

УДК 615.357.438—06:612.455

І. П. Мягка

ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ

Докази антигенності бета-ліпопротеїдів та виявлення в крові аутоантитіл до них, а також аутоантитіл до тканин аорти, зокрема до еластину, привернули інтерес до питань імунології атеросклерозу [7, 18]. Висловлені припущення про роль імунологічних механізмів в інфільтрації ліпідами стінки судин [6, 19, 20, 35]. У відповідності з літературними даними, схильність до утворення аутоантитіл при атеросклерозі можна пояснити порушеннями в системі імунітету, які розвиваються в старших вікових групах, а також при атеросклерозі. Особливо важливу роль у цих процесах відіграють тимус-залежні лімфоцити, тобто *T*-лімфоцити. Гадають, що зниження активності тимуса може призвести до порушення клітинних компонентів імунних реакцій із збереженням здатності до антигілоутворення. Розвиток аутоімунних конфліктів пов'язують, переважно, з недостатністю *T*-системи [23, 38]. На думку Пантелуріс [33], інволюція тимуса, що настає при старінні, призводить до порушення співвідношення в імуноглобулінах *G* і *M*, викликаючи збільшення останніх. Імуноглобуліни *M* здатні до перехресних реакцій з тканинними антигенами.

Вікові зміни *T*- і *B*-системи лімфоцитів настають неодноразово. На думку Майкінодана [28], Соловйова і Жданова [16], більш ураженою є система *T*-лімфоцитів, яка слабшає з віком, а також під впливом патологічних агентів раніше, ніж система *B*-лімфоцитів. Зниження імунологічної реактивності при старінні пояснюють [9] кількісним дефіцитом клітин-попередників (стовбурових, *T*- і *B*-лімфоцитів). У дуже старих тварин не тільки порушені процеси проліферації *T*- і *B*-клітин, але також і процеси кооперації між ними. Гадають, що причиною втрати аутоотолерантності в старості та посилення вироблення аутоантитіл є зниження активності тимуса і втрата ним функції імунологічного контролю [21, 25, 26, 40]. Недостатність функції *T*-лімфоцитів насамперед проявляється зменшенням вмісту клітин-супресорів [22, 27]. Зміни у співвідношеннях *T*-супресорних та *T*-відповідальних клітин відводиться певна роль у порушеннях імунних реакцій [24, 41]. Маркс вважає [30], що супресорний вплив *T*-клітин є істотною ланкою нормальної регуляції імунної відповіді. За його даними, аутоімунне захворювання мишей NZB пов'язане з ослабленням *T*-супресорів і нагадує системний червоний вовчак людини. Гадають, що втрата супресорної активності *T*-клітин зумовлена спадковими факторами, вірусами або дефектом гормонів тимуса.

Отже, в старості імунна система зазнає змін, що характеризуються, за визначенням Бутенка [2], такими особливостями: а) імунологічною недостатністю (дефіцитністю) гуморальної і клітинної відповіді; б) появою аутоімунних розладів; в) виникненням ідіопатичної парапротеїнемії.

Не виключено, що відзначене багатьма авторами наростання вмісту аутоантитіл у крові хворих на атеросклероз [37, 39], а також у осіб похилого віку [4, 12, 13] може бути пов'язане з дефектністю *T*-імунної

системи, відображенням чого є зниження ФГА-трансформації лімфоцитів периферичної крові осіб, хворих на атеросклероз і гіпертонічну хворобу [3]. При цьому слід відзначити, що поява аутоімунних реакцій перебуває в оберненій залежності від здатності організму до імунної відповіді [34]. Цьому відповідає припущення [31] про можливий зв'язок почастішення коронарних захворювань з виживаннях осіб, які мають імунологічні дефекти.

Метою нашого дослідження була перевірка припущення про зниження імунологічної реактивності при атеросклерозі та обґрунтування необхідності застосування в комплексному лікуванні хворих на атеросклероз засобів корекції порушення функцій. Вивчення стану імунної системи у хворих на атеросклероз, проведене у відповідності з рекомендаціями експертів ВОЗ (1973), а також з класифікацією, розробленою Петровим [8, 10], тобто характеристикою двох її систем: тимус-залежної (*T*-системи) і тимус-незалежної (*B*-системи), має значення для розуміння патогенезу захворювання. Важлива роль в імунній відповіді належить фагоцитам сполучної тканини. Проте поки що нема методик визначення фагоцитарної активності макрофагів у людини. Можна гадати, що вона відповідає фагоцитарній активності нейтрофілів периферичної крові. Тому ми досліджували й фагоцитарну активність нейтрофілів.

