

УДК: [616.12-005.4+616.61-002.2]-085.37: 612.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3251614>

**ВПЛИВ ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН
СПЕЦИФІЧНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ
ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Павлова О.О.

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
yealpavlova@gmail.com*

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА
СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИБС**

Павлова Е.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

**EFFECT OF IMMUNOMODULATING THERAPY ON THE CONDITION
OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNITY IN THE PROGRESSION OF
CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH IHD**

Pavlova Ye.A.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Summary/Резюме

Reduction of renal function is an important cause of the development of pathological changes in the cardiovascular system, that due to a number of metabolic and hemodynamic disorders, that develop in patients with reduced glomerular filtration rate, when to the fore stand out “Renal” factors of cardiovascular risk: albuminuria / proteinuria, systemic inflammation, oxidative stress, etc. The latter is accompanied by a violation of the effector functions of cells, inter-cell interactions in the dynamics of the immune response, which usually determines the rate of disease progression.

The aim of this work was to study of the effect of immunomodulatory therapy on the state of a specific humoral immunity with the progression of chronic kidney disease in patients with coronary artery disease before and after treatment.

Observed 20 people (35 — 65 years). 10 people (control) — patients with coronary artery disease (CAD) associated with hypertension, stage II, (stable angina — 2 FC (according to the criteria of the New York Heart Association (NYHA)). (group B) — 10 patients (CAD, associated with hypertension and CKD in lightly reduced glomerular filtration rate (60-89ml / hv / 1,73m²)). The calculation of glomerular filtration rate was performed using the formula D. W. Coccoft i M. N. Gault. (The level of serum creatinine, age, gender, and body weight were taken into account). The level of circulating immune complexes (CIC) in serum was determined on a spectrophotometer at a wavelength of 450 nm after precipitation of 3.5 % and 7 % solution of polyethylene glycol 6000 (method of Grinevich Yu.A)

The content of serum IgA, IgM, IgG was determined by the method of radial immunodiffusion in a gel (G. Mancini) using sets of monospecific anti-serum kits to immunoglobulins. As an immunomodulator, 2 ml twice a day for 10 days intramuscularly used the drug (Erbisol). Mathematical calculations were performed using the STATISTICA v.6.0 package (StatSoft, Inc ®).

Established, that humoral specific immunity with the progression of chronic kidney disease in patients with IHD, reacts by stimulating Ig-producing cells, which is accompanied by an increase in serum IgA, IgG, IgM and CIC before treatment, the latter is probably associated with permanent tissue damage.

After immunotherapy, there is a decrease in the stimulation of Ig-produced B-lymphocyte function, so that serum IgA and IgM levels (antibodies of the acute phase) decrease relative to the initial level, and IgG (antibodies of the secondary immune response) increases, indicating that the activation sequence is restored cells — IgM producers for IgG-producers, and may indicate on the regression of inflammatory tissue damage.

Key words: *ischemic heart disease, chronic kidney disease, humoral specific immunity.*

Встановлено, що гуморальна ланка специфічного імунітету при прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС, реагує стимуляцією клітин Іg-продуцентів, що супроводжується підвищенням вмісту сироваткових ІgА, ІgG, ІgМ і ЦІК до лікування, останнє, ймовірно, пов'язано з перманентним ушкодженням тканин. Після проведення імунокоригуючої терапії відзначається зменшення стимуляції Іg — продукуючої функції В-лімфоцитів, так, що рівні сироваткових ІgА і ІgМ (антитіла гострої фази) зменшуються щодо вихідного рівня, а рівень ІgG (антитіл вторинної імунної відповіді) збільшується, що свідчить про відновлення черговості активації клітин — продуцентів ІgМ на ІgG-продуценти, та може вказувати на регрес запального ушкодження тканин.

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, гуморальний специфічний імунітет*

Установлено, что гуморальное звено специфического иммунитета при прогрессировании хронической болезни почек у больных ИБС, реагирует стимуляцией клеток Іg-продуцентов, что сопровождается повышением содержания сывороточных ІgА, ІgG, ІgМ и ЦИК до лечения, последнее, вероятно, связано с перманентным повреждением тканей. После проведения иммунокорректирующей терапии отмечается уменьшение стимуляции Іg — продуцируемой функции В-лимфоцитов, так, что уровни сывороточных ІgА и ІgМ (антител острой фазы) уменьшаются относительно исходного уровня, а уровень ІgG (антител вторичного иммунного ответа) увеличивается, что свидетельствует о восстановлении очередности активации клеток — продуцентов ІgМ на ІgG-продуценты, и может указывать на регресс воспалительного повреждения тканей.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, гуморальный специфический иммунитет.*

Відповідно до сучасних уявлень зниження функції нирок є важливою причиною прискореного розвитку патологічних змін серцево-судинної систе-

ми, що обумовлено рядом метаболічних та гемодинамічних порушень які розвиваються у хворих зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації, коли на перший план виходять «ниркові» фактори серцево-судинного ризику: альбумінурія/протеїнурія, системне запалення, оксидативний стрес та ін. Останнє супроводжується порушенням ефекторної функцій клітин, міжклітинних взаємодій в динаміці імунної відповіді, що як правило визначає темпи прогресування захворювання [1-5].

