]. Одной из важных биологических функций иммуноглобулина является связывание антигена и образования циркулирующих иммунных комплексов. В последнее время значительно расширились представления ученых о патогенезе заболеваний, в основе развития которых заложены механизмы измененной иммунологической реактивности. При развитии кардиосклероза и сердечной недостаточности вначале наблюдается активация иммунной системы, что проявляется в повышении продукции провоспалительных цитокинов, активации системы комплемента, и повышении концентрации аутоантител [1, 3]. Иммунную активацию при сердечной недостаточности можно разделить на две категории: активация путем непосредственной антигенной стимуляции и активации иммунной системы, вторичной к сердечной травматизации, при которой появляются «новые» антигены, способные к инициа-

ции иммунного ответа против сердечной ткани. Цитокины имеют важное значение для распространения и увеличения иммунного ответа. Они участвуют в формировании набора клеток в области воспаления, стимулируя деление клеток, пролиферацию и дифференцировку. Циркулирующие уровни фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью. Таким образом, цитокины являются ключевыми элементами иммунной активации. Иммунная система реагирует путем удаления некротических и апоптотических клеток, вызывая системную противовоспалительную реакцию [17]. Данное исследование и предыдущие работы [2] подтверждают, что при диффузном кардиосклеротическом процессе наблюдаются иммунные и воспалительные изменения, от активности которых в значительной степени зависит активность фиброза [5, 6, 7].

Реакция иммунной системы на антиген может быть первичной и вторичной. Первичный ответ возникает в случае первого контакта иммунной системы с антигеном. Он реализуется через несколько дней, пока В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начнут синтезировать Ig M. На этапе сформированного ДИНКС выявлено уменьшение содержания Ig M, и увеличение содержания Ig G, что указывает на преобладание вторичной ответной реакции на данном этапе. Вторичный ответ возникает после повторного контакта иммунной системы с антигеном, развивается быстро (2-3 дня) с помощью Ig G. При моделировании диффузного кардиосклероза антигенами могут быть поврежденные клетки миокарда, которые претерпевают некротических изменений при катехоламиново-кальциевой модели повреждения миокарда и эти антигены, вероятно, образуются в течении всего периода фиброза миокарда, а не только на начальном этапе. Это подтверждается сохраняющимся напряжением иммунитета, о чем свидетельствует повышенное содержание Ig G, несмотря на общее его угнетение. Наиболее интенсивно это проявляется у низкоустойчивых к гипоксии животных и подтверждается наиболее интенсивными кардиосклеротическими изменениями.

Иммунная система, вместе с нервной и эндокринной системами, относится к основным регуляторным системам организма и в условиях развития ДИНКС она играет важную роль. Существует тесная взаимосвязь между иммунной системой и цитокиновыми механизмами регуляции при развитии патологии. Результаты наших предыдущих исследований выявили разнонаправленную реакцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у животных с низкой устойчивостью к

гипоксии. Такой дисбаланс цитокинового профиля может вызывать нарушения активации и дифференциации иммунокомпетентных клеток, а отсюда и развитие иммунопатологических реакций, нарушений гомеостаза и прямого повреждающего эффекта цитокинов с последующим развитием фиброза миокарда [5, 6].

Выявленные особенности реакции цитокинов [2] и иммунной системы имеют значительное модулирующее влияние на активность пролиферативных процессов в миокарде при развитии ДИНКС. Полученные данные подтверждаются и другими научными исследованиями воспалительных изменений [12, 13, 14, 16] и иммунных нарушений [4, 11, 12] при патологии сердца. Исследования показали, что при хроническом воспалении (Low-grade inflammation) в миокарде [13] уменьшается сократимость миокарда, возникает гипертрофия и фиброз, что приводит к ремоделированию сердца. Исследования влияния модуляторов гипоксия-индуцированного фактора-1 (HIF-1) [9] значительно расширили представление о значении гипоксии в патогенезе многих заболеваний. Выявленные нами различия в иммунном статусе животных с разной резистентностью к гипоксии имеют важное значение в анализе патофизиологических изменений гомеостаза в условиях недостатка кислорода, а также ишемии. Активность кардиосклеротического процесса поддерживается хронической гипоксией и ишемией миокарда. В формировании адекватного ответа организма на гипоксию важную роль играет гипоксия-индуцированный фактор (HIF), в первую очередь, его 1 изоформа (HIF-1) [9]. В условиях хронической гипоксии рост уровня HIF-1 приводит к необратимому повреждению структур миокарда и развитию фиброза. Основными точками воздействия при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпителиально-мезангиальной трансформации; модуляция процессов воспаления, что подтверждается в данном исследовании. Однако сегодня определено, что спектр реакций при активации HIF-1 значительно шире и включает изменения в ангиогенезе, эритропоэзе, клеточном метаболизме в целом, а также в механизмах регуляции апоптоза [17]. Контроль последнего сложен и зависит от баланса активности про- и антиапоптозных факторов, в котором важную роль играют белки семейства Bcl, цитокиновые механизмы и реакция клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Клинические исследования довели [10, 13], что у большого количества пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, независимо от этиологии, выявлено накопление антител к сердечной ткани, что свидетельствует об гуморальной активации и является показате-