Методика досліджень

Обслідувано 170 хворих (віком 40—60 років) на атеросклероз I і III стадії (за класифікацією М'ясникова) та на ішемічну хворобу.

Реакцію бласттрансформації лімфоцитів периферичної крові з фітогемаглютиніном-полісахаридом (ФГА-П) фірми Difco, що характеризує *T*-систему імунітету, досліджували у 20 хворих за [32]. Контрольну групу становили 14 практично здорових осіб віком 30—65 років *. Лімфоцити інкубувались ФГА протягом 72 год при температурі 37° С. Кінцева концентрація клітин у середовищі становила 1×60^6 . Коліційн ввели з розрахунку 0,5 мг на 1 мл культури при загальному об'ємі 4 мл. Аналізували індекс бласттрансформації (ІБТ) — вміст лімфобластів, мітотичний індекс (МІ) — кількість мітозів та індекс відповіді (ІВ), що виражає їх суму. Стан *B*-імунної системи лімфоцитів оцінювали за вмістом імуноглобулінів класів *G*, *A* і *M*, аутоантитіл і нормальних гетерофільних антитіл. Вміст імуноглобулінів вивчали за [29] в модифікації [36]. Користувалися антисироватками Московського інституту мікробіології та епідеміології і агаром фірми Difco. Обслідувано 54 хворих і 28 здорових осіб.

Вміст аутоантитіл визначали у 40 хворих і 15 здорових за реакцією мікропреципітації з аутолізатом еритроцитів хворого за методом Уанье в модифікації [5]. Реакцію здійснювали на спектрофотометрі [11].

Вміст гетерофільних антитіл визначали реакцією Пауль-Буннеля з еритроцитами барана [15] у 25 хворих і 18 здорових осіб.

Фагоцитарну активність нейтрофілів вивчали у 32 хворих і 16 здорових по показниках Гамбургера, які визначають кількість фагоцитуючих нейтрофілів; за нейтрофільним індексом Райта, що показує кількість фагоцитованих мікробів, і за ступенем завершеності фагоцитозу — процентом перетравлювання [1]. Об'єктом фагоцитозу були *B. typhosentericus*, штам 1226, в 1 мл 5 млрд. мікробних тіл.

Для нівелювання можливих сезонних коливань досліджуваних показників обслідування проводилось у різні пори року.

Результати досліджень

Встановлені істотні відмінності в показниках ФГА-стимуляції лімфоцитів периферичної крові здорових осіб і хворих на атеросклероз (табл. 1). У групі більш тяжко хворих, які перенесли інфаркт міокарда, зниження чутливості ФГА-стимуляції виступало більш чітко (табл. 2). Вміст сироваткових імуноглобулінів у здорових осіб відрізнявся від відповідних показників, виявлених у хворих. У них встановлено більш ви-

* Дослідження проведені разом з Л. Г. Барбарук.

Таблиця 1

Показники чутливості лімфоцитів
периферичної крові до ФГА-стимуляції

Показники бласт- трансформації	Статистич- ні показ- ники	Здорові	Хворі
Індекс бласт- трансформації	n	14	20
	M	75,0	58,0
	$\pm m$	1,7	4,2
	p	—	<0,001
Мітотичний ін- декс	M	1,8	2,0
	$\pm m$	0,2	0,2
	p	—	>0,5
Індекс відпові- ді	M	76,7	60,0
	$\pm m$	1,8	4,0
	p	—	<0,001

Примітка. p—зіставлення результатів в обох групах.

Таблиця 2

Показники ФГА-трансформації при
атеросклерозі залежно від тяжкості стану

Показники ФГА-стиму- ляції	Статистич- ні показ- ники	Хворі I групи	Хворі II групи
Індекс бласт- трансформа- ції	n	7	13
	M	65,7	43,9
	$\pm m$	3,3	5,2
	p	—	<0,01
Мітотичний індекс	M	2,2	1,6
	$\pm m$	0,2	0,5
	p	—	<0,01
Індекс від- повіді	M	67,9	45,6
	$\pm m$	3,9	6,2
	p	—	<0,01

Примітка. I група—хворі на атеро-склероз; II група—на атеросклероз, які перенесли інфаркт міокарда; p—зіставлення результатів в обох групах.

сокий вміст імуноглобулінів G і M ($1156,1 \pm 48,7$ і $114,1 \pm 11,03$), ніж у здорових ($988 \pm 63,2$ і $70,8 \pm 11,03$). Статистична достовірність відмінностей підтверджена за класичним параметричним методом Стюдента (критерієм t) і непараметричним методом — критерієм інверсій Вілкоксона (критерій U). У вмісті імуноглобулінів A відмінностей не встановлено.