Метою цієї роботи було вивчення впливу імуномодуючої терапії на стан специфічного гуморального імунітету при прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС до та після лікування.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 20 осіб (35 — 65 років). З них 10 (група А — контроль) — хворі на ІХС, що асоційована з гіпертонічною хворобою (ГХ) II ст., стабільну стенокардію напруги — 2 -й ФК (відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)). Враховували тривалість захворювання (> 3-х років), скарги, анамнез, дані об'єктивного огляду, (група В) — 10 хворих (ІХС, що асоційована з ГХ та ХХН з легким зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (60-89мл / хв / 1,73м²)). Визначення ШКФ проводили за допомогою формули D. W. Cockcroft і M. H. Gault. Враховували рівень сироваткового креатиніну, а також вік, стать, масу тіла. Дослідження проводилися двічі: до і через 10 днів після лікування. Імунофенотипування В-лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл (CD-маркерів) до поверхневих антигенів лейкоцитів людини методом імунофлуоресцентній мікроскопії (ФМ JenaVal (Німеччина)). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм

після преципітації 3,5 % і 7 % розчином поліетиленгліколю 6000 (за методикою Гриневича Ю.А) [6]. Вміст сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) визначали методом радіальної імунодифузії в гелі по G. Mancini з використанням наборів моноспецифічних антисироваток до імуноглобулінів різних класів. В якості імуномодулятора застосовували двічі на день протягом 10 днів 2 мл внутрішньом'язово препарат (Ербісол), що складається з комплексу природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження з тваринної ембріональної тканини. Математичні розрахунки виконані за допомогою пакету STATISTICA v.6.0 (компанія StatSoft, Inc ®) [7].

Результати досліджень та їх обговорення. Відомо, що завершальним етапом гуморальних імунних реакцій є синтез специфічних антитіл. Аналіз показників гуморального специфічного імунітету у хворих показав, що абсолютна кількість лейкоцитів (АКС) в крові хворих досліджуваної групи (ІХС та ХХН) до лікування була в 1.18 рази більше ніж в групі контролю (ІХС). Після імуномодуючої терапії відзначалося достовірне збільшення АКС в 2,15 ($p < 0,05$) рази в порівнянні з вихідним і в 2,68 ($p < 0,05$) рази — контролем. Кількість CD19+ лімфоцитів в крові хворих досліджуваної групи до лікування була в 1,25 ($p < 0,05$) рази більше ніж в групі контролю, в той час як після лікування їх кількість дещо зменшувалася, в порівнянні з вихідним значенням, наближаючись, однак не досягаючи контрольного рівня. Так, вміст IgA, IgG і IgM до початку лікування був статистично достовірно — в 1,58 ($p < 0,05$), 1,23 ($p < 0,05$), 2,55 ($p < 0,05$) рази відповідно вище контрольних значень. Після лікування, рівні IgA і IgM зменшувалися щодо вихідного рівня в 1,12 і 1,92 ($p < 0,05$) рази відповідно, склавши $2,22 \pm 0,17$ і $1,38 \pm 0,69$ г/л, проте залишалися достовірно — в 1,44

($p < 0,05$) і в 1,32 ($p < 0,05$) рази вище контрольних значень, що склало 2,22 (0,20) і 1,38 (0,06) г/л. У той же час рівень IgG дещо збільшувався, але достовірно не відрізнявся від початкового рівня. Прогресування ХХН доволі часто супроводжується низьким вмістом IgG на тлі високих титрів IgM, що ймовірно, викликано дефектом перемикання активності В-клітин продуцентів IgM на IgG- В-клітини — продуценти [8-10].