лем прогрессирования заболевания.

В процессе моделирования диффузного кардиосклероза выявлены иммунные и воспалительные изменения с характерными особенностями, зависящими от индивидуальной резистентности животных к гипоксии. Эти особенности непосредственно влияют на активность фиброза сердечной мышцы [5, 5, 7] и тяжесть сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Изменения содержания Ig M, Ig G, Ig A на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза существенно зависят от резистентности животных к гипоксии и претерпевает наименьших изменений при моделировании диффузного кардиосклероза у животных с высокой резистентностью к гипоксии.
2. Моделирование диффузного кардиосклероза сопровождается повышением содержания Ig M в сыворотке крови животных на этапе наблюдения 7 суток с наибольшей интенсивностью у низкоустойчивых к гипоксии животных с последующим снижением этого показателя, не достигающем уровня контроля.
3. Содержание Ig G в сыворотке крови животных на этапах наблюдения 7 и 14 суток диффузного кардиосклероза удерживается выше уровня контрольных животных. Наибольшая интенсивность увеличения содержания Ig G в сыворотке крови выявлена у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.
4. Содержание Ig M и Ig A при моделировании диффузного кардиосклероза у животных всех экспериментальных групп уменьшено. Угнетение гуморального звена иммунитета на данном этапе наиболее выражено у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая результаты, полученные в данной экспериментальной работе, а также наши предыдущие исследования, в дальнейшем целесообразно изучить перспективные пути коррекции выявленных нарушений с помощью препаратов, стимулирующих эндогенные механизмы кардиопротекции у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. – М. : МИА, 2002. – 651 с.
2. Сатурская А.С. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном

- диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / А. С. Сатурская, Ю. И. Бондаренко, В. Е. Пелых // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 66–78.
3. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические методы исследований в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
 4. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design / G. Torre-Amione, R. C. Bourge, W. S. Colucci [et al.] // Can J. Cardiol. – 2007. – V. 23, N. 5. – P. 369-376.
 5. Does inflammation trigger fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a burning question? / Dirk Westermann // Heart. – 2012. – V. 98, N. 13. – P. 965 – 966.
 6. Effects of telmisartan on inflammation and fibrosis after acute myocardial infarction in rats / Z. Song, J. Bai, L. Zhang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2014. – V. 94, N. 33. – P. 2628 – 2633.
 7. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium / S. D. Iglezias, L. A. Benvenuti, F. Calabrese [et al.] // Virchows Arch. – 2008. – V. 453, N. 3. – P. 233 – 241.
 8. Gullestad L. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches / L. Gullestad, P. Aukrust // Am. J. Cardiol. – 2005. – V. 95, N. 1. – P. 17 – 23.
 9. HIF-1 α and HIF-2 induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi, K. Honkonen, P. Korpisalo [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – V. 44, N. 10. – P. 989 – 999.
 10. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression / K. A. Youker, C. Assad-Kottner, A. M. Cordero-Reyes [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – V. 35, N. 16. – P. 1061-1068.
 11. Immune modulation in heart failure: past challenges and future hopes / J. H. Flores-Arredondo, G. Garcia-Rivas, G. Torre-Amione // Curr. Heart Fail. Rep. – 2011. – V. 8, N. 1. – P. 28-37.
 12. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications / P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // Ann. Med. – 2005. – V. 37, N. 1. – P. 74 – 85.
 13. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // J. Kuusisto, V. Krj, P. Sipola [et al.] // Heart. – 2012. – V. 98, N. 13. – P. 1007 – 1013.
 14. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy / A. O. Mocelin, V. S. Issa, F. Bacal [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – V. 7, N. 1. – P. 869 – 873.
 15. The role of B-cells in heart failure / A. M. Cordero-Reyes, K. A. Youker, G. Torre-Amione // Methodist Debaque Cardiovasc. J. – 2013. – V. 9, N. 1. – P. 15-19.
 16. The role of inflammation in the pathogenesis of heart failure / K. A. Lisman, S. J. Stetson, M. M. Koerner [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2002. – V. 4, N. 3. – P. 200-205.
 17. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways / S. B. Haudek, G. E. Taffet, M. D. Schneider [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – V. 117, N. 9. – P. 2692 – 2701.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ

