

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Л. О. Фролова, О. К. Фролов, І. М. Фуштей

**ІМУНОЛОГІЧНІ ЗРУШЕННЯ
ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ
КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК**

МОНОГРАФІЯ

Запоріжжя
2021

УДК: 612.017.1 : [616.12-008.331.1:618.176-07-036]

Ф 912

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Лядова Т. І.,

доктор медичних наук, професор, кафедри клінічної імунології та алергології медичного
факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Попов М. М.,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб,
загальної практики - сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ
«Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України»
Токаренко О. І.

Рекомендовано до друку

*Вченою радою Запорізького національного університету
(протокол № 9 від 27квітня 2021 р.).*

Ф 912 Фролова Л. О., Фролов О. К., Фуштей І. М., Імунологічні зрушення при есенціальній гіпертензії в процесі розвитку клімактеричного синдрому у жінок. : монографія – Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2021. – 200 с.

ISBN 978-966-599-597-5

В монографії представлені результати досліджень імунологічних зрушень в процесі встановлення патологічних змін при есенціальній гіпертензії та їх вплив на перебіг основного захворювання на тлі клімактеричного синдрому в фазі пері менопаузи та пост менопаузи. Представлені данні, що у жінок в пері менопаузі естроген на недостатність призводить до конституційної тканевої перебудові організму, яка супроводжується підвищеною активністю хелперних популяцій лімфоцитів, що є результатом морфо генетичної функції імуної системи. Приєднання гіпертонічної хвороби призводить до регуляторного дїзбалансу з перевагою її суп ресорних ланок. Остання тенденція зберігалась і у жінок в менопаузі з гіпертонічною хворобою. Дїзбалансні зрушення адаптивного імунітету у жінок в клімактеричному періоді супроводжується формуванням системного запалення підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, вмісту С-РБ, титрів аутоендотеліальних антитіл. Завдяки персоналізованого підходу до аналізу стану імунітету встановлені критичні значення його порушення, які є підставою до проведення профілактичних і лікувальних заходів.

Монографія призначена для імунологів, алергологів та усіх фахівців медико-біологічного профілю.

УДК 612.017.1: 616.12-008.331.1:618.176-07-036

© Л. О. Фролова, О. К. Фролов, І. М. Фуштей., 2021

© Запорізький національний університет, 2021

ISBN 978-966-599-597-5

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1. Особливості формування есенціальної гіпертензії у жінок в клімактеричному періоді.....	13
1.2. Вплив статевих гормонів на процеси ремоделювання серця і судин при есенціальній гіпертензії.....	17
1.3. Особливості стану імунної системи у жінок різного віку.....	19
1.4. Зміни в імунній системі при гіпертонічній хворобі. Концепція системного запалення при ЕГ.....	22
1.5. Роль ендотелію судин в розвитку імунного запалення. Значення анти - ендотеліальних аутоантитіл в пошкодженні ендотеліальних клітин.....	31
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	37
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	37
2.2. Методи обстеження.....	43
2.2.1 Анкетування.....	43
2.2.2. Інструментальні методи обстеження	44
2.2.3. Лабораторно - біохімічні та імунні дослідження.....	46
2.2.4 Статистичні методи та опрацювання отриманих даних	50
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК.....	55
3.1 Характеристика рівнів СРБ при гіпертонічній хвороби у обстежених жінок.....	55
3.2. Динаміка вмісту СРБ у обстежених жінок: вікові зміни та вплив рівня артеріального тиску	60
3.3. Зміни вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ- 8 і ФНП – α у жінок залежно від віку та фази клімактеричного періоду у жінок з ГХ.....	65
РОЗДІЛ 4 ЗМІНИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ВМІСТ АНТИЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ АУТОАНТИТІЛ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК ТА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ.....	74
4.1. Оцінка стану імунної системи в різні періоди життєвого циклу у здорових жінок та при гіпертонічній хворобі.....	74
4.2. Особливості змін клітинного складу імунної системи залежно від стадії ГХ та ступеня підвищення АТ у жінок в КП.....	82
4.3. Застосування нового індексного підходу при аналізі імунограми.....	91
4.4. Вміст антиендотеліальних аутоантитіл у здорових жінок та з гіпертонічною хворобою в різні періоди життєвого циклу.....	98

РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЖІНОК В КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ.....	105
5.1. Особливості структурних і функціональних порушень серцево-судинної системи при різних типах ремоделювання лівого шлуночка у жінок в перименопаузі і постменопаузі	105
5.2 Зміна деяких показників системного запалення в залежності від типу РЛШ лівого шлуночка у жінок в клімактеричному періоді	114
5.3. Зміна клітинного складу імунної системи в залежності від типу РЛШ у жінок в клімактеричному періоді.....	119
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ. ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕ.....	126
6.1. Особливості розвитку клімактеричного синдрому на тлі гіпертонічної хвороби у жінок в різні фази клімактеричного періоду	126
6.2. Зміни деяких показників системного запалення та клітинного складу імунної системи при формуванні клімактеричного синдрому у обстежених жінок	129
РОЗДІЛ 7 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. АНАЛІЗ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	162
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТОК	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АЕАТ	–	антиендотеліальні аутоантитіла
АТ	–	артеріальний тиск
ГА	–	гіпертонічна ангіопатія
ГЛШ	–	гіпертрофія лівого шлуночка
ГМК	–	гладкомязові клітини
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ЕД	–	есенціальна гіпертензія
ЕГЛШ	–	ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕХО- КГ	–	ехокардіографія
ЗПОС	–	загальний периферичний опір судин
ЗСЛШ	–	задня стінка лівого шлуночка
ІММЛШ	–	індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІА	–	індекс активації
ІС	–	іmunна система
ІЛ - 8	–	хемокін сімейства СХС
ІЛ - 1 β	–	інтерлейкін 1, типу β
ІМТ	–	індекс маси тіла
КГЛШ	–	концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДІ	–	кінцево-діастолічний індекс
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
КС	–	клімактеричний синдром
КСІ	–	кінцево-сistolічний індекс
КСО	–	кінцево-сistolічний об'єм
КСР	–	кінцево-сistolічний розмір
КРЛШ	–	концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КП	–	клімактеричний період
ЛШ	–	лівий шлуночок
МКАТ	–	моноклональні антитіла
ММІ	–	модифікований менопаузальний індекс
ММЛШ	–	маса міокарду лівого шлуночка
МШП	–	міжшлуночкова перегородка
НГЛШ	–	нормальна геометрія лівого шлуночка

HE	–	нейро-ендокринні розлади
OE	–	обмінно – ендокринні розлади
ОЦК	–	об'єм циркулюючої крові
ПЕ	–	психо – емоційні розлади
ПЗ	–	пізня менопауза
РААС	–	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РМ	–	рання менопауза
РП	–	репродуктивний період
РССУ	–	риск серцево-судинних ускладнень
СЗ	–	системне запалення
СНС	–	симпатична нервова система
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
СІ	–	сistolічний індекс
Сер. АТ	–	середній артеріальний тиск
СРБ	–	С-реактивний білок
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ССС	–	серцево-судинна система
Т - РІ	–	Т – регуляторний індекс
УІ	–	ударний індекс
УО	–	ударний об'єм
ФВ	–	фракція викиду
ФНП - α	–	фактор некрозу пухлин, підтип α
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ХМ	–	хірургічна менопауза
ХОК	–	хвилинний об'єм кровотоку
CD ^X	–	певна структура мембрани лімфоцита, що типується МКАТ
CD2 - ІРІ	–	CD2 – імунорегуляторний індекс
М _e	–	медіана
М	–	середнє арифметичне
m	–	похибка середнього арифметичного
R	–	показник кореляції по Спірмену
p	–	вирогідність
Q1	–	перший кuartиль
Q3	–	третій кuartиль

ВСТУП

Актуальність теми. Есенціальна гіпертензія (ЕГ) – головний чинник ризику серцево-судинної смертності в більшості країн світу, у тому числі і в нашій країні (Жуковский Г. С. 1997; Burt V. L. 1995). Згідно статистичним даним Міністерства охорони здоров'я України в 2007 році показник поширеності АГ серед дорослого населення України досяг 24,3 % дорослого населення, що дорівнює 10,2 млн. громадян. Стандартизований за віком показник поширюваності АГ серед працездатного населення України складає 34,1 %, серед жінок – 33,4 % (Багрій А. Е., 2008; Єна Л. М., 2008). Зокрема частота ЕГ серед жіночого населення України в цілому складає 40,1 %, причому у 55 – 58 % жінок постійно підвищений артеріальний тиск співпадає з початком статевої інволюції. Причому у жінок захворюваність збільшується вдвічі у віковій групі 40 - 49 років (34,7 %) і втричі - в групі 50 - 59 років (57,6 %), (Митченко Є.І., 2006; Сиренко Ю.М., 2008).

Причинні фактори, що відповідають за підвищений АТ у жінок після менопаузи, на даний момент недостатньо вивчені, проте передбачається, що в процесі розвитку цього стану значну роль грають зміни регулюючого впливу гормональної системи на серцево-судинну систему (ССС) (Сметник В.П.,2002). Причому формування клімактеричного синдрому (КС) погіршує порушення серцево-судинної регуляції (Вихляева Е. М. 2002). У епідеміологічному дослідженні по вивченню ЕГ в жіночій популяції було виявлено, що ЕГ у жінок з КС спостерігається майже в 2 рази частіше, ніж у жінок із збереженим циклом того ж віку (Augustin H.G.,1994).

Відомо, що стійке підвищення системного артеріального тиску (АТ) призводить до серцево-судинного ремоделювання, тобто до змін розмірів,

форм, структури, нейрогуморальних, біохімічних та функціональних особливостей міокарда і судинної стінки (Шляхто Е. В., 2002; Kahonen M., Tolvanen J. P. et al., 1998; Park J. B., Schiffrin E. L. et al., 2001). Однак збільшення резистивності судинної стінки, спостережується також з віком у жінок, що значно зростає в фазу постменопаузи (Давидова І. В., 2006; Nelson H. D. et al., 2008). Несприятливий вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на прогноз певною мірою пов'язаний з розвитком структурно-функціональних змін в серці і, зокрема, з формуванням гіпертензивного серця, що включає різні варіанти геометрії лівого шлуночка (ЛШ), а особливо несприятливий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень (РССУ) спостерігається при формуванні концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (КГЛШ) (Іванов В. П., Денисюк В. І., 2001). Доведено, що у жінок виникає ураження серця вже на ранніх етапах формування стійкої АГ (Заводчикова Е.Н., 2008; Zabalgaitia M. et al., 1997).

