

імунітету, що може призвести до індукції патогенетичного впливу ЕТ на організм хворого з термінальною нирковою недостатністю.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, ускладнення, запалення, ендотоксин, антиендотоксинний імунітет.

Резюме

Белоглазов В.А., Климчук А.В., Холодов Д.А., Усаченко І.Е. *Влияние процедуры гемодиализа на уровень С-реактивного белка и гуморальный антиэндотоксинный иммунный статус у больных хронической болезнью почек.*

Установлены особенности влияния процедуры гемодиализа (ГД) на уровень С-реактивного белка (СРБ) и антиэндотоксинный иммунный статус у больных терминальной почечной недостаточностью. Было обследовано 12 больных до и после процедуры ГД. Уровень СРБ и антител к эндотоксину (ЭТ) *E. Coli* определяли методом иммуноферментного анализа. Доказано, что под воздействием процедуры ГД повышается уровень СРБ и увеличивается дисбаланс антиэндотоксинного иммунитета, который может привести к индукции патогенетического влияния ЭТ на организм больного с терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, осложнения, воспаление, эндотоксин, антиэндотоксинный иммунитет.

Summary

Biloglazov V.A., Klimchuk A.V., Holodov D.A., Usachenko I.E. *Influence of a hemodialysis on the level of C-reactiv protein and гуморальный antiendotoxic immune status for patients by chronic illness of buds.*

Features of influence of a hemodialysis on level of C-reactiv protein and the anti-endotoxic immune status at patients with the terminal stage of chronic kidney disease are established. 12 patients before and after a hemodialysis were investigated. Levels of C-reactiv protein and antibodies to *E. Coli* endotoxin are determined by a method of the immunoenzymatic analysis. It is proved that under the influence of a hemodialysis level of C-reactiv protein raises and the imbalance of antiendotoxic immunity which can lead to an induction of pathogenetic influence of endotoxin on an organism of the patient with the terminal stage of chronic kidney disease increases.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, complications, inflammation, endotoxin, antiendotoxic immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

УДК 616.12-008.46-092:577.156.5

ХИМАЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**В.И. Волков, С.А. Серик, Э.Н. Сердобинская-Канивец,
Т.А. Ченчик, Л.М. Самохина**

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (Харьков)

Введение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований привели к признанию важной роли в патогенезе хронической сердечной недостаточности (СН) воспалительных медиаторов, которые способствуют ремоделированию миокарда и нарушениям в периферическом сосудистом русле [8]. При этом предполагается, что в патогенез диабетической, ишемической, гипертензивной СН могут быть вовлечены разные воспалительные процессы. Поэтому изучение специфических воспалительных механизмов при СН разной этиологии представляет собой важную задачу, решение которой необходимо для разработки адекватных противовоспалительных стратегий лечения СН [7].

В последние годы переосмыслена роль тучных клеток в иммуновоспалительных процессах и в настоящее время эти клетки рассматриваются не только как эффекторы аллергического ответа, но и считаются важными регуляторами тканевого гомеостаза в связи иммуномодулирующими свойствами [9]. Предполагается, что тучные клетки вовлечены в патогенез СН: в ответ на перегрузку миокарда объемом или давлением, вследствие поражения сосудов и инфаркта миокарда тучные клетки высвобождают многочисленные продукты, в том числе химазу, триптазу и ФНО- α , которые приводят к ремоделированию левого желудочка [4]. В то же время, тучные клетки участвуют в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета, при этом их патологическая активность также определяется высвобождением цитокинов, хемокинов и протеаз, включая специфические для этих клеток химазу и триптазу [11]. Можно предположить, что ассоциированная с диабетом активация тучных клеток с секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов вносит определенный вклад прогрессирование СН при сахарном диабете 2 типа.