Сатурская А.С., Усинский Р.С., Сатурская У.В., Левчук Р.Д.
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь

Введение. Развитие фиброза миокарда и, как следствие, сердечной недостаточности рассматривается как комплексное системное воспалительное заболевание, с вовлечением иммунных механизмов, поражающее многие органы и системы, привело к появлению новых терапевтических направлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни и выживаемость больных с сердечной недостаточностью. В связи с тем, что существует сильная взаимосвязь воспалительных и иммунных реакций, необходимо изучить некоторые параметры, характеризующие особенности иммунного ответа при изучаемой патологии. Изучение особенностей динамики иммуноглобулинов в сыворотке крови при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза у крыс с разной устойчивостью к гипоксии поможет раскрыть влияние врожденной устойчивости к гипоксии на активность и направление ответа гуморального звена иммунной системы организма при изучаемой патологии.

Цель исследования – изучение изменений гуморального иммунитета при моделировании экспериментального диффузного кардиосклероза, а также особенности влияния индивидуальной резистент-

ности организма к гипоксии на активность развития фиброза миокарда.

Материалы и методы исследования. В экспериментах на 112 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах исследовано содержание Ig M, Ig G, Ig A через 7, 14 и 30 суток после моделирования диффузного ишемически-некротического кардиосклероза с предварительным определением их индивидуальной чувствительности к гипоксии.

Результаты. Моделирование диффузного кардиосклероза сопровождается повышением содержания Ig M в сыворотке крови животных на этапе наблюдения 7 суток с наибольшей интенсивностью у низкоустойчивых к гипоксии животных с последующим снижением этого показателя, не достигающем уровня контроля. Содержание Ig G в сыворотке крови животных на этапах наблюдения 7 и 14 суток диффузного кардиосклероза удерживается выше уровня контрольных животных. Наибольшая интенсивность увеличения содержания Ig G в сыворотке крови выявлена у животных с низкой устойчивостью к гипоксии. Содержание Ig M и Ig A при моделировании диффузного кардиосклероза у животных всех экспериментальных групп уменьшено. Угнетение гуморального звена иммунитета на данном этапе наиболее выражено у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.

Выводы. Изменения содержания Ig M, Ig G, Ig A на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза существенно зависят от резистентности животных к гипоксии и претерпевает наименьших изменений при моделировании диффузного кардиосклероза у животных с высокой резистентностью к гипоксии.

Ключевые слова: устойчивость к гипоксии, диффузный кардиосклероз, иммунный ответ.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ НА ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДО ГІПОКСІЇ

Сатурська Г.С., Усинський Р.С., Сатурська У.В., Левчук Р.Д.
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль

Вступ. Розвиток фіброзу міокарда і, як наслідок, серцевої недостатності розглядається як комплексне системне запальне захворювання, з залученням імунних механізмів, що вражає багато органів і систем, призвело до появи нових терапевтичних напрямків, які мають істотний вплив на якість життя і виживання хворих із серцевою недостатністю. У зв'язку з тим, що існує сильний взаємозв'язок запальних та імунних реакцій, необхідно вивчити деякі параметри, що характеризують особливості імунної відповіді при досліджуваній патології. Вивчення особливостей динаміки імуноглобулінів в сироватці крові при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії допоможе розкри-

ти вплив вродженої стійкості до гіпоксії на активність та надсилання відповіді гуморальної ланки імунної системи організму при досліджуваній патології.