Численні дослідження в сучасній науковій практиці присвячені вивченню ролі імунологічних зрушень та системного запалення (СЗ) в розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) (Візир А. Д., Візир В. А., Березин А. Е., 2000; Карпов Р. С., 2001; Grundy S.M., 2003; Guzik T. J., Hoch N. E., 2007; Alexander H. Sprague, Raouf A. Khalil, 2009). У осіб з АГ підвищується рівень С – реактивного білку (СРБ), деяких прозапальних цитокінів, наприклад інтерлейкін – 1 (ІЛ – 1), інтерлейкін – 6 (ІЛ – 6), фактор некрозу пухлин - α (ФНП - α) (Радаєва О. О., 2008; Амбросова Т.Н., 2009; Bautista L.E. et al., 2005), та хемокінів (Moser B., Willmann K., 2004; Boekholdt S.M. et al., 2007). Певні показники СЗ висуваються на роль предикторів розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема СРБ (Koenig W. Et al. 2004) ІЛ – 8 (Herder C. et al., 2006; Berrahmoune H. et al., 2006) тощо. Однак жінки мають певні особливості імунної реактивності внаслідок особливостей нейроендокринного гомеостазу. Зокрема гендерні

відмінності в імунній відповіді, особливостях цитокінового профілю чітко простежуються, починаючи з моменту статевого дозрівання (Кулаков В. І., Сметник В. П., 2001; Caroline C., 1999). Кількість Т-лімфоцитів у жінок вища, при цьому, на думку деяких авторів, кількість Т-лімфоцитів, їх співвідношення залежить від гормонального фону і віку (Bouman A. V. et al. 2005), а саме абсолютна та відносна кількість CD4⁺-, CD3⁺- лімфоцитів вище у жінок в репродуктивному періоді (РП) (Oner P, Bekpınar S, et al., 2002; Maret, A., Coudert J. D. et al., 2003). Вказані гендерні відмінності імунної системи (ІС) обумовлені наявністю регулюючого впливу статевих гормонів на дозрівання і активацію Т- і В-лімфоцитів, синтез ними антитіл і цитокінів (Muller, D., Chen M., 1995; Burger D., Dayer J.-M., 2002; Oner P, Bekpınar S, Cinar F, 2005).

Експериментальні дані останнього десятиліття також поглибили знання про участь ІС в регуляції АГ (Guzik T. J., Hoch N. E., 2007) а також формування Т – клітинного запального процесу при АГ (Marvar P. J., Salim R., 2010)

Новим в дослідженні імунного статусу людини є визначення профілю аутореактивних антитіл до різних структур, в тому числі при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), наприклад кардіоліпіну (Nityanand S., Bergmark C. et al., 2008), клітин ендотелію (D`Cruz D, Hughes G. et al., 1996; Aslim E., Nakki Akay T. et al., 2008;) тощо. Найбільш перспективним вважається дослідження ролі антиендотеліальних антитіл (АЕАТ) в розвитку ССЗ з огляду їх участі в процесі апоптозу та пошкодженні клітин ендотелія (Frostegard J. et al., 1998; Bordron A., Dueymes M., 1998; Lanir N., Zilberman M., 1998). На даному етапі роль АЕАТ вивчена в розвитку фосфоліпідного синдрому (D`Cruz D, Hughes G. et al., 1996), різних васкулопатій (Salojin K. V., 1996; Praprotnic S., Blank M., 2001) та системних колагенозах (Horvatova M., Jahova E., Nyulassy S., 2002). Дані

щодо участі АЕАТ в розвитку ендотеліальної дисфункції вкрай обмежені (Paradopoulos D. P., Makris T. K., 2004), до того ж ці дослідження проведені закордоном та не мають гендерного підходу до вивчення проблеми та аналізу щодо вікової залежності їх вмісту в крові людини.

Таким чином необхідність подальшого вивчення взаємозв'язку гормональної, імунної та ССС в організмі жінок обґрунтована, а результати проведених досліджень стануть основою для розробки нових підходів до діагностики виниклих імунних порушень, методів їх лікування та удосконалення вже існуючих. Такому напрямку досліджень і присвячена ця монографія.

Перш за все, вирішувану проблему автори розглядали з позицій інтегральної єдності нейро-ендокринної та імунної систем в регуляції фізіологічних функцій, в тому числі і серцево-судинної. Вони пов'язані між собою загальними чинниками: медіаторами, гормонами, цитокінами та клітинами-мішенями до них. Окрім того, автори враховували новітні відкриття щодо ролі імунітету в регуляції морфогенетичних (ремодулюючих) гістогенетичних реакцій (Степченко М. А., 2006). Зараз визначено, що морфогенетична функція імунітету забезпечує контроль і регуляцію метаболізму, проліферації та диференціювання всіх клітин тканин, включно мієлоїдної та лімфоїдної, згідно генотипу організму і відповідно його онтогенетичного періоду в конкретних умовах середовища. (Бабаєва А. Г., 2010; Полетаєв А. Б.; Фролов А. К., 2004) Для вирішення поставлених завдань автори застосували сучасні імунологічні та клінічні методи дослідження. В різних вікових групах вони проаналізували в периферичній крові гуморальні імунологічні фактори (рівні гострофазних білків, прозапальних цитокінів, титрів ендотеліальних антитіл) та клітинні фактори імунітету за співвідношенням CD-популяцій лімфоцитів. Причому окрім кількісних рівнів наявності конкретних CD-популяцій лімфоцитів

автори запропонували вивчати їх функціональне відображення в імунитеті за щільністю відповідних CD-структур на конкретній субпопуляції лімфоцитів. Новація цього методологічного підходу полягає в тому, що за часткою відповідних CD-щільних (активованих) лімфоцитів можна оцінювати участь конкретних популяцій та субпопуляцій в імунних реакціях саме в організмі жінок на момент обстеження.

Завдяки оригінальному методологічному підходу до аналізу клітинного та гуморального імунітету, автори встановили, що у жінок в перименопаузі в період естрогенної недостатності та на тлі конституційної перебудови тканин і систем органів, має місце значна напруга імунітету на регуляцію гомеостазу в цей період. Дана напруга проявляється значним підвищенням субпопуляцій активуючих імуногенез ($CD4^+$ - Т-хелпери, $CD25^+$ - активовані Т- і В-лімфоцити) при відносному відставанні активності негативно регулюючих імуногенез субпопуляцій лімфоцитів ($CD8^+$ - Т-кілери/супресори, $CD16^+$ - натуральні кілери). В цей віковий період підвищуються гуморальні показники системного запалення: С-РБ, прозапальні цитокіни, титри антиендотеліальних антитіл. Приєднання АГ та клімактеричного синдрому до пери- та менопаузи погіршують клітинні та гуморальні показники: продовжувалось підвищення кількості активованих субпопуляцій лімфоцитів, однак вже з перевагою фракцій з супресорною та кілерною функціями; підвищувались також гуморальні прозапальні показники. Запропонований авторами $CD2$ -імунорегуляторний індекс ($CD4^+/CD8^++CD16^+$) у жінок з АГ в період менопаузи та постменопаузи значно знижувався в порівнянні з жінками репродуктивного періоду, що може бути причиною подальшого розбалансування регуляції імунної системи та порушенню її морфогенетичної функції. Так, підвищені показники клітинного та гуморального імунітету у жінок в пери- та менопаузі супроводжувались

патологічними типами ремоделювання лівого шлуночка серця, а позитивна кореляція, досягаючи до середньої сили, показників імунітету з клінічними показниками (САТ, ОЕ, СРБ) ставали переконливими доказами морфогенетичної функції імунної системи.

Важно зазначити, що персоналізований підхід до аналізу стану клітинного та гуморального імунітету у жінок в різні періоди онтогенезу дозволили виявити критичні значення їх зрушень в кліматеричному періоді, особливо на тлі гіпертонічної хвороби, що є показником до рекомендації проведення профілактичних і в подальшому лікуванню розладів імунної системи. Це дасть змогу запобігти значних порушень в імунологічному стані типу алергій, аутоалергій та імунодефіцитів.

Таким чином автори монографії науково обґрунтували необхідність призначення імуномодельючої терапії, починаючи з перименопаузи, для профілактики та лікування ускладнень, в тому числі і АГ та інших хвороб в патогенезі яких суттєвою складовою є імунна система. Монографія адресується клінічним імунологам, кардіологам, лікарям всіх спеціальностей, а також може бути корисною біологам та студентам медико-біологічного профілю.

Автори висловлюють щіру подяку доценту кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету Кольцовій Ірині Геннадіївні за допомогу в унікальному дослідженні антиендотеліальних антитіл з застосуванням реактивів виробництва.

EUROIMMUN, Германія, який включав біочіпи, вкриті культивованими ендотеліальними клітинами людини. Автори монографії також висловлюють щіру вдячність усім колегам, які приймали участь в окремих фрагментах експериментальних та клінічних досліджень.

Усі зауваження та побажання щодо вмісту монографії автори сприймуть з подякою.

РОЗДІЛ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості формування есенціальної гіпертензії у жінок в клімактеричному періоді

Есенціальна гіпертензія - головний чинник ризику серцево-судинної смертності в більшості країн світу, у тому числі і в нашій країні [16, 133]. Згідно численним дослідженням в Європі, проведеними в останнє десятиліття, АТ з віком поступово зростає у осіб старших за 60 років [190]. За 2007 рік показник поширеності ЕГ серед дорослого населення України досяг 29,9 %. Стандартизований за віком показник розповсюдження ЕГ серед працездатного населення України складає 34,1 %, серед жінок – 33,4 % [4, 15].

Есенціальна гіпертензія – фактор ризику розвитку таких важких ускладнень, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, інсульт, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, ретинопатія та ін. У структурі загальної смертності на долю захворювань ССС припадає більше 60 %. Економічний збиток від тимчасової непрацездатності, інвалідності і смертності внаслідок ЕГ, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярної патології щорічно перевищує декілька мільярдів гривень [4, 16, 52]. Зокрема, тільки за останні 5 років в Україні зафіксовано збільшення смертності від захворювань ССС на 49,3 % серед всього населення, і на 40,3 % серед працездатного населення [4, 52]. Частота ЕГ серед жіночого населення України в цілому складає 40,1%, причому у 55-58 % жінок постійно підвищений артеріальний тиск співпадає з початком статевої інволюції. Причому у жінок захворюваність збільшується вдвічі у віковій групі 40 - 49 років (34,7 %) і втричі - в групі 50 - 59 років (57,6 %) [32, 51].