Целью настоящей работы явилось сопоставление активности специфической для тучных клеток сериновой протеиназы химазы с сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов при СН у больных с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Материалы и методы исследования

Обследовано 72 больных ИБС с СН I-IV функциональных классов (ФК): 34 пациента с сахарным диабетом 2 типа и 38 – без диабета. В группе диабета 16 больных имели СН I-II ФК и 18 – СН III-IV ФК. Среди больных без диабета у 18 была СН I-II ФК, у 20 – СН III-IV ФК. Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц в возрасте (47,27±1,92) лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследовании не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями легких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Активность химазы определяли в сыворотке крови высокочувствительным ферментативным методом. Метод основан на использовании в качестве субстрата протеолитической реакции иммобилизованного на поверхности полистирола маркерного фермента (пероксидаза хрена), который предварительно был конъюгирован с субстратом белковой природы [2]. Результаты выражали в Е (мкмоль субстрата в 1 мин)×10⁻³. В исследовании использовали трипсин (Srofa, Чехия), фрагмент 3-8 ангиотензина II, пероксидазу хрена, апротинин (ICN, США), соевый ингибитор трипсина (Reanal, Венгрия), альбумин сыворотки быка, протаминсульфат, полистироловые планшеты (Россия). ФНО-α определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для исследования сывороточных концентраций ИЛ-8 использовали иммуноферментные наборы ООО «Укрмедсервис» (Украина).

Полученные результаты и их обсуждение

Группы пациентов с диабетом и без него не отличались по полу и возрасту. Среди больных с диабетом было 25 мужчин (73,53 %) и 9 женщин (26,47 %), средний возраст которых составил (58,97±1,43) лет.

Группа больных без диабета включала 29 мужчин (76,32 %) и 9 женщин (23,68 %), в возрасте (60,75±1,53) лет. Практически у всех больных была гипертоническая болезнь (94,73 % больных без диабета и 97,05 % больных с диабетом). 52,63 % пациентов без диабета и 52,94 % пациентов с диабетом перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Сопоставимую долю в группах больных с диабетом и без диабета составили больные с постоянной формой фибрилляции предсердий (21,05 % и 17,65 %, соответственно). Индекс массы тела у больных с сахарным диабетом ((30,75±1,68) кг/м²) был несколько больше, чем у больных без диабета ((28,80±0,83) кг/м²), но отличия были недостоверными.

При анализе активности химазы в зависимости от тяжести СН у больных без диабета достоверное повышение фермента по сравнению с контролем выявлено только при III-IV ФК СН (p<0,05) (табл. 1).

Таблица 1

Химаза, фактор некроза опухолей-α, интерлейкин-8 при прогрессировании сердечной недостаточности у больных без диабета (M±m)

№	Группы обследованных	Химаза, Е×10 ⁻³	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
1	Контроль (n=15)	5,01±0,51	17,92±3,01	5,13±2,12
2	СН I-II ФК (n=18)	5,70±0,46	25,88±2,93	13,88±1,69
3	СН III-IV ФК (n=20)	6,22±0,37	34,71±3,11	17,16±2,45
	p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05
	p ₁₋₃	<0,05	<0,01	<0,01
	p ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,05

Примечание: в табл. 1-2 p – достоверность отличий с указанием сравниваемых групп.

В отличие от химазы уровень ФНО-α у больных без диабета был достоверно выше (p<0,05), чем в контрольной группе, и при I-II ФК СН. При СН III-IV ФК отмечалось дальнейшее возрастание концентрации этого цитокина (p<0,05, по сравнению с СН I-II ФК) (таблица 1). Уровень ИЛ-8 у больных с СН I-II ФК как и ФНО-α был больше, чем в контрольной группе (p<0,05). Но при СН III-IV ФК его повышение относительно СН I-II ФК было недостоверным.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа активность химазы достигала значимого увеличения уже при I-II ФК СН (p<0,05), при этом активность фермента была больше не только чем в контрольной группе, но и чем у пациентов с СН I-II ФК без диабета (p<0,05) (табл. 2). При

III-IV ФК СН отмечалось еще большее увеличение ферментативной активности, достоверное по сравнению группой больных диабетом с СН I-II ФК ($p < 0,05$) и с больными с СН III-IV ФК без диабета ($p < 0,05$).