Реакцію Уанье з аутолізатом еритроцитів проведено у 40 хворих і 15 здорових (віком 30—35 років). Для більшої надійності висновків слабопозитивні результати розглядалися як негативні. У 30 хворих аутоантитіла не були виявлені, у восьми — реакція Уанье була позитивною, у двох — різкопозитивною. У групі здорових осіб тільки у одного обслідуваного були виявлені аутоантитіла в невисокому титрі (позитивна реакція). Розв'язання питання про достовірність відмінностей в розподілі результатів досліджуваної реакції проводилось шляхом перевірки статистичної гіпотези однорідності одержаних вибірових розподілів титрів аутоантитіл в обох групах обслідуваних за критерієм χ^2 [14]. Його величина становила 6,516. Гіпотеза однорідності могла бути відхилена тільки при підвищенні рівня значимості з 0,05, прийнятого в медико-біологічних дослідженнях, до 0,10. Отже, можна було говорити лише про виявлену тенденцію до збільшення вмісту аутоантитіл у хворих порівняно із здоровими.

Гетерофільні антитіла вивчали у 25 хворих і 18 здорових осіб. У 15 хворих титр гетерофільних антитіл становив 1:4, у семи — 1:8, у трьох — 1:16. Із 18 здорових у семи титр становив 1:4, у десяти — 1:8, у одного — 1:16. Аналіз результатів реакції виявляв статистично значимі відмінності між розподілами вірогідностей у згаданих групах. Як критерій узгодження між спостережуваними результатами і в цьому випадку застосований χ^2 . Гіпотеза однорідності відхилялась, коли рівень значимості критерію χ^2 виявлявся нижче умовного порога 0,05. Між результатами досліджень, проведених у здорових і хворих на атеросклероз, встановлені істотні відмінності ($\chi^2=15,87$; $p=0,0012$). Отже, титр

Таблиця 3
Показники активності фагоцитозу у хворих на атеросклероз

Показник фагоцитозу	Статистичні показники	Здорові	Хворі
	<i>n</i>	16	32
Показник	<i>M</i>	79,75	76,72
Гамбургера	$\pm m$	1,88	1,3
	<i>p</i>	$>0,02$	—
Індекс	<i>M</i>	5,67	4,98
Райта	$\pm m$	0,26	0,19
	<i>p</i>	$<0,05$	—
Процент перетравлювання	<i>M</i>	91,8	60,26
	$\pm m$	2,56	1,65
	<i>p</i>	$<0,001$	—

Примітка. *p*—зіставлення результатів в обох групах.

гетерофільних антитіл у хворих на атеросклероз нижчий, ніж у здорових.

Показники фагоцитозу у групі хворих значно відрізнялись від аналогічних показників у здорових осіб (табл. 3). Найбільш виразні зміни стосувались показника завершеності фагоцитозу — процента перетравлювання ($p < 0,001$). Статистично достовірні, але менш виразні зміни виявлені при вивченні індексу Райта ($p < 0,05$). Водночас показники Гамбургера, тобто кількість фагоцитуючих нейтрофілів, не зазнавали значних змін. Істотних відмінностей залежно від тяжкості стану хворих не встановлено.

Обговорення результатів досліджень

Проведені дослідження показали, що у хворих на атеросклероз 40—60 років перебіг багатьох імунологічних процесів на відміну від здорових осіб близької вікової групи порушений. Судячи з функціональної активності лімфоцитів периферичної крові на ФГА-стимуляцію, можна зробити висновок, про недостатність *T*-системи лімфоцитів, яка наростає з тяжкістю стану хворих. Одержані результати відповідають літературним даним [3].

Результати вивчення показників, що характеризують *B*-систему лімфоцитів, свідчать про порушення і в гуморальних компонентах імунних реакцій. У хворих на атеросклероз знижений синтез нормальних гетероантитіл. Водночас відзначена тенденція до збільшення утворення аутоантитіл. Виявлені відхилення і в складі імуноглобулінів. Наростання вмісту імуноглобулінів *M*, як відзначено вище, спостерігається при старінні [33]. Не виключено, що наростання імуноглобулінів *G*, які входять до складу імунного комплексу бета-ліпопротеїд-антитіло [7, 31], може відігравати істотну роль у патогенезі атеросклерозу.