Утворені в процесі імунної відповіді Ig вступаючи в імунні реакції зв'язують вільні антигени, що циркулюють в плазмі крові утворюючи ЦІК. Їх концентрація в крові хворих при прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС достовірно перевищувала контрольні значення до лікування [в 1,75 (3,5 % ПЕГ) ($p < 0,05$) і 1,5 (7 % ПЕГ) рази]. Після лікування їх вміст знижувався щодо вихідного рівня [в 1,4 ($p < 0,01$) і 1,29 ($p < 0,05$) рази], залишаючись трохи вище контролю, що може бути результатом зменшення антигенної стимуляції гуморальної і активації макрофагальної ланки імунітету (табл. 1). При хронічному запаленні ЦІК фіксуються на мембранах ендотеліоцитів зі зміненими поверхневими властивостями, активують систему комплекменту (IgM) і вазоактивні медіатори запалення, які сприяють вивільненню факторів агресії фагоцитів. При цьому ушкоджуються як ЦІК так і клітинні мембрани, вивільняються ферменти і нові порції медіаторів, що і підтримує аутоімунний компонент запалення. Таким чином при прогресуванні

хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС специфічна гуморальна реактивність підвищується, що ймовірно, є результатом аутоімунізації внаслідок перманентного пошкодження тканин. Стандартна терапія не відновлює гуморальну ланку так як не є специфічною стосовно імунної системи, тому доцільність використання імунокорекції на певних етапах розвитку хвороби не викликає сумнівів. Результатами наших досліджень показано зниження стимуляції Ig-продуцентів, після лікування, що ймовірно пов'язано з активацією Т-клітинної ланки (Th1 і CD8+), синтезом г-ІФН і ексклюзивного активатора Th1 — IL-12, які пригнічують активність Th2 і клітин Ig-продуцентів, відновлюючи баланс між клітинним та гуморальним імунітетом і зменшуючи вплив аутоімунного компонента підтримки запалення.

Висновки

1. Гуморальна специфічна ланка імунітету при прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС, ймовірно, внаслідок перманентного ушкодження тканин реагує стимуляцією клітин — Ig-продуцентів, результатом чого є підвищення вмісту сироваткових IgA, IgG, IgM і ЦІК до лікування.

Таблиця 1

Показники специфічного гуморального імунітету при прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на ІХС (M (m), n = 10)

Показник	До лікування		В-А відмінності по U-критерію	Після лікування	В-А відмінності по U-критерію
	Група А ИБС	Група В ИБС и ХБП		Група ИБС и ХБП	
Абс. Кількість лимфоцитів, $\times 10^9$	1,41 (0,05)	1,67 (0,06)	0,26	3,79 (0,18)	2,12*
В-л (CD19), $\times 10^9$	0,32 (0,03)	0,40 (0,02)	0,08*	0,33 (0,03)	0,07
Ig A, г/л	1,54 (0,04)	2,44 (0,22)	0,9*	2,22 (0,20)	0,22
Ig G, г/л	10,52 (0,55)	12,94 (0,82)	2,42*	15,19 (0,53)	2,25
Ig M, г/л	1,04 (0,09)	2,66 (0,36)	1,62*	1,38 (0,06)	1,28*
ЦІК с 3,5 % ПЭГ	0,04 (0,01)	0,07 \pm 0,01	0,03*	0,05 (0,01)	0,02*
ЦІК с 7 % ПЭГ	0,06 (0,01)	0,09 \pm 0,02	0,01*	0,07 (0,01)	0,02*

Примітка: група А- контрольна група, група В — ІХС. * - $p < 0,05$ -достовірність відмінностей з контролем

2. Застосування імуномодулятора зменшує стимуляцію Ig — продукуючої функції В-лімфоцитів, так, що рівні сироваткових IgA і IgM (антитіла гострої фази) зменшуються щодо вихідного рівня, а рівень IgG (антитіл вторинної імунної відповіді) збільшується, засвідчуючи про відновлення черговості активації клітин — продуцентів IgM на IgG-продуценти, що може вказувати на регрес запального ушкодження тканин.

Література

1. Серов В. А. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Серов, А. М. Шутов, М. В. Мензоров [и др.] // Нефрология. — 2010. — Т. 14, № 1. — С. 50-55.
2. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции: клинические рекомендации / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 8 (112). — С. 7-37.
3. Прогресування хронічної хвороби нирок: клінічні та імунологічні аспекти / І. О. Дудар, В. Є. Дріянська, О. М. Лобода та [та ін.] // Актуальні питання нефрології: збірник наукових праць. — Київ: Задруга. — 2012. — Вип. 18- С. 47-60.
4. Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии / М. Ю. Швецов // Consilium medicum. — 2014. — Т. 16, № 7. — С. 51-64.
5. Патологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности / М. В. Осиков, Л. Ф. Телешева, Ю. И. Агеев [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2014. — № 1. — С. 87-88.
6. Медицинские лабораторные технологии: справочник. В 2 т. Т. 2 / под ред. А. И. Карпищенко. " 2-е изд., перераб. и доп. — Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. — 406 с.

7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. - 3-е изд. — Москва: ООО «Бином-Пресс», 2007. " 512 с.
8. Маркёры воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек / А. А. Насыбуллина, О. В. Булашова, В. М. Газизянова [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2016. -№ 6. - С. 881-887.
9. Бегляров Р. О. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом / Р. О. Бегляров // Исследования и практика в медицине. " 2018. -Т. 5, № 1. -С. 38-44.
10. Tuegel C. Heart failure in patients with kidney disease / C. Tuegel, N. Bansal // Heart. — 2017. — Vol. 103, N 23. — P. 1848-1853. " DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310794.