Таким чином, разом із загальними чинниками ризику ССЗ, такими як спадковий анамнез, харчові звички, ожиріння, куріння, несприятливий ліпідний профіль, низька фізична активність, діабет і АГ, у жінок є ще один унікальний чинник - розвиток дефіциту естрогену в постменопаузі [1, 12, 27, 220].

Згідно положенню ВООЗ, клімактеричний період (КП) складається з наступних фаз: пременопауза, менопауза, періменопауза та постменопауза [27, 220]. За даними проспективних епідеміологічних досліджень, в світі середній вік початку переходу в стан менопаузи відповідає 45,5 - 47,5 рокам, триває він в середньому 4 роки. [220]. Середній вік початку менопаузи в Україні - складає 48 років, у 20 % жінок – 45 років, у 8 % - менше 40 років [32].

Для оцінки поширеності ЕГ у жінок в постменопаузі залежно від віку, расової приналежності і серцево-судинних чинників ризику було проведено дослідження Women's Health Initiative (WHI). В ньому брали участь 98705 жінок у віці 50–79 років, а ЕГ спостерігалася у 38 % пацієнток (n=34339), включених в дослідження. Була виявлена достовірна пряма залежність між частотою ЕГ і віком, а саме: у жінок 70–80 років ЕГ зустрічалася в 2 рази частіше, ніж у віці 50–60 років, а показники АТ сильно варіювали залежно від расової приналежності і соціально-економічного статусу [262]. Схожі результати отримав Staessen і співавт., який виявив, що настання менопаузи супроводжується підвищенням систолічного АТ [251]. Проте за результатами інших популяційних досліджень К. Matthews і співавт. [206], прямого зв'язку між фактом переходу жінки в фазу постменопаузи та збільшенням рівня АТ не знайдено.

Відомо, що на час припинення менструальної функції і підвищення АТ знаходяться під впливом схожих факторів ризику, наприклад, індексу

маси тіла [1, 130, 157, 221]. Так, згідно з епідеміологічними даними в США серед жінок з індексом маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$ частота артеріальної гіпертензії складає 32 %, а при ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ – 16%, причому збільшення маси тіла на 10 кг приводить до підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на 3 мм рт. ст., а діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – на 2,3 мм рт. ст. [221, 251]. З віком спостерігається підвищення ваги тіла у жінок, а саме: у 40,6 % жінок у віковий період 55 – 64 років, у 43,8 % жінок - 65 – 74 років та у 48,7 % у жінок старше за 75 років [4, 32, 53]. Вважається, що для жінок з ожирінням характерна більш пізня менопауза, що пов'язано, на думку деяких авторів, з додатковим синтезом ендogenous естрогену в жировій тканині шляхом конверсії андрогенів в естрон [130]. У жінок в менопаузі набагато частіше зустрічається надмірна вага та андройдне ожиріння, що веде до появи інсулінорезистентності [221,64]. За висновками Фрамінгемського дослідження встановлено, що зниження ваги має прямий взаємозв'язок зі зниженням не тільки серцево-судинного ризику, але і частотою виникнення АГ [262] .

Причинні фактори, що відповідають за підвищений АТ у жінок після менопаузи, на даний момент недостатньо вивчені, проте передбачається, що в процесі розвитку цього стану значну роль грають зміни регулюючого впливу гормональної системи на серцево-судинну. Вплив дефіциту естрогенів на рівень АТ і частоту серцево-судинних ускладнень обумовлюються різними механізмами, в основі яких лежить плейотропна дія жіночих статевих гормонів, що реалізується шляхом взаємодії з відповідним типом рецепторів [9, 12, 32]. Встановлено, що захисний вплив естрогенів на ССС починає зменшуватися вже в періменопаузі внаслідок зниження тривалості фоллікулярної фази, збільшення концентрації фолликулостимулюючого гормону, зниження пікової

і середньої концентрації естрадіола впродовж циклу в сироватці крові [53, 89]. Причому формування КС погіршує порушення серцево-судинної регуляції внаслідок приєднання патологічних змін з боку інших органів та систем в організмі жінки, адже рецептори до статевих гормонів виявлені не тільки в репродуктивних органах-мішенях (матка, молочні залози, гіпоталамус, гіпофіз), але і в мозку, ССС, кістково-м'язовій системі, шлунковому тракті, сечовій системі [9, 27]. Згідно літературних даних, при віковому “виключенні” функції яєчників у 60–80 % жінок в періменопаузі або в постменопаузі можуть з'являтися різні клінічні прояви естроген–дефіцитного стану, тобто формується клімактеричний синдром (КС) [53, 89]. Частота КС, за даними різних авторів, варіює від 40 до 80 % [9, 12, 32]. За даними епідеміологічного дослідження, в періменопаузі у 37 % жінок формується КС, з настанням менопаузи - у 40 % жінок, через 1-1,5 роки - у 21 % і після 5 років відсутності менструацій - у 2% [32, 53]. При цьому важливо відзначити, що симптоми дефіцитів естрогену виникають задовго до настання менопаузи, а перехідний період до менопаузи може займати від 5 до 10 років. Розвиток КС може передувати настанню менопаузи і зберігатися багатьох років в постменопаузі [12, 53, 220].

У епідеміологічному дослідженні по вивченню ЕГ в жіночій популяції було виявлено, що ЕГ у жінок з КС спостерігається майже в 2 рази частіше, ніж у жінок із збереженим циклом того ж віку [89, 220]. За даними В. П. Сметник і ін. [53], КС приводить до погіршення перебігу соматичних захворювань, що виникли до його появи, перш за все ЕГ, тоді як у хворих ЕГ частіше мають місце важкі форми КС. У 13 % жінок КС протікає атиповий, у 59 % - за типом симпатoadреналових кризів [89]. З іншого боку, у хворих ЕГ частіше зустрічаються важкі форми КС [9]. Таким чином, дефіцит естрогенів є основним патофізіологічним

механізмом розвитку різних клінічних станів пов'язаних зі змінами гормонального профілю в процесі життя жінки, має певний частковий вплив на виникнення захворювань ССС, в тому числі ЕГ.

1.2. Вплив статевих гормонів на процеси ремоделювання серця і судин при есенціальній гіпертенезії

Серцево-судинне ремоделювання - це термін, який поєднує комплекс змін розмірів, форм, структури, нейрогуморальних, біохімічних та функціональних особливостей міокарда і судинної стінки під впливом різних факторів, в тому числі при стійкому підвищенні АТ [18, 20, 49, 50, 159]. Загальновідомим є факт, що величина АТ визначається трьома взаємозв'язаними параметрами: хвилиним об'ємом кровообігу (ХОК), опором кровотоку на рівні дрібних артерій і артеріол, що визначається загальним периферичним опором судин (ЗПОС) і об'ємом циркулюючої крові (ОЦК). Порушення взаємозв'язку цих показників лежать в основі змін рівня АТ [91]. Працями В. Folkow вперше показана роль структурних змін судинної стінки в підвищенні периферичного опору при ЕГ [162]. Підвищення периферичного опору судинного русла при ЕГ пов'язане з ремоделюванням судин, яке характеризується структурним зменшенням просвіту судин, що є наслідком потовщення їх медіального шару [116]. В основі збільшення медіального шару як резистивних, так і крупних артерій при ЕГ лежать процеси гіперплазії і гіпертрофії гладком'язових кліток судин (ГМК) [15, 20, 86, 92]. Збільшення резистивності судинної стінки, спостережуване з віком у жінок, значно зростає в період постменопаузи [92, 187, 201].

Останніми роками переконливо доведено, що естроген має позитивний прямий і опосередкований вплив на функцію і структуру

кровоносних судин [12, 53, 117, 121]. У багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях було виявлено швидку вазодилативну дію естрогену відносно коронарних і периферичних артерій [147, 164, 171, 173], в тому числі у жінок в постменопаузі [135, 225, 262]. Швидкий ефект естрадіолу на регуляцію судинного тонуусу через ендотелій-залежні механізми багато в чому визначається його здатністю впливати на синтез оксиду азоту [9, 135, 138]. Результати численних експериментальних досліджень із застосуванням різних методик пошкодження судинної стінки підтвердили здатність естрогену зменшувати патологічне ремоделювання судин і формування неоінтими [138, 172, 204]. Проте однозначно механізми цих процесів не пояснені. Вагається, що естрогени мають пряму інгібуючу дію на міграцію і проліферацію ГМК *in vitro* [121], на експресію певних молекул адгезії [144, 145]. синтез екстрацеллюлярного матриксу [225]. Також естрогени зменшують синтез еластину та колагену [115, 212], що розцінюється деякими дослідниками, як додатковий механізм зменшення гіпертрофії ГМК і міграції фібробластів [226]. Вплив гестагенів на ССС вивчений значно менше. У дослідженні G. Mercuro і соавт, було показано, що прогестерон у жінок в постменопаузі зменшував кровотік за рахунок підвищення ЗПОС [212].

Несприятливий вплив АГ на прогноз певною мірою пов'язаний з розвитком структурно-функціональних змін в серці і, зокрема, з формуванням гіпертензивного серця, що включає різні варіанти геометрії ЛШ залежно від ЕхоКГ-параметрів, а також комплекс змін на гістологічному рівні, який вказує на розвиток фіброза, зміни орієнтування кардіоміоцитів, їх відмирання в результаті розвитку некроза та апоптоза, структурні зміни коронарних судин [20, 49, 50, 159]. Гіпертрофія ЛШ, що є патоморфологічною основою гіпертензивного серця, нині розцінюється не лише як найбільш специфічна поразка серця при АГ, але

і як незалежний чинник ризику розвитку інфаркту міокарду, порушень ритму серця і серцевої недостатності [17, 18, 159, 269]. Дані досліджень показали, що із зростанням маси міокарду лівого шлуночку (ММЛШ) підвищується серцево-судинна смертність [154]. За останні роки проведено багато досліджень, присвячених вивченню питання залежності прогнозу розвитку серцевої недостатності від типу ремоделювання серця, в тому числі окремо у жінок. Доведено, що у жінок виникає ураження серця вже на ранніх етапах формування стійкої АГ [4, 17, 32]. Особливо несприятливий прогноз РССУ спостерігається при формуванні концентричної ГЛШ [216]. Проте результати досліджень про вплив АГ на формування різних варіантів ремоделювання серця суперечливі [160]. Зокрема за результатами Фремингемського дослідження, серед учасників з АГ у жінок відмічали частіший розвиток концентричної ГЛШ. А як відомо, концентричний тип гіпертрофії ЛШ сприяє розвитку хронічної серцевої недостатності і підвищенню ризику серцево-судинної смертності [262, 269].