Зіставлення фагоцитарної активності нейтрофілів здорових і хворих на атеросклероз дозволило зробити висновок про те, що в останньому випадку й цей показник був знижений. До останнього часу вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на атеросклероз не привертало уваги дослідників. Відома лише одна праця [17], присвячена вивченню фагоцитозу поряд з іншими показниками імунітету у хворих на різні клінічні форми атеросклерозу, в якій також встановлене пригні-

чення фагоцитозу. Зниження фагоцитарної активності мікрофагів — нейтрофілів периферичної крові також може розглядатися в аспекті недостатності імунної відповіді при атеросклерозі.

Проведені дослідження показують, що у хворих на атеросклероз, які не досягли старечого віку, виявлені ті самі зміни в активності відповіді лімфоцитів на ФГА-стимуляцію, зміни у вмісті аутоантитіл і нормальних антитіл, що і в старості. Аналогічні взаємовідношення між Т- і В-імунними системами, які проявились у зниженні гіперчутливості уповільненого типу до туберкуліну і токсоплазміну при збільшенні вмісту аутоантитіл у крові, виявлені у хворих на атеросклероз [17]. Одержані дані є підставою для висновку про дефектність окремих ланок імунної системи при атеросклерозі.

Отже, проведені дослідження дають підставу зробити висновок про зниження імунологічної реактивності при атеросклерозі, відображенням чого є зменшення ауто толерантності до власних тканин. Відповідність ознак імунодефіциту у хворих на атеросклероз, встановлених нашими дослідженнями і спостережуваних у старості, дає підставу для припущення про тісний зв'язок між атеросклерозом та передчасним старінням. Депресія імунної системи при атеросклерозі має братися до уваги при лікуванні. Застосування імунодепресантів можна допустити лише при абсолютних показниках. Великого значення набувають засоби корекції зниженої імунологічної реактивності. Їх дослідження має значення не тільки в лікуванні атеросклерозу, але й у профілактиці передчасного старіння.

Література

1. Берман В. М., Славская Е. М. Завершенный фагоцитоз. — Ж. Микробиол. 1958, № 3, с. 8—12.
2. Бутенко Г. М. Старіння та вікові зміни імунітету. — Фізіол. ж. АН УРСР, 1976, 22, № 5, с. 703—708.
3. Войтенко В. П., Барбарук Л. Г., Пакин Ю. В. Митотическая активность и бласттрансформация лимфоцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях у людей пожилого и старческого возраста. — Тер. арх., 1974, № 12, с. 34—37.
4. Зайченко А. П. Аутоиммунні реакції проти ДНК у людей різного віку. — Фізіол. ж. АН УРСР, 1976, 22, № 5, с. 660—665.
5. Клемарская Н. Н., Раева Н. В. Исследование аутоенсибилизации при лучевой болезни методом Уанье. — Бюлл. exper. биол., 1961, № 5, с. 77—81.
6. Климов А. Н. Иммуннобиохимические механизмы развития атеросклероза. — Вестник АМН СССР, 1974, № 2, с. 29—36.
7. Климов А. Н. Некоторые вопросы патогенеза атеросклероза. — Кардиология, 1976, № 2, с. 12—17.
8. Петров Р. В. Генетический контроль иммунного ответа. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 41—51.
9. Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммунный ответ и старение. — Успехи совр. биол., 1975, 79, № 1, с. 111—127.
10. Петров Р. В., Череднеев А. Н. Т- и В-лимфоциты. — Успехи совр. биол. 1974, 77, № 1, с. 90—105.
11. Петровская И. А. Использование спектрофотометра СФ-4А для постановки реакции Уанье. — Лабор. дело. 1971, № 11, с. 673—676.
12. Пинчук М. П. Аутоиммунные реакции у людей разного возраста. Автореф. канд. дисс. Киев, 1974. 16 с.
13. Поверенный А. М., Сапрыгин Д. Б., Стефани Н. В., Саенко Н. Т., Алейникова Т. Л. Распространение антител к ДНК у людей различного возраста. — В кн.: Старение и физиологические системы организма. Труды II Всесоюзной конференции геронтологов и гериатров. Киев, «Здоров'я», 1969, с. 180—183.
14. Смирнов Н. В., Дунин-Барковский И. В. Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений. М., «Наука», 1969.
15. Смирнова Л. Г., Кост Е. А. (ред.). Руководство по клиническим и лабораторным методам исследования, основанное В. Е. Предтеченским. М., Медгиз, 1960, с. 881—882.
16. Соловьев В. Д., Жданов В. М. Проблемы иммунологии. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 18—28.