References

1. Serov V.A, Shutov A.M., Menzorov M.V., Makeeva E.R., Serova D.V. 2010, Epidemiology of chronic kidney disease patients with chronic heart failure, Nephrology, Vol. 14, No 1, pp. 50-55. (in Russian)
2. Moiseev V. S., Mulin N. A., Smirnov A V., Kobalava Zh. D., Bobkova I. N., Villevalde S.V. ... Shutov A M., 2014, Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardionephroprotection strategies: clinical guidelines, Russian Journal of Cardiology, No 8, pp. 7-37. (in Russian)
3. Dudar I.O., Driianska V.Ie., Loboda O.M., Aleksieieva V.V., Savchuk V.M., Artemenko AA 2012. Progression of chronic kidney disease: clinical and immunological aspects. In Topical issues of nephrology: a collection of scientific works. Kiev: Zadruga, No 48, pp. 47-60. (in Ukrainian)
4. Shvecov M. Ju. 2014, Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy, Consilium medicum, Vol. 16, No 6, pp. 51-64. (in Russian)
5. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I., Cherepanov D.A., Fedosov A.A. 2013, Pathophysiological aspects of innate immunity changes and correction in chronic renal failure, Modern problems of

- science and education, No 5, pp. 87-88. (in Russian)
6. Karpishhenko A. I. Ed. 2002. Medical laboratory technologies: a handbook. Vols 2. 2nd ed. St. Petersburg: Intermedika. (in Russian)
 7. Halafjan A.A. 2007. STATISTICA 6. Statistical data analysis. 3rd ed. Moscow: Binom-Press. 512 p. (in Russian)
 8. Nasybullina A.A., Bulashova O.V., Gazizyanova V.M., Igorevna M.M., Mustafin E.E., 2016, Features of drug therapy for patients with myocardial infarction and different glomerular filtration rates, Kazan medical journal, No 6, pp. 881-887. (in Russian)
 9. Beglarov R.O. 2018, Immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis, Research'n Practical Medicine Journal, Vol. 5, No 1, pp. 38-44. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-1-4>. (in Russian)
 10. Tuegel C., Bansal N. 2017, Heart failure in patients with kidney disease, Heart, Vol. 103, No 23, pp. 1848-1853. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794.

*Впервые поступила в редакцию 05.04.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3251040>

THE DEVICE FOR ELECTROSTIMULATION “VEB-1” MODULATES PARAMETERS OF ELECTROENCEPHALOGRAM AND GAS DISCHARGE VISUALIZATION

Valeriy Y Babelyuk^{1,2}, Nazariy V Babelyuk^{1,2}, Igor L Popovych³, Galyna I Dubkova¹, Yuriy G Dobrovol's'kyi^{4,5}, Igor H Korsuns'kyi^{4,5}, Tetyana A Korolyshyn^{1,3}, Bogdan M Kindzer⁶, Serge Litoch⁶, Halyna Kindzer⁶, Walery Zukow⁷

¹Clinical Sanatorium “Moldova”, Truskavets', Ukraine san.moldova.tr@ukr.net

²Ukrainian SR Institute of Transport Medicine Ministry of Health, Odessa

³Bohomolets' Institute of Physiology of NAS, Kyiv, Ukraine

i.popovych@biph.kiev.ua

⁴Fed'kovych Bukovynian University, Chernivtsi, Ukraine yuriydr@ukr.net

⁵Research and Production Company “Tensor”, Chernivtsi, Ukraine

⁶State University of Physical Culture, L'viv, Ukraine BogdanKindzer@ukr.net

⁷Nicolaus Copernicus University, Torun', Poland w.zukow@wp.pl

МОДУЛЮВАННЯ ПАРАМЕТРІВ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМИ І ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ГАЗОВОГО РАЗРЯДА ЗА ДОПОМОГОЮ ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯТОРА “ВЕБ-1”

Бабелюк В.Ю.^{1,2}, Бабелюк Н.В.^{1,2}, Попович І.Л.³, Дубкова Г.І.¹, Добровольський Ю.Г.^{4,5}, Корсунський І.Г.^{4,5}, Королишина Т.А.^{1,3}, Кіндзер Б.М.⁶, Літоч С.⁶, Кіндзер Г.⁶, Жуков В.⁷

¹Клінічний санаторій «Молдова», Трускавець, Україна; san.moldova.tr@ukr.net

²Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я, Одеса

³Інститут фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, Київ, Україна;

i.porovych@biph.kiev.ua

⁴Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна; yuriydr@ukr.net