1.3. Особливості стану імунної системи у жінок різного віку

Гендерні відмінності в імунній відповіді, особливостях цитокінового профілю чітко простежуються, починаючи з моменту статевого дозрівання [27, 167]. Жінки стійкіші до різних інфекційних агентів, хоча проявляють велику схильність до аутоімунних захворювань, частіше спостерігається реакція відторгнення трансплантату, після імунізації утворюється більша кількість антитіл [186, 193, 208]. Гуморальний і клітинний імунітет має більш агресивний характер у жінок, що в тому числі супроводжується збільшеними рівнями сироваткових імуноглобулінів [105].

Велика кількість досліджень присвячена вивченню особливостей клітинної імунної відповіді у жінок. Встановлено, що загальна кількість лімфоцитів у чоловіків і жінок однаково, але кількість Т-лімфоцитів у жінок вища [167, 184]. При цьому, на думку деяких авторів, кількість Т-лімфоцитів, їх співвідношення залежить від гормонального фону і віку [218], а саме абсолютна та відносна кількість $CD4^{+}$ -, $CD3^{+}$ - лімфоцитів вище у жінок в репродуктивному періоді [225, 205]. Також у жінок переважно реалізується відповідь Т-хелперів I типу після дії інфекційного агента або антигена, за винятком вагітності, коли переважає активність Т-хелперів II типу [204]. В ключовому дослідженні Р. Онер та співавт., яке включає дворічний період спостереження змін імунного статусу у жінок в пременопаузі та постменопаузі, відмічена залежність імунних показників від статі та віку для кількості загальних $CD4^{+}$ - лімфоцитів і $CD4^{+}$ - клітин пам'яті, загальних $CD8^{+}$ - лімфоцитів і $CD8^{+}$ - клітин пам'яті. Також цими авторами вказується, що для жінок характерні високі рівні $CD4^{+}$ -лімфоцитів та низькі - $CD16^{+}$ -лімфоцитів, при цьому в постменопаузі відбувається збільшення $CD8^{+}$ - лімфоцитів [225,65]. Схожі результати отримані в роботах D. Muller [218] і A. Santagostino [244].

В опрацьованій літературі дані щодо кількості В – лімфоцитів суперечливі. Одними авторами не відмічається зміни кількості В – лімфоцитів у жінок залежно від періоду життя та фази менструального циклу [244]. Проте іншими авторами доведено, що рівень В-лімфоцитів після менопаузи знижується порівняно з репродуктивним віком, при цьому активність В-лімфоцитів, а також рівні IgM та IgG в плазмі крові, у жінок вище протягом всього життя [146, 242, 263].

Також суперечливими є дані про зміни вмісту цитокінів у жінок залежно від періоду життя. В клінічних дослідженнях одними авторами не знайдено залежності від віку та статі досліджених осіб рівнів цитокінів,

що продукуються Т – хелперами I типу (ІФН – γ , ІЛ – 6, ІЛ – 1) та Т – хелперами II типу (ІЛ – 4, ІЛ – 5, ІЛ – 10) [25, 41, 58, 128, 129, 144]. Проте інші дослідники вказують, що з віком у жінок спостерігається збільшення вмісту ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-1ra, TNF [163, 214, 264], що також супроводжується зростанням числа активованих моноцитів [242]. Вказані гендерні відмінності ІС, на думку авторів, обумовлені наявністю регулюючого впливу статевих гормонів на дозрівання і активацію Т- і В-лімфоцитів, синтез ними антитіл і цитокінів [208, 218, 258]. Адже відомо, що рецептори до статевих гормонів представлені на всіх клітках ІС [163, 214, 264]. Наприклад, В-лімфоцити експресують рецептори до естрогену на різних стадіях дозрівання в кістковому мозку [204], а Т- і В- лімфоцити здатні до синтезу пролактину та естрогенів [182, 208]. Як відомо, вже в періменопаузі спостерігається зменшення циркулюючих естрогенів, а особливо це стосується тих, що не мають екстраоваріального механізму синтезу, наприклад 17β -естрадіол (E_2) [53]. Тому багато дослідників зв'язують зміни в імунній реактивності у жінок з рівнем E_2 . Так, зниження E_2 в селезінкових макрофагах збільшує індуковану проліферативну відповідь та продукцію Φ НП – α [204], а додавання E_2 до культури $CD4^+$ -лімфоцитів значно збільшує продукцію ІЛ-4 [218].

Таким чином, статеві гормони мають численні ефекти на формування імунної реактивності жіночого організму. Дані процеси в даний час знаходяться у стадії активного вивчення, проте потрібні додаткові дослідження для розуміння механізмів взаємодії між гормональною і імунною системами в нормі і патології.

1.4. Зміни в імунній системі при гіпертонічній хворобі. Концепція системного запалення при ЕГ

Згідно з останніми дослідженнями, імунозапальні процеси беруть участь в розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності [2, 7, 46, 140, 143, 198, 221, 228]. Проте до теперішнього часу відсутні переконливі і однозначні дані про зв'язок між системним запаленням (СЗ) і рівнем АТ. Одні автори, які вивчали імунітет хворих при ГХ, висловлюють думки, що його зміни пов'язані з атеросклерозом [151, 221], інші вважають, що зміни імунного статусу при ГХ можуть бути пов'язані з наявністю самої артеріальної гіпертонії [140, 143, 197, 201].

Вивчення можливого впливу імунної системи на рівень АТ було розпочато досить давно. Olsen і співавт. [224], проаналізувавши великий експериментальний і клінічний матеріал, дійшли висновку, що реакція гіперчутливості уповільненого типу може мати місце у хворих на ГХ. Вони вважають, що у частини хворих при підвищенні АТ може викликати ушкодження стінок дрібних артерій і услід за цим розвиток реакції гіперчутливості уповільненого типу на антиген судинної стінки. Цей процес призводить до зростання проникливості стінки судин для компонентів плазми, сприяючи підвищенню синтезу колагенового білку і утворенню колагенових волокон, що призводить до потовщення стінки судин, підвищення її ригідності, а отже - підвищенню судинного опору і розвитку АГ. Також ними було продемонстровано, що в початковій стадії АГ навколо окремих ділянок артеріол при гістологічному дослідженні визначалося скупчення поліморфно-ядерних клітин, тобто первинна клітинна реакція; при прогресуванні захворювання - клітини заміщалися моноклеарними, що означало перехід до вторинної клітинної реакції.

Відзначалося, що стійка АГ розвивалася лише при вторинній клітинній реакції.

Ці висновки були підтверджені також низкою експериментів. В експерименті Svendsen та співавт. відтворили гіпертензію (контрлатеральна нефректомія, інфаркт нирки) на атимічних та нормальних мишах. У атимічних мишей спостерігався менше зростання АТ, причому після трансплантації їм тимуса ці цифри зрівнювалися з показниками у нормальних мишей. В той же час, у нормальних мишей при лікуванні циклофосфамідом рівень АТ знижувався порівняно з показниками до операції. При мікроскопічному дослідженні в зоні інфаркту нирки у нормальних мишей виявлена тимусзалежна периваскулярна інфільтрація Т –лімфоцитами та макрофагами [256]. Takeichi та співавт. встановлено, що у щурів SHR має місце пригнічення клітинного та гуморального імунітету порівняно з здоровими щурами, що проявляється зниженням гиперчутливості сповільненого типу, реакції відторгнення, зменшенням взаємодії Т- і В- лімфоцитів та синтезу антитіл [259].

Сучасними дослідниками доведено, що інфільтрація в периваскулярній зоні судинного ушкодження складається переважно з Т – лімфоцитів та макрофагів, які здатні пригнічувати локальну продукцію оксиду азота, а в нирках – стимулювати утворення внутрішньо ниркового ангіотензину II [178, 202, 242]. Експериментальні дані останнього десятиліття також поглибили знання про участь ІС в регуляції А. Т. Guzik T. [174] та співавт. дослідили, що у мишей виникає Т – та В – клітинний імунодефіцит при введенні ангіотензину 2, що супроводжувалося підвищенням рівня ФНП – α в крові, також Т – клітинний запальний процес при модулюванні АГ продемонстровано в дослідженні P. Margay та співавт.[205].

Таким чином, згідно з останніми світовими науковими публікаціями на сучасному етапі судинне запалення включає в себе взаємозв'язок трьох ланок: лейкоцити (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити та макрофаги), ендотеліальні та гладком'язові клітини, екстрацелюлярний матрикс. Судинне запалення супроводжується збільшенням вмісту в крові прозапальних цитокінів та молекул адгезії, які декретуються, в тому числі, ендотеліальними та гладком'язовими клітинами. Під впливом цитокінів відбувається регуляція синтезу вазоконстрикторів (ендотелін, АТ II) та вазо релаксантів (оксид азоту, простагліцилін, брадікінін). Постійно підвищений вміст прозапальних цитокінів асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції та певних змін судинної стінки, що лежить в основі розвитку атеросклерозу та АГ [21, 250].

Увага дослідників останніми роками приділяється вивченню СЗ при ЕГ, а саме цитокінового статусу та вмісту СРБ [25, 47, 55, 90, 112, 198, 247, 260]. Зокрема вивчається роль імунної активації і СЗ в розвитку і подальшому прогресуванні ГХ. Багатьма дослідниками вважається, що, первинне значення може мати гіперпродукція низки біологічно-активних речовин - цитокінів [8, 40, 41, 115, 250]. Цитокіни є низькомолекулярними білковими структурами, що виробляються переважно активованими клітинами ІС, і є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гемопоезі, репарації тканин, ангіогенезі, запаленні. Встановлено, що цитокіни посилюють протромбогенну і вазоконстрикторну активність ендотелію, стимулюють експресію адгезивних молекул для активованих лейкоцитів і тромбоцитів, викликають інфільтрацію судинної стінки запальними клітинами [21, 48, 96, 98, 250].