Мета дослідження - вивчення змін гуморального імунітету при моделюванні експериментального дифузного кардіосклерозу, а також особливості впливу індивідуальної резистентності організму до гіпоксії на активність розвитку фіброзу міокарда.

Матеріали і методи. В експериментах на 112 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях досліджено зміст Ig M, Ig G, Ig A через 7, 14 і 30 діб після моделювання дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу з попереднім визначенням їх індивідуальної чутливості до гіпоксії.

Результати. Моделювання дифузного кардіосклерозу супроводжується підвищенням вмісту Ig M в сироватці крові тварин на етапі спостереження на протязі 7 діб з найбільшою інтенсивністю у низькостійких до гіпоксії тварин з подальшим зниженням цього показника, що не досягає рівня контролю. Зміст Ig G в сироватці крові тварин на етапах спостереження 7 і 14 діб дифузного кардіосклерозу утримується вище рівня контрольних тварин. Найбільша інтенсивність збільшення утримання Ig G в сироватці крові виявлено у тварин з низькою стійкістю до гіпоксії. Зміст Ig M і Ig A при моделюванні дифузного кардіосклерозу у тварин усіх експериментальних груп зменшено. Пригнічення гуморальної ланки імунітету на даному етапі найбільш виражено у тварин з низькою стійкістю до гіпоксії.

Висновки. Зміни вмісту Ig M, Ig G, Ig A на етапах спостереження 7, 14 і 30 діб розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу істотно залежать від резистентності тварин до гіпоксії і знає найменших змін при моделюванні дифузного кардіосклерозу у тварин з високою резистентністю до гіпоксії.

Ключові слова: стійкість до гіпоксії, дифузний кардіосклероз, імунна відповідь.

SUMMARY

DYNAMICS OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AT THE STAGES OF EXPERIMENTAL DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS DEPENDING ON THE INDIVIDUAL RESISTANCE OF THE ORGANISM TO HYPOXIA

Saturka H.S., Usynskiy R.S., Saturka U.V., Levchuk R.D.
Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil

Introduction. The development of myocardial fibrosis and, as a result, heart failure is considered as a complex systemic inflammatory disease, involving immune mechanisms affecting many organs and systems, has led to the emergence of new therapeutic directions that have a significant impact on the quality of life and survival of patients with heart failure. Due to the fact, that there is a strong relationship between inflammatory and immune reactions, it is necessary to study some parameters characterizing the features of the immune response in the pathology. Studying the characteristics of the immunoglobulin dynamics of in the blood serum during the development of diffuse ischemic-necrotic

cardiosclerosis in rats with different resistance to hypoxia will help uncover the effect of innate resistance to hypoxia on the activity and direction of the humoral response of the body's immune system in the pathology under study.

The purpose of the study is to study changes in humoral immunity in the simulation of experimental diffuse cardiosclerosis, as well as the peculiarities of the effect of individual body resistance to hypoxia on the activity of the development of myocardial fibrosis.

Materials and methods. In experiments on 96 white mature laboratory rats-males, the content of Ig M, Ig G, Ig A was investigated after 7, 14 and 30 days of the modelling of diffuse ischemic-necrotic cardiosclerosis with a preliminary determination of their individual sensitivity to hypoxia.

Results. Simulation of diffuse cardiosclerosis is accompanied by an increase in the Ig M content in the blood serum of animals at the observation stage of 7 days with the highest intensity in animals with low resistance to hy-

poxia followed by a decrease in this indicator not reaching the level of control. The content of Ig G in the serum of animals at the stages of observation of 7 and 14 days of diffuse cardiosclerosis is maintained above the level of control animals. The highest intensity of the increase in the content of Ig G in serum was detected in animals with low resistance to hypoxia. The content of Ig M and Ig A when modeling diffuse cardiosclerosis in animals of all experimental groups is reduced. Inhibition of humoral immunity at this stage is most pronounced in animals with low resistance to hypoxia.

Conclusion. Changes in the content of Ig M, Ig G, and Ig A at the stages of observation of 7, 14, and 30 days of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis significantly depend on the resistance of animals to hypoxia and undergo the least changes in modeling diffuse cardiosclerosis in animals with high resistance to hypoxia.

Key words: resistance to hypoxia, diffuse cardiosclerosis, immune response.