Таблица 2

Химаза, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-8 при прогрессировании сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа (M \pm m)

№	Группы обследованных	Химаза, $E \times 10^{-3}$	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
1	Контроль (n=15)	5,01 \pm 0,51	17,92 \pm 3,01	5,13 \pm 2,12
2	СН I-II ФК (n=16)	6,53 \pm 0,24	32,93 \pm 3,13	12,34 \pm 2,28
3	СН III-IV ФК (n=18)	7,56 \pm 0,41	46,54 \pm 3,67	20,92 \pm 2,78
	P ₁₋₂	<0,05	<0,01	<0,05
	P ₁₋₃	<0,05	<0,001	<0,01
	P ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05

Уровень ФНО- α при I-II ФК СН был также как и у больных без диабета больше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Прогрессирование СН сопровождалось дальнейшим его возрастанием ($p < 0,05$) (таблица 2). При этом и при I-II ФК, и при III-IV ФК сывороточная активность ФНО- α у больных диабетом была значимо больше, чем у больных без диабета ($p < 0,05$). ИЛ-8 у больных СД достоверно возрастал при СН I-II ФК ($p < 0,05$), а при СН III-IV установлены его максимальные концентрации, которые значимо превышали показатели I-II ФК ($p < 0,05$). По сравнению с больными без диабета у больных с диабетом уровни ИЛ-8 при начальной (I-II ФК) СН и при выраженной (III-IV) СН отличались недостоверно.

Таким образом, у больных без диабета значительное повышение активности химазы выявлено только при выраженной СН, тогда как уровни цитокинов увеличивались и при начальной СН, но при нарастании ее тяжести возрастал только ФНО- α . У больных с диабетом активность химазы была значимо больше, чем в группах больных без диабета, и повышалась даже при начальных проявлениях СН, достоверно возрастая при ее прогрессировании, что сопровождалось параллельным увеличением уровней не только ФНО- α , но и ИЛ-8.

Патогенетическая связь активации химазы и повышения уровней цитокинов подтверждается результатами корреляционного анализа. У больных без диабета с СН I-II ФК при отсутствии значимого повышения химазы корреляций между активностью фер-

мента и цитокинами не установлено. При СН III-IV ФК у больных без диабета, когда отмечалось повышение активности химазы, эта протеаза положительно коррелировала с ИЛ-8 ($r = +0,63$, $p < 0,05$). У больных диабетом с СН I-II ФК на фоне повышенной активности химазы выявлена положительная корреляция химазы с ФНО- α ($r = +0,46$, $p < 0,05$). При СН III-IV ФК, когда у пациентов с диабетом отмечалось дальнейшее увеличение активности фермента, установлены корреляции химазы с уровнями обоих исследуемых цитокинов: с ФНО- α - $r = +0,56$, $p < 0,05$, с ИЛ-8 - $r = +0,48$, $p < 0,05$.

Химаза является ферментом, экспрессия которого специфична для тучных клеток. Наряду с триптазой химаза считается биомаркером локальной или системной активации и дегрануляции тучных клеток [5]. Следовательно, выявленное нами повышение активности химазы может отражать активацию тучных клеток при прогрессировании СН, более выраженную у больных сахарным диабетом. В этой связи, логично предположить, что отмеченные корреляции между химазой и цитокинами свидетельствуют об общем механизме повышения их активности - вероятно, увеличение уровней ФНО- α и ИЛ-8 при СН хотя бы отчасти обусловлено активацией тучных клеток с увеличением высвобождения воспалительных цитокинов. Вместе с тем значимость тучных клеток в увеличении системной активности воспалительных медиаторов при СН у больных с диабетом и без диабета отличается. Вероятно, тучные клетки вносят существенный вклад в увеличение секреции ФНО- α только при сахарном диабете, что может определять более высокие уровни этого цитокина у больных диабетом, как при начальной, так и при выраженной СН. Роль же тучных клеток в повышении продукции ИЛ-8 при СН менее специфична и становится заметной при прогрессировании СН независимо от наличия сопутствующего сахарного диабета.

Повышение активности химазы при СН не только маркирует активацию тучных клеток. Значимость возрастания активности фермента определяется тем, что химаза является наиболее специфическим ферментом альтернативного образования ангиотензина II в организме человека. Она способна инактивировать брадикинин и калликреин, конвертировать латентный трансформирующий фактор роста β в активный, активировать матриксные протеиназы, вызывать патологический апоптоз кардиомиоцитов, превращать большой эндотелин в эндотелин-1 [3]. С учетом этого полученные

нами данные о более высоких показателях химазы при сахарном диабете могут указывать на то, что химазу следует рассматривать в качестве одного из патогенетических факторов, определяющих ранее развитие, быстрое прогрессирование и тяжелое течение СН при сахарном диабете 2 типа [1].