Серед прозапальних цитокінів особлива увага приділяється вивченню вмісту ІЛ- 1 β , ІЛ- 6, ФНП- α , адже їх вміст при ГХ значно

перевищує показники у здорових осіб [8, 25, 39, 214, 232, 242]. Важливо підкреслити, що звіком відбувається підвищення вмісту зазначених прозапальних цитокінів, в тому числі у здорових осіб [131]. Вивчається вплив естрогенів на перебіг запальних процесів різного походження, в тому числі при ГХ. Встановлено, естрогени мають прямий вплив на синтез та активність різних цитокінів [128, 258] та молекул міжклітинної адгезії [195].

ФНП- α в нормі грає фундаментальну фізіологічну роль в імунорегуляції процесів апоптозу, але також він здатен виявляти патологічну дію, беручи участь в розвитку і прогресі запалення, мікросудинної гіперкоагуляції, гемодинамічних порушень і метаболічної кахексії при різних захворюваннях людини як інфекційної, так і не інфекційної природи [1, 22, 34, 115, 231, 265]. За структурою ФНП- α є гомотример, що проявляє свою біологічну активність після зв'язування із специфічними мембранними рецепторами (CD120a, CD120b), які експресуються на багатьох клітинах, включаючи кардіоміоцити і клітини судинного ендотелію [22, 48, 265]. Взаємодія ФНП- α з рецепторами призводить до активації специфічних факторів транскрипції (NF - κ B), які є генами – регуляторами синтезу широкого спектру медіаторів, а саме: ІЛ- 1, ІЛ- 6, простагландинів, фактору активації тромбоцитів, ростових факторів (тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту), а також гормонів (адреналін) [14, 84, 240]. Також ФНП- α викликає експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до адгезія нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів, та активує лейкоцити, що беруть участь у запальній реакції (нейтрофіли, еозинофіли і макрофаги), стимулює продукцію медіаторів запалення (ІЛ- 6 і ІЛ- 1) мононуклеарними фагоцитами та іншими типами клітин [26, 265]. В цілому, ФНП- α проявляє численні системні і локальні ефекти, багато

з яких можуть грати важливу роль у розвитку патології ССС, в тому числі атеросклерозі та ЕГ [2, 3, 131, 163]. Особливо велику цікавість представляють дані про те, що патологічна дія ФНП- α може бути пов'язана з його локальною експресією в міокарді [2, 83, 268]. Помірна гіперекспресія ФНП- α призводить до патології міокарду, і характеризується гіпертрофією кардіоміоцитів, дилатацією шлуночків, інтерстиціальною інфільтрацією, фіброзом, апоптозом кардіоміоцитів, зниженням фракції викиду (ФВ), зменшенням відповіді на β -адренергические стимули [3, 265, 267, 268]. Причому розвиток зазначених патологічних порушень спостерігається на тлі мінімальної запальної інфільтрації серцевого м'яза. Отже, виражений запальний компонент не є обов'язковою умовою локальної гіперекспресії ФНП- α , що призводить до дисфункції і ремоделювання міокарду [21, 86, 131]. Патогенетичні механізми, що лежать в основі ФНП- α індукованої патології міокарду, дуже різноманітні. Один з них може бути пов'язаний з синергетичною активністю ФНП- α і інших прозапальних цитокінів відносно експресії індукованої форми синтетази оксиду азоту (NOS-2) в кардіоміоцитах і ендотеліальних клітинах мікросудин міокарда [239]. Оксид азоту і токсичний продукт, що утворюється в процесі взаємодії оксиду азоту і супероксидних аніонів (пероксинитрит), мають здатність істотно знижувати скорочувальну здатність міокарду, призводять до активації симпатичної та ренін-ангіотензинової систем, збільшують апоптоз кардіоміоцитів [106, 152, 268].

В літературі дискутується питання про роль ІЛ - 1 в розвитку і прогресуванні перебігу ГХ та їх прогностичне значення [151, 163, 181, 261]. Згаданий ІЛ - 1 – це термін, що використовується для двох протеїнів типу α та β (ІЛ – α та ІЛ – β відп.). Обидві молекули активують один і той же рецептор і викликають схожі біологічні ефекти. ІЛ-1 продукують

велика кількість клітин: моноцити, макрофаги, ендотеліальні клітини і фібробласти. Стимулами для продукції ІЛ-1 є ліпополісахариди бактеріальної мембрани, ФНП-а тощо [48, 231, 261]. Широкий спектр біологічної активності ІЛ-1 свідчить про те, що він є головним медіатором розвитку як місцевої запальної реакції, так і острофазового відповіді на рівні організму. Порушення цитокінового балансу у бік гіперпродукції ІЛ-1 супроводжується надлишковими симптомами запалення, а іноді є центральною ланкою патогенезу багатьох відомих захворювань [2, 131]. Тому ІЛ-1 відноситься до групи прозапальних цитокінів, що в нормі знаходиться в циркуляції в над малих дозах на межі чутливості діагностичних тестів [150, 184]. Збільшення утворення ІЛ-1 описане у людини при різних вірусних, бактерійних, грибкових і паразитарних інфекціях, ішемічній хворобі, інфаркті міокарду, ГХ та інш. Проте при більшості вказаних захворювань підвищується продукція не лише ІЛ-1, але і інших цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α та інш. [21, 83, 214, 231, 242, 253, 255, 260]). Встановлено, що підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β разом з ФНП- α у хворих ГХ грає важливу роль в процесі гіперкоагуляції крові, рестенозі коронарних артерій після ангіопластики, порушенні регуляції судинного тонуусу, розвитку гострих коронарних синдромів і формуванні синдрому ендотеліальної дисфункції, а також індукує порушення метаболічні процесів в скелетних м'язах і прогресування м'язової дистрофії [1, 3, 8, 25, 132, 144, 265].

Серед багаточислених маркерів СЗ СРБ є найбільш детально вивченим та успішно впровадженим в клінічну практику [47, 59, 112, 190, 198, 237, 247]. СРБ належить до білків – пентраксинів, тобто складається з 5 однакових субодиниць, нековалентно з'єднаних між собою. Молекулярна маса кожної субодиниці – 21–23 кДа. СРБ в процесі запальної реакції виступає в якості опсонина та індукує альтернативну

реакцію активації комплементу, а також стимулює викид інших прозапальних факторів, зокрема цитокінів [59]. Синтез СРБ включається та регулюється цілою низкою медіаторів, серед яких анафілотоксини, глюкокортикостероїди та цитокіни, наприклад ІЛ – 1, ФНП – α , ФНП – β та інш. [21, 48].

Впровадження в лабораторну діагностику нових зверхчутливих методів визначення СРБ дозволило виявляти його малі концентрації та досліджувати зміни цього вмісту у практично здорових осіб без активного запалення, тобто базову концентрацію. Діагностичне та прогностичне значення базових концентрацій СРБ добре вивчено при захворюваннях ССС. Більш ніж в 30 рандомізованих дослідженнях продемонстровано значення СРБ як незалежного предиктора кардіо-васкулярних явищ [26, 58, 115], в тому числі окремо у жінок [238]. Визначення його рівня дозволяє оцінити ступінь ризику розвитку гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту, раптової серцевої смерті у практично здорових осіб [124, 198]. Рівень СРБ є незалежним предиктором ризику серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, проте аналіз великої кількості даних виявив кореляцію між його рівнем та класичними факторами ризику (вік, паління, надлишкова вага тощо) [151, 237, 247]. Підвищення базового рівня СРБ прослідковується при інфаркті міокарда діабеті, уремії, гіпертонії, депресії, на фоні гормональної терапії та при старінні [131, 192].

Механізми, що беруть участь в реалізації впливу СРБ на рівень АТ продовжують вивчатися. Вважається, що СРБ пригноблює утворення оксиду азоту ендотеліальними клітинами, збільшує адгезію лейкоцитів, активацію тромбоцитів, що приводить до збільшення вазоконстрикції [109, 198]. Більш того, високі рівні СРБ регулюють експресію рецепторів до ангіотензину II [247, 266]. В дослідженні Sesso et al. [247]

продемонстровано, що серед 20 525 обстежених жінок (Women's Health Study) рівень СРБ виявився предиктором розвитку АГ в наступні 7 - 8 років, при цьому відправним рівнем вважався вміст СРБ 1,00-2,50 mg/l.

Як зазначалося вище, при ремоделюванні судинної стінки відбувається інфільтрація моноцитами, нейтрофілами медіасудин [146, 155], а також лімфоцитарна інфільтрація характерна в периваскулярній зоні судинного ураження [174, 224, 250]. Проте міграція клітин крові не є хаосним процесом, а відбувається за градієнтом концентрації хемокінів при участі відповідних молекул адгезії [42, 90, 96]. Процес міграції різних видів лейкоцитів з кровоносного русла в тканині відбувається під контролем цитокінів з властивостями хемоаттрактантів, тобто хемокінів. Хемокіни – це група білків з молекулярною масою від 8 – 12кДа. Крім регулювання міграції клітин в осередок запалення, вони також можуть виконувати ангіогенну дію та виступати в якості фактора проліферації клітин [10, 26].

Одним з найактивніших хемокінів, що володіє властивістю контролювати переміщення циркулюючих Т-лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, еозинофільних гранулоцитів і базофілів в тканини і вогнища запалення, є інтерлейкін-8 (ІЛ-8). В літературі він також зустрічається під назвою хемотаксичний фактор Т-клітин та CXCL8 [21, 111, 189]. Утворюється ІЛ-8, більшою мірою, активованими макрофагами та епітеліальними клітинами. Він вивільняється на поверхні ендотелію у вогнищі запалення, взаємодіючи з сульфатними групами на поверхні ендотеліальних клітин [28, 215]. ІЛ-8 має виражені прозапальні властивості, викликаючи експресію молекул міжклітинної адгезії і підсилюючи прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин і субендотеліальним матричним білкам, що свідчить про його основну та універсальну роль в розвитку запальної відповіді [10, 22, 189].

Встановлено, що трансендотеліальна міграція нейтрофілів в ГМК судин також відбувається по градієнту концентрації до ІЛ-8 [90, 189], що підкреслює його роль в розвитку судинної патології різної етіології. У експериментах *in vivo* та *in vitro* ІЛ - 8 збільшує проліферацію ендотеліальних клітин і гладком'язових клітин після націленого пошкодження стінки судини [188]. Оксидативний стрес і зниження продукції оксиду азота, що обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції, супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8 [123]. Крім того участь ІЛ-8 в процесах неореваскуляризації доведено в численних експериментах *in vivo* і *in vitro* [188, 189].