17. Татишвили Н. И., Авалишвили М. Г., Микадзе Э. Ш., Гоциридзе И. В., Соловьев П. И., Чиковани М. М., Кавтарадзе Г. В. Некоторые иммунологические показатели у больных атеросклерозом.— Тезисы XVII Всесоюзн. съезда терапевтов. М., 1974, 1, с. 287—289.
18. Юренев П. Н. Иммунологические аспекты атеросклероза.— Тер. арх. 1974, № 11, с. 13—19.
19. Beaumont V., Beaumont J. L. L'hyperlipidemie experimentale par immunization chez le lapin.— Pathol. et Biol., 1968, 16, p. 869—876.
20. Beaumont J. L., Jacotot B., Beaumont V. L'hyperlipidemie par autoanticorps une cause d'atherosclerose.— Presse Med., 1967, 75, p. 2315—2320.
21. (Burnet M.) Бернет Ф. Клеточная иммунология (перевод с англ.). М., 1971.
22. Cerber N. L., Hardin J. A., Chused T. M., Steinberg A. D. Loss with age in NZB/W mice in thymic suppressors cells in the grafts—host reaction.— J. Immunol., 1974, 113, p. 1618—1625.
23. Good R. A. Immunodeficiency in developmental perspective.— Harvey Lect. Ser. 67, 1973, p. 1—103.
24. Halsall M. H., Heidrick M. L., Deitchman J. W., Makinodan T. Role of suppressor cells in age—related decline in the proliferative capacity of spleen cells.— Gerontologist, 1973, 13, № 2, p. 46.
25. Hallgren H. M., Buckley C. E., Gilbertsen V. A., Yunis E. J. Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness immunoglobulins and autoantibodies in aging humans.— J. Immunol., 1973a, 111, p. 1101—1107.
26. Hallgren H. M., Buckley C. E., Yunis E. J. PHA—response, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans.— Gerontologist, 1973b, 13, N 11, p. 46—46.
27. Hardin J. A., Chused T. M., Steinberg A. D. Suppressor cells in the graft vs host reaction.— J. Immunol., 1973, 111, p. 650—651.
28. (Makinodan T.) Мейкинодан. Иммунная система— модель для изучения старения зародышевых клеток в дифференцирующей ткани.— IX Междунар. конгресс геронтологов. Рефераты, т. 1, 1972, с. 34.
29. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.— Immunochemistry, 1965, N 2, p. 235—254.
30. Marx J. L. Suppressor T cells: role in immune regulation.— Science, 1975, № 4185, p. 245—247.
31. Mathews J. D., Whittingham S., Mackay I. R. Autoimmune mechanisms in human vascular disease.— Lancet, 1974, № 7894, p. 1423—1427.
32. Moorhead P. S., Nowell P. C., Mellman W. I., Battips D. M., Hungerford D. A. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood.— Exp. Cell. Res., 1960, 20, p. 613—617.
33. Pantelouris E. M. Thymic involution and ageing.— Exp. Geront., 1973, 8, p. 169—171.
34. Rowley M. Y., Buchanan H., Mack Y. R. Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens.— Lancet, 1968, № 7558, p. 24—26.
35. Scebat L. Orientations actuelles et de recherches sur l'atherosclerose.— Vie med., 1971, 52, p. 877—890.
36. Skovril F., Rade J. Количественное определение человеческих иммуноглобулинов I. Определение иммуноглобулинов G, A, M методом простой радиальной иммунодиффузии.— Ж. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. Прага, 1959, № 1, с. 13—22.
37. Stein F., Pezess M. P., Poullain N., Robert L. Anti-elastin antibodies in normal and pathological human sera.— Nature, 1965, № 4994, p. 312—313.
38. Steinberg A. D. Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand Mice, V. Loss of thymic suppressor function.— Arthr. a. Rheum., 1974, 17, p. 11—14.
39. Szigeti L. I., Jako J., Doman J. Study of the antigenic and immunopathological effects of structural proteins of the mammalian arterial wall and their role on the pathogenesis of atherosclerosis.— Colloq. internat. centre nat. rech. scient., 1968, 169, pt. 1, p. 387—394.
40. Vladutin A. O. Tolerance to autoantigens.— Lancet, 1974, № 7857, p. 577.
41. Yunis E. J., Greenberg J. Immunogenetics of aging.— Abstr. 10th Internat Congr. Geront. VII, Jerusalem, 1975, p. 40.

Кафедра терапії № 1 Київського
інституту вдосконалення лікарів

Надійшла до редакції
24.III 1977 р.