Специфичность выявленного нами системного повышения активности химазы при сахарном диабете согласуется с литературными данными. Так, у больных сахарным диабетом 2 типа без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний выявлено достоверное повышение уровней химазы по сравнению с лицами с нормальным гликемическим статусом [6]. С другой стороны, у больных стабильной стенокардией со стенозом коронарных артерий 50 % и более сывороточные уровни химазы достоверно не отличались и были даже несколько меньше, чем в контрольной группе, включавшей пациентов с гемодинамически незначимым поражением (<50 %) коронарных артерий и без признаков сужения их просвета. А при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии повышение уровней химазы было статистически незначимым [10].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что активация тучных клеток может опосредовать повышение секреции воспалительных цитокинов при прогрессировании СН. Наиболее заметна роль тучных клеток как продуцентов цитокинов при СН, обусловленной сахарным диабетом. Однако значение активации тучных клеток не ограничивается секрецией только воспалительных цитокинов, высвобождаемая ими химаза также является важным фактором патогенеза СН, особо значимым при сахарном диабете 2 типа.

Выводы

1. При прогрессировании СН активность химазы повышается у больных и без диабета, и с сахарным диабетом 2 типа, но у пациентов без диабета значимое возрастание активности химазы выявлено только при выраженной СН, а у больных с диабетом эта протеиназа повышается даже при начальных проявлениях СН и возрастает при нарастании ее тяжести.

2. У больных сахарным диабетом 2 типа увеличение активности химазы при СН и ее прогрессировании ассоциируется с более значимым, чем у больных без диабета, повышением уровней воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-8. Только у больных с диабетом выявлена корреляция ФНО- α с активностью химазы, при-

чем и при начальной, и при выраженной СН, а ИЛ-8 был взаимосвязан с активностью фермента и у больных с диабетом, и у больных без диабета, но только при выраженной СН.

Литература

1. Волков В.И. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / В.И. Волков, С.А. Серик // Укр. терапев. журн. – 2010. – № 1. – С. 27 – 34.
2. Пат. № 1655991 Российская Федерация, МПК7 G 01 № 33/48, С 12 Q 1/38. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях / Самохина Л.М., Дубинин А.А. – заявка № 4654144, заявлено 22.02.89 г.; опублик. 20.01.94 г.
3. Сердобинская-Канивец Э.Н. Химотрипсинаподобная сериновая протеиназа - химаза и сердечная недостаточность / Э.Н. Сердобинская-Канивец, С.А. Серик, В.И. Волков // Укр. терапев. журн. – 2009. – № 3. – С. 96 – 101.
4. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling / S.P. Levick, G.C. Meléndez, E. Plante [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2011. – Vol. 89, № 1. – P. 12-19.
5. Caughey G.H. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators / G.H. Caughey // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. – № 716. – P. 212-234.
6. Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of human pre-diabetes and diabetes mellitus / Z. Wang, H. Zhang, X.H. Shen [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 12. – P.e28962.
7. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / S. Heymans, E. Hirsch, S.D. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 119-129.
8. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers / L. Gullestad, T. Ueland, L. E. Vinje [et al.] // Cardiology. – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 23-35.
9. Mast cells and inflammation / T. C. Theoharides, K. D. Alysandratos, A. Angelidou [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1822, № 1. – P. 21-33.
10. Usefulness of serum tryptase level as an independent biomarker for coronary plaque instability in a Chinese population / M. Xiang, J. Sun, Y. Lin [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 494-499.
11. Zhang J. Mast cells and metabolic syndrome / J. Zhang, G.P. Shi // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1822, № 1. – P. 14-20.

Резюме

Волков В.И., Серик С.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Ченчик Т.А., Самохина Л.М. Химаза и воспалительная активация при сердечной недостаточности.

В работе проведено сопоставление активности химазы с уровнями воспалительных цитокинов при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без него. У больных без диабета

активність хімази значимо підвищувалась тільки при вираженій серцевій недостаточності. У больних с діабетом активність хімази була більше, ніж у больних без діабета, вона підвищувалась при початковій серцевій недостаточності і зростала при її прогресуванні. Тільки у больних с діабетом виявлена кореляція фактора некрозу опухолей- α з активністю хімази, причому і при початковій, і при вираженій серцевій недостаточності. Інтерлейкін-8 був взаємозв'язаний з активністю фермента і у больних с діабетом, і у больних без діабета, але тільки при вираженій серцевій недостаточності.