Повідомляється про підвищення рівня ІЛ - 8 при бронхіальній астмі, розсіяному склерозі, хворобі Бехчета [188, 196, 260]. Крім того, опубліковані дані, що підвищення рівня ІЛ-8 в периферичній крові часто передуює розвитку атеросклерозу і ССЗ. Це продемонстровано в двох популяційних дослідженнях (STANISLAS, MONICA/KORA), де вивчали рівні ІЛ -8 у осіб з ССЗ, було встановлено, що у осіб з атеросклерозом серця та судин його рівні значно вищі, ніж у здорових, крім того вміст ІЛ – 8 у зразках крові жінок був менший, ніж аналогічні показники у чоловіків [120, 180], У вітчизняних дослідженнях також продемонстровані вищі рівні ІЛ-8 у хворих з ішемічною хворобою серця з розвинутою серцевою недостатністю, а також у хворих АГ у поєднанні з атеросклерозом [7, 8, 13].

В 2004 році були опубліковані результати дослідження EPIC-Norfolk Prospective Population Study, в якому вивчалась залежність ризику ССЗ від змін вмісту ІЛ – 8 в крові дорослих: виявилось, що зростання рівня ІЛ – 8 асоціюється з OR 1.77 (95 % CI, 1.21 to 2.60). Крім того, підвищення рівня ІЛ – 8 запропоновано вважати самостійним фактором ризику ССЗ, що не має прямої залежності від вмісту СРБ або інших традиційних факторів

ризика (расова приналежність, вага, вік, рівень холестерину, паління та інш.) [123].

За даними літератури, рівень ІЛ – 8, разом з іншими прозапальними цитокінами (ІЛ – 1, ФНП – α , ІЛ – 6) підвищується в осіб з розвинутою АГ [26, 55, 110, 254] та предгіпертензією (САД 130-139 мм рт.ст, ДАД 85-89 мм рт.ст) [213]. В експерименті доведено, що рівень ІЛ – 8 асоціюється зі зростанням вмісту ангіотензину та ремоделюванням судинної стінки [189]. Також в декількох дослідженнях вивчена роль ІЛ -8 в при оксидативному стресі в процесі розвитку розвитку ендотеліальної дисфункції [253].

Таким чином, запалення низького ступеня інтенсивності супроводжує розвиток АГ, опосередковує проліферативні зміни стінки судини та сприяє поглибленню процесів ремоделювання серця і судинної стінки. Разом з тим, патогенетичне і прогностичне значення СРБ, прозапальних цитокінів (ФНП - α , ІЛ -1 β ,ІЛ-8) у хворих з ЕГ вимагає детальнішого вивчення з урахуванням гендерного підходу та залежно від періоду життя у жінок.

1.5. Роль ендотелію судин в розвитку імунного запалення. Значення анти - ендотеліальних аутоантитіл в пошкодженні ендотеліальних клітин

В основі розвитку ЕГ, з огляду на сучасний стан дослідження проблеми, лежить порушення функції ендотелію, що на морфологічному рівні проявляється проліферацією інтими судин. Проте порушення функції та морфології ендотеліальних клітин передуює розвитку ремоделювання судинної стінки та підвищенню судинного опору [145]. Також ендотеліальні клітини приймають активну участь в ангиогенезі,

секретують проколаген, колагеназу та еластин, що формує базальну мембрану, регулює міграцію клітинних елементів крові та інфільтрацію інтими й ГМК [245]. В останні роки доведена роль ендотеліальних клітин в імунних реакціях, що відображається в секреції відповідних інтерлейкінів, регулюванні міграції лімфоцитів, взаємодією з простагландинами та лейкотриєнами [11, 24, 145, 231].

Численні механізми взаємодії клітин крові та ендотеліальних клітин стали зрозумілими після відкриття їх спільного мезенхімального походження. В ембріональному періоді мезенхімальні клітини, розташовані в центральній частині кров'яних островків, в процесі диференціювання дають начало клітинам крові, в той же час клітини, що знаходяться на периферії островків - перетворюються в ендотеліальні клітини первинних кровоносних судин. Аналогічні механізми неоангіогенезу характерні в організмі дорослої людини [176]. Судинна сітка внутрішніх органів також розвивається по цим механізмам, зокрема ендотеліальні клітини диференціюються безпосередньо з мезенхіми навколо судин. Проліферація та міграція ендотеліальних клітин регулюється специфічними ростовими факторами та молекулами адгезії [118, 207].

З огляду на сучасні дані про розвиток запального процесу, про що було сказано вище, судинний ендотелій приймає безпосередню участь в розвитку запалення, а саме клітинно - опосередкованих реакціях [21, 250]. Виділяють дві основні функції ендотелію: презентація антигенів Т-клітинам [232] та рекрутування відповідних лейкоцитів в осередок запалення [134]. Групою вчених під керівництвом F. Marelli-Berg доведено, що в тканинах антигени презентується Т – лімфоцитам не тільки макрофагами, а ще й активованими ЕК. Зокрема *in vitro* неактивовані ЕК експресують молекулу гістосумісності I типу (МГС I), в комплексі з якою відбувається презентація антигенів CD8⁺ - лімфоцитам.

Під дією ІФН- γ з'являється молекула гітосумісності II типу (МГС II), в комплексі з нею відбувається презентація антигенів CD4⁺ - лімфоцитам. Встановлено, що *in vivo* ЕК також експресують МГС I и II типів, щільність розташування яких на поверхні контролюється прозапальними цитокінами [202, 203.]. Взаємодія Т-клітин з ЕК відбувається аналогічно з їхньою взаємодією з макрофагами, а саме при наявності костимулюючої молекули – інтегрин LFA-3(CD58), що подібно до взаємодії структури В 7.1 (CD80) або В7.2 (CD86) на моноциті з структурою CD28 на Т-лімфоциті [232]. В той же час у тварин, зокрема свиней, є підтвердженим факт експресії структури CD86 на ЕК, що стає однією з причин, що перешкоджає використанню свинячих тканин в трансплантації людині [219].

Проте, на відміну від моноцитів, ЕК здатні активувати тільки Т - клітини пам'яті, та не можуть ініціювати бласттрансформацію «наївний» Т-лімфоцитів. [139, 232]. Однак є повідомлення, що при взаємодії ЕК з «наївними» Т-лімфоцитами відбувається розвиток клональної анергії, тобто лімфоцити втрачають можливість до відповіді на відповідний імунний стимул [202].

Другою важливою функцією ЕК є рекрутування відповідних лейкоцитів в осередок запалення. Цей процес виникає при активації ЕК прозапальними цитокінами, ко-сигнальними структурами Т-лімфоцитів (CD40 –ліганд), що призводить до експресії селектинів, інтегринів, деяких хемокинів, зокрема ІЛ – 8, що сприяє адгезії та трансендотелиальній міграції лейкоцитів [215, 231, 250].

Таким чином, ендотелій судин відіграє ключову роль в ініціювання клітинно опосередкованого імунного запалення.

Насьогодні є доказаним факт регіональної гетерогенності ЕК, незважаючи на спільне походження із мезенхіми [108, 207].

Вариабельність ендотелію судин залежить від певної функції органу. Доведено, що фенотип ЕК здатний до трансдиференціювання, під дією різних факторів, такі як механічні пошкодження, взаємодія з ростовими факторами, цитокінами, ліпідами та циркулюючими білками плазми (тромбін, плазмін, антитіла тощо) [108]. Зважаючи на те, що ЕК приймають участь в процесах запалення, здатні безпосередньо взаємодіяти з лімфоцитами, увагу багатьох вчених привертає вивчення ролі антиендотеліальних аутоантитіл (АЕАТ) в нормі та при розвитку числених захворювань. Вперше АЕАТ були виявлені методом непрямой імуно - флюоресценції на зрізах мишиної нирки, потім це стало можливим з допомогою радіоімунного та імуоферментного методів [101].

АЕАТ – це гетерогенна група аутоантитіл, що реагує з різноманітними антигенами мембрани ЕК [34, 149]. Також виявлена перехресна активність АЕАТ з поверхневими антигенами фібробластів, тромбоцитів, кардіоцитів [194]. Вказується, що вони реагують з ендотелієм за рахунок Fab - фрагмента, та можуть відноситися до імуноглобулінів класу IgG, IgM та IgA.

АЕАТ виявлені при багатьох захворюваннях, таких, як системні васкуліти, системні ревматичні захворювання, різні інфекційні захворювання, а також при антифосфоліпідному синдромі та синдромі гіперпролактинемії [125, 149, 183, 235]. Проте в останні десятиліття досліджені рівні АЕАТ при ЕГ [166, 233, 234], атеросклеротичних ураженнях серця та коронарних і периферичних судин [107, 222]. Звертає на себе увагу той факт, що АЕАТ присутні в крові здорових осіб [223, 234]. Деяки вчені розцінюють появу АЕАТ у здорових осіб як маркер розвитку аутоімунних порушень з залученням аутоімунного ушкодження судин [177, 248]. Інші дослідники вказують на можливість розвитку захворювань, не пов'язаних з аутоімунною агресією, наприклад, таких як

атеросклероз [107, 223]. Також вважається, що зміни рівня АЕАТ можуть бути чутливим маркером пошкодження клітин ендотелія [243].

Проте інші вчені вважають, що АЕАТ в низьких концентраціях виконують числені регуляторні функції, та відносять її до конститутивних аутоантитіл [44, 117, 126]. Взагалі до конститутивних антитіл відносяться імуноглобуліни класів М, G и А, спрямовані проти молекул власного організму. Такі антитіла поліреактивні, тобто можуть зв'язувати багато антигенів, ауто- та екзогенних. Як правило, вони мають низьку афінність. Їх синтез починається у внутрішньоутробному періоді, тоді вони представлені класом IgM, а у немовляти вже визначаються як IgM, так і IgG, частина з яких походить з материнського організму [44, 211]. Також вважається, що нормальні аутоантитіла приймають участь в виконанні важливих функцій в організмі людини: здійснюють першу лінію захисту проти інфекційних агентів, видаляють постарілі клітини та продукти катаболізму, мають протизапальну дію, індукуючи синтез протизапальних речовин та зменшуючи комплемент-залежне пошкодження тканин, тобто беруть активну участь в регуляції гомеостазу [84, 117].