Ключевые слова: серцева недостаточність, хімаза, цитокини, сахарний діабет 2 типу.

Резюме

Волков В.І., Серік С.А., Сердобінська-Канівець Е.М., Ченчик Т.О., Самохіна Л.М. *Хімаза і запальна активація при серцевій недостаточності.*

У роботі проведено зіставлення активності хімази з рівнями запальних цитокінів при серцевій недостаточності у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу і без нього. У хворих без діабету активність хімази значуще підвищувалась лише при вираженій серцевій недостаточності. У хворих з діабетом активність хімази була більше, ніж у хворих без діабету, підвищувалась при початковій серцевій недостаточності і зростала при її прогресуванні. Тільки у хворих з діабетом виявлена кореляція фактору некрозу пухлин- α з активністю хімази, причому і при початковій, і при вираженій серцевій недостаточності. Інтерлейкін-8 був взаємопов'язаний з активністю ферменту і у хворих з діабетом, і у хворих без діабету, але тільки при вираженій серцевій недостаточності.

Ключові слова: серцева недостаточність, хімаза, цитокини, цукровий діабет 2 типу.

Summary

Volkov V.I., Serik S.A., Serdobinskaia-Kanivets E.N., Chenchik T.A., Samohina L.M. *Chymase and inflammatory activation in patients with heart failure.*

The comparison of chymase activity with inflammatory cytokines levels in heart failure patients with ischemic heart disease with and without type 2 diabetes mellitus was performed in the study. In patients with diabetes chymase activity increased significantly only in advanced heart failure. In diabetics chymase activity was higher than in non-diabetics, and was elevated in early heart failure and increased in heart failure progression. Only in patients with diabetes the correlation of tumor necrosis factor- α level with chymase activity was revealed and in early as well as in advanced heart failure. Interleukin-8 was correlated with protease activity both in diabetics and non-diabetics, but only in advanced heart failure.

Key words: heart failure, chymase, cytokines, type 2 diabetes mellitus.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

УДК 616.98:578.825.13]-06:616.151.5:616-008.93

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Н.О. Жураковська

Одеський національний медичний університет

Вступ

Останнім часом увагу науковців все більше привертає проблема інфекційного мононуклеозу (ІМ). Це перш за все пов'язано з ростом захворюваності на ІМ. Так, індекс захворюваності в Одеській області збільшився з 11,49 на 100 тис. населення в 2010 році до 15,92 на 100 тис. населення в 2011 році. Іншою причиною зацікавленості цією нозологією є той факт, що не дивлячись на багаторічну історію вивчення ІМ, деякі патогенетичні ланки цього захворювання досі залишаються не розкритими, що потребує подальшого вивчення і є важливим в удосконаленні терапії [1,2,3,4]. Чисельні наукові роботи вказують на важливу роль вільного радикального окислення ліпідів при багатьох захворюваннях, не виключенням є й інфекційні хвороби. Особливістю інфекції є проникнення у людський організм патогенних мікроорганізмів, які спричиняють порушення в системі цитокінів і надмірне утворення перекисів ліпідів, що за типом ланцюгової реакції призводить до збільшення концентрації вільних радикалів, гіпохлорної кислоти, підвищення вмісту інтерлейкіну-1 і інтерлейкіну-8 тощо. На етапі знищення збудника цей процес відіграє позитивну роль. Але, гіперпродукція означених речовин призводить до пошкодження здорових тканин і виникнення запалення. Відомо, що насамперед зазнають змін поліненасичені залишки жирних кислот мембранних ліпідів, а також ненасичені ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи. При цьому утворюються дієнові кон'югати (ДК) і гідроперокси, які розщеплюються до малонового діальдегіду (МДА). Первинні (радикали, перекиси) і вторинні (полімери, альдегіди, кетони та ін.) продукти ПОЛ являються високотоксичними [5,6,7].

Серед факторів, що реалізують антиоксидантні функції клітин живого організму, важлива роль належить каталітичній редокс-системі глутатіону, яка є однією з провідних внутрішньоклітин-