Безпосередньо сам механізм можливої регуляторної дії АЕАТ пояснено в експерименті А. Bordron та співавт., де культуру ЕК інкубували з сироваткою зі вмістом АЕАТ. Це призвело до експресії молекул фосфотидилсерину на зовнішній стороні мембрани ЕК, появи гіпоплоїдії, ДНК-фрагментації та інших маркерів розвитку апоптотичного процесу. Авторами був зроблений висновок, що АЕАТ приймають участь в ініціюванні апоптозу ЕК [125]. Отже роль АЕАТ в нормі та при патології потребує подальшого вивчення з метою визначення їх діагностичного та прогностичного значення.

Таким чином, літературні дані свідчать про важливу роль імунних порушень в розвитку ЕГ, проте дослідження системи імунітету у таких

хворих є порівняно новим напрямом в сучасній кардіології, тому багато положень до теперішнього часу вивчено недостатньо, наявні відомості суперечливі, що вимагає продовження досліджень по цьому питанню. Наведені факти переконливо демонструють, що статеві гормони мають численні ефекти на формування імунної реактивності жіночого організму. При цьому вікові зміни гормонального профілю приводять до певних зрушень в імунному статусі, які посилюються за наявності морбідного фону. Дані процеси в даний час знаходяться у стадії активного вивчення, проте потрібні додаткові дослідження для розуміння механізмів взаємодії між гормональною та імунною системами в нормі і патології [64].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Було обстежено 115 жінок, з них 79 знаходилося на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в КУ "Центральна лікарня Орджонікідзевського району", а інші 36 були запрошені в дослідженні як волонтери.

Обстежені хворі були у віці від 19 до 69 років, середній вік склав $(45,8 \pm 12,3)$ років. У 65 обстежених діагноз з ГХ I або II стадії був встановлений згідно класифікації ВООЗ, 1999 р. Прояви КС різного ступеня важкості були виявлені у 84 жінок за результатами визначення менопаузального модифікованого індексу (ММІ).

Критеріями включення хворих в дослідження були:

- наявність встановленої ГХ;
- наявність порушень репродуктивного циклу, характерних для перімено-паузи або припинення менструацій;
- наявність КС;
- відсутність клінічно значущих захворювань, окрім ГХ;
- наявність інформованої згоди на участь в дослідженні.

Критеріями виключення хворих з дослідження були:

- наявність клінічно значущою супутньою патології: вторинні форми АГ, інфаркт міокарду або мозковий інсульт в анамнезі, недостатність кровообігу, цукровий діабет, обструктивні захворювання легень, захворювання печінки і нирок з порушенням їх функції, онкологічні захворювання;

– креатинін крові > 105 мкмоль/л або зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/(хв/м²);

– відмова хворого від участі в дослідженні.

Під поняттям «репродуктивний період» (РП) розумівся відрізок часу життя жінки, який починався з 18 років і тривав до появи перших симптомів естрогенного дефіциту, тобто до формування клінічних проявів КС. Клімактеричний період включав дві фази: періменопаузу і постменопаузу. Періменопаузою вважався відрізок часу від появи перших клімактеричних симптомів (зміна менструального циклу, симптоми естроген дефіцитного стану) до двох років після останньої, самостійної менструації. Під поняттям «менопауза» розуміють останню самостійну менструацію, дата менопаузи встановлюється ретроспективно після 12 місяців відсутності менструації. Постменопаузою вважався відрізок часу від моменту настання менопаузи до віку 65 - 69 років. Під поняттям «природна менопауза» розумілося спонтанне припинення менструацій більше 12 місяців тому; «хірургічна менопауза» - стан після гістеректомії і/або оваріоектомії. Під поняттям "рання менопауза" розумілося припинення менструацій в 40-44 років, «передчасна менопауза» - в 36 - 39 років [104].

Жінки у фазі періменопаузи у віці від 38 до 52 років (середній вік (51,2+ 6,1) років) були розподілені на дві групи. 1 групу склали 27 жінок (середній вік (44,2 ± 3,4) роки) в періменопаузі без АГ; 2 групу склали 34 жінки (середній вік (49,2 ± 3,5) роки) в періменопаузі зі встановленим діагнозом ГХ I або II стадії.

Жінки у фазі постменопаузи у віці від 50 до 69 років (середній вік (58,9 ± ± 4,2) роки) зі встановленим діагнозом ГХ I або II стадії були включені в 3 групу дослідження, яку склали 31 жінка.

Таким чином, жінки, що знаходяться в КП, були розподілені на три групи: 1 групу склали 27 жінок в періменопаузі без ГХ, 2 групу - 34 жінки в періменопаузі з ГХ, 3 групу - 30 жінок в постменопаузі з ГХ.

Контрольну групу дослідження склали 23 жінки, що знаходиться в РП (середній вік $(23,9 \pm 2,2)$ роки).

Протокол обстеження включав:

- стандартне загальне клінічне обстеження: опитування по системах, сімейний анамнез, статус куріння, опитування про перебіг АГ і супутні захворювання, неврологічний і діабетичний статуси;

- вимір АТ, електрокардіографія (ЕКГ), рентгенографія органів грудної клітки, дослідження очного дна, ехокардіографія (ЕХО -КГ);

- лабораторне обстеження: загальний аналіз крові і сечі, глюкоза крові, визначення рівнів холестерину, тригліцеридів, креатиніну, сечовини, електролітів в сироватці крові;

- гінекологічне опитування і визначення важкості КС: для кількісної оцінки вираженості КС використовувався індекс Купермана в модифікації Уваровой, який розраховувався на підставі суб'єктивної оцінки симптомів згідно з шкалою балів з наступною сумацією (див. Додаток);

- антропометричне обстеження: вимір росту з точністю до 0,5 см, маси тіла з точністю до 0,1 кг, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ).

Артеріальною гіпертензією вважалось підвищення САТ до 140 мм рт.ст. та більше або ДАТ до 90 мм рт.ст. і більше, якщо таке підвищення було стабільним і фіксувалось при повторних вимірах. Діагноз формулювався з урахуванням стадії захворювання і рівня підвищення АТ згідно класифікації ВОЗ, 1999 р.

Розподіл хворих в другій і третій групах по стадії ГХ представлено в таблиці 2.1.

Розподіл хворих в групах з урахуванням стадії гіпертонічної хвороби

Група	Стадія ГХ			
	I стадія		II стадія	
	n	%	n	%
Група 2, n=34	12	35,3	22	64,7
Група 3, n=31	10	32,3	21	67,7
Разом, n = 65	22	33,8	43	66,2

Як видно з наданого матеріалу, переважали хворі з ГХ II стадії (n = 43; 66,2 %) над ГХ I стадії (n = 22; 33,8 %). При цьому достовірні відмінності між групами були відсутні: в другій групі ГХ I ст. визначена у 12 жінок (35,3 %) та у 10 жінок (32,3 %) - в третій групі; ГХ II стадії виявлена у 22 жінок (64,7 %) в другій групі та у 21 жінки (67,7 %) - в третій групі.

При об'єктивному дослідженні у пацієнтів з ГХ II стадії з боку лівого шлуночка визначалися: ознаки збільшення ЛШ - зміщення лівої межі відносної тупості серця вліво; акцент другого тону над аортою; на ЕКГ - ознаки гіпертрофії ЛШ. Ці зміни були виявлені у усіх хворих як в другій, так і в третій групах. При дослідженні очного дна у 17 (26,1 %) хворих були ознаки гіпертонічної ангіопатії (ГА), з них 11 (32,3 %) пацієнтів 2 групи і 6 (19,3 %) – 3 групи; у 24 (36,9%) хворих відзначалися ознаки гіпертонічного ангіосклерозу (ГС), з них у 9 (26,5%) пацієнтів в 2 групі та у 15 (48,4%) - в 3 групі.

Перший ступінь АГ діагностували при САТ 140-159 мм рт. ст. і ДАТ 90-99 мм рт. ст., який визначався у 29 хворих 2 групи та у 9 хворих 3 групи; другий ступінь АГ - при САТ 160-180 мм рт. ст. і ДАТ 100-109 мм рт. ст. Розподіл хворих в другій і третій групах по ступеню підвищення АТ представлено в таблиці 2.2.

Розподіл хворих в групах з урахуванням ступеня ГХ

Показники	ГХ 1ступ.		ГХ2 ступ.	
	n	%	n	%
Група 2, n=34	26	74,3*	8	25,7*
Група 3, n=31	14	45,2*	17	54,8*
Разом, n = 65	40	61,5	25	38,5

Примітки: * - відмінності між групами при $p < 0,05$.

Як видно з представленого матеріалу, у пацієнтів в 2 групі переважала АГ 1 ступеня ($n = 26$; 74,3 %), тоді як в 3 групі - АГ 2 ступеня ($n = 17$; 54,8 %). По рівню САТ в 2 групі середні показники склали при ГХ 1-го ступеня ($144,5 \pm 4,8$) мм рт. ст., при АГ 2 ступені - ($165,0 \pm 5,0$) мм рт. ст.; по рівню ДАТ – при АГ 1-го ступеня показники склали ($84,8 \pm 5,2$) мм рт. ст., при АГ 2 ступеня - ($97,0 \pm 3,0$) мм рт. ст. В третій групі, відповідно, значення САТ склали при АГ 1-го ступеня ($148,8 \pm 2,3$) мм рт. ст., при АГ 2-го ступеня – ($166,4 \pm 4,1$) мм рт. ст.; значення ДАТ склали: при АГ 1 ступеня – ($88,3 \pm 4,0$) мм рт. ст., при АГ 2 ступеня – ($99,3 \pm 1,6$) мм рт.ст.

В нашому дослідженні у обстежених у 85 жінок (92,4 %) в КП був виявлений клімактеричний синдром (КС), а саме: в 1 групі – у 20 жінок (74,4 %), в 2 групі і 3 групі – в усіх обстежених. При цьому в 1 і 2 групах (періменопауза) виявлена легка і середня ступінь тяжкості КС (77 % і 13 % відп.), а в 3 групі (постменопауза) також КС зустрічався в 19,4 % у важкому ступені. Висока відносна кількість виявлення КС обумовлений тим, що в дослідження включалися жінки з АГ, на тлі якої набагато частіше формується клінічно значущий КС. Розподіл в групах по ступені тяжкості КС приведені в таблиці 2.3.

Ступінь важкості КС в групах дослідження

Групи дослідження	Ступінь важкості КС					
	легкий		помірний		важкий	
	п	%	п	%	п	%
Група 1, n=27	20	74,0	0	0	0	0
Група 2, n=34	27	77,1	7	22,8*	0	0
Група 3, n=31	18	58,1*	7	22,5*	6	19,4*
Разом, n = 92	65	70,6	14	15,2	6	6,5

Примітки: * - відмінність з 1 – ю групою, $p < 0,01$.

Таким чином, у обстежених жінок в КП з більшою частотою виявлений КС легкого ступеня (n = 65; 70,6 %), середній і важкий ступені зустрічаються значно рідше (n = 14; 15,2% та n = 6; 6,5% відп.). В 3 групу дослідження входили жінки з різним характером настання менопаузи і тривалістю постменопаузи. Зокрема у жінок в 3 групі рання менопауза (РМ) виявлена у 4 (12,9%) обстежених (середній вік $(42,7 \pm 1,2)$ роки), пізня (ПМ) - у 6 (19,4 %) жінок (середній вік $(53,6 \pm 2,4)$ роки), хірургічна менопауза (ХМ) - у 4 (12,9 %) жінок (середній вік $(49 \pm 3,5)$ роки), в інших випадках спостерігалася фізіологічна менопауза. У жінок 3 групи тривалість постменопаузи до 2-х років виявлена у 3 обстежених (9,68 %), тривалістю 2-5 років – у 5 (16,1 %) жінок, і понад 5 років – у 23 (74,2 %) жінок.

Всім жінкам, включеним в дослідження, було проведено обчислення індексу маси тіла та визначення ступеня ожиріння (табл. 2.4).

Розподіл в групах по ступеням важкості ожиріння

Показники	Норма		Ожиріння, ступінь важкості					
			1		2		3	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Група 1, n=27	5	18,5*	19	70,4*	1	3,7*	2	7,4*
Група 2, n=34	6	17,6*	12	35,3* ^Δ	10	29,4* ^Δ	6	17,6* ^Δ
Група 3, n=31	4	12,9*	21	67,7*	5	16,1*	1	3,2*
Контроль	20	86,9	3	13,1	0	0	0	0
Разом, n = 115	35	30,4	55	47,9	16	13,9	9	7,8

Примітки: * - відмінність з групою контролю, $p < 0,01$, ^Δ - відмінність з 1 – ю та 3 – ю групами, $p < 0,05$.

Як видно з наданого матеріалу, нормальна маса тіла (ІМТ < 25 балів) була виявлена у 35 (30,4 %) жінок, ожиріння 1-го ступеня (ІМТ < 30 балів) – у 55 (47,9 %), ожиріння 2-го ступені (ІМТ < 35 балів) - у 16 (13,9 %), ожиріння 3-го ступені (ІМТ < 50 балів) – у 9 (7,8%). Найбільш несприятлива ситуація по ожирінню виявлена в 2 групі, де ожиріння 2-го і 3-го ступеня зустрічалися у 29,4 % і у 17,6 % випадках відп., що значно вище, ніж в інших групах.

2.2. Методи обстеження

2.2.1 Анкетування

Для виявлення кількісної оцінки вираженості КС використовувався модифікований індекс Купермана, який розраховувався на підставі суб'єктивної оцінки симптомів по опитувачу індексу Купермана в

модифікації Уварової [(Вихляева 623-626)]. Цей опитувач складається з трьох підгруп: обмінно-ендокринні (ОЕ), психо-емоційні (ПЕ) і нейро-ендокринні (НЕ) порушення. Для визначення модифікованого менопаузального індексу (ММІ) менопаузи проводилася сумація результуючих балів трьох частин. Значеннях ММІ від 12 до 34 балу відповідали КС легкого ступеня, 35 - 58 балів - КС помірного ступеня, більше 58 балів - КС важкого ступеня. При відповіді на питання в підгрупі ОЕ порушень результат до 7 балів оцінювався як легкогоступеня, від 8 до 14 балів - помірногоступеня, більше 14 балів - важкогоступеня. При відповіді на питання в підгрупі ПЕ і НЕ порушень результат від 10 до 19 балів оцінювався як порушення легкого ступеня, від 20 до 30 балів – помірного ступеня, більше 30 балів – важкого ступеня.

2.2.2. Інструментальні методи обстеження

1) Вимірювання АТ на плечовій артерії непрямим методом Н. С. Короткова проводили після 5 хвилин перебування в спокої у сидячому положенні. АТ вимірювався двічі, а при значній різниці між одержаними результатами - тричі. АГ вважали при рівні АТ більше 140/90 мм рт. ст.

2) Всім обстежуваним проводилася електрокардіографічна оцінка серцевої діяльності та гіпертрофії шлуночків серця за М.Sokolow, Т. Lyon та І. Widimsky.

3) Ехокардіографія та доплер-ЕхоКГ, усім хворим проводилося на апараті "ULTIMA PRO - 30" в М- та В-режимах за стандартною методикою з частотою локації 7 Мгц. З метою оцінки типу геометрії ЛШ використовували показник відносної товщини ЛШ (ВТСЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). За результатами дослідження визначалися наступні варіанти геометрії ЛШ:

- Нормальна геометрія ЛШ (ІММЛШ <110 г/м² та ВТСЛШ <0,45);
- Концентричне ремоделювання ЛШ (ІММЛШ <110 г/м² та ВТСЛШ >0,45);
- Концентрична гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ >110 г/м² і ВТСЛШ >0,45);
- Ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ >110 г/м² і ВТСЛШ <0,45).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) розраховували за формулою Devereux:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТМШП} + \text{ЗСЛШ})^3 - 1,04 \times \text{КДР}^3 - 13,6, \text{ де}$$

КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (мм);

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки (мм);

ЗСЛШ – задня стінка ЛШ (мм).

Індекс ММЛШ (ІММЛШ, г/м²) обчислювався як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Площу поверхні тіла перераховували за формулою Дюбуа:

$$S = M \times P \times 71,84, \text{ де}$$

S - площа поверхні тіла;

M - маса тіла пацієнта (кг);

P - зріст тіла (см).

Відносну товщину ЛШ визначали по формулі:

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТЗСЛШ}/\text{КДР}) \times 2, \text{ де}$$

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ;

КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

2.2.3. Лабораторно - біохімічні та імунні дослідження

1) Методика визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів по типуванню поверхневих антигенів за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25.

Венозна кров в об'ємі 10 мл, яка забирається з ліктьової вени вранці після 12 годин голодування, стабілізується гепарином (2 мг/мл, Строфа). Плазма виділяється шляхом центрифугування протягом 20 хвилин при частоті обертання 1500 хв^{-1} і температурі 4°C . Її ампулюють та зберігають при 20°C для подальших серологічних досліджень. Перед виділення плазми підраховується кількість лейкоцитів в крові з використанням камери Горяєва. Із зразка крові, яка залишилася, виділяються лімфоцити на градієнті щільності фіколверографіні [78].

Для фарбування мазків використовується варіант запропонованого Паппенгеймом паноптического фарбування [85] в авторській модифікації [86], який є комбінацією методів Май-Грюнвальда і Гимза. [56]. Потім мазки обполіскуються в дистильованій воді, диференціюються в HCl (1 краплю конц. HCl на 300 мл дистильованої води) 1-2 секунди і промиваються в 3-х порціях дистильованої води. Мазки висушуються на повітрі, потім мікроскопуються.

Для отримання достовірних результатів при підрахунку лейкоцитарної формули крові аналізується не менше 200 клітин. Мазок досліджується з імерсійною системою при збільшенні о. 100х; ок. 7х. При дослідженні мазка крові спочатку проводиться оцінка адекватності клітинного ділення, фарбування мазка, кількості лейкоцитів, а потім – диференціальний підрахунок лейкоцитів і цитоморфометричний аналіз лімфоцитів.

Виділення самих лімфоцитів проводиться на фікол-верографіновому градієнті з щільністю $1,078 \text{ г/мл}$ за методом Бейума [23]. У камері Горяєва

підраховується кількість мононуклеарів, до необхідної для постановки імунологічних методів кількість клітин отримується шляхом додавання живильного середовища (середовище 199, 20% ЕТС).

Перед використанням суспензії лімфоцитів або лейкоцитів перевіряється їх життєздатність (рівні об'єми 0,1 % розчину водного еозину і 0,1 % розчину трипанового синього) [121]. Для дослідження використовується суспензії клітин, в яких після їх виділення відносна кількість життєздатних клітин має показник не менший 97%.

Для типування лімфоцитів застосовується діагностикум, який представляє собою еритроцити, покриті моноклональними антитілами проти CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25 (НПО «Гранум», г. Харків). Суспензію лімфоцитів, виділену на градієнті щільності фіколверографіном, відмивають 2 рази ФСБ (5 мл при частоті обертання 1500 хв^{-1} або 2 мл при 1000 хв^{-1}). Потім розводять суспензію клітин до 4 млн. кл/мл. До мікропробірок вносять 0,025мл (25мкл) CD - діагностикуму антитіл і додають такий же об'єм суспензії лімфоцитів з концентрацією розчину 4 млн/мл. Суміш інкубують 25 хвилин при $+37^{\circ}\text{C}$. Центрифугують при частоті обертання 1000 хв^{-1} 3 хвилини і ставлять на ніч до холодильника при $+4^{\circ}\text{C}$. Надосадну рідину зливають, а до осаду додають 0,025 мл 0,12 % розчину глютарового альдегіду і обережно ресуспензують та роблять мазок приблизно на 1 см^2 площі знежиреного предметного скла (моношар клітин на рівній поверхні). Висушують, фіксують метиловим спиртом і фарбують по Романовському-Гимза. Підраховують відносну кількість розеткоутворюючих клітин, які зв'язали не менше, ніж 3 еритроцити з антитілами. Гранулоцити не враховують, оскільки іноді вони можуть утворювати агрегати. Лімфоцити, які потрапили до таких агрегатів, також не враховують. Після підрахунку 200 клітин в кожному препараті визначали відносну кількість

розеткоутворюючих лімфоцитів визначали відсоток певних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів в досліджуваному зразку.

Розеткоутворюючі лімфоцити, які прикріплювали більше 8 ЕБ вважали активованими[63,65,66,77,80,82].

Визначалися наступні популяції/ субпопуляції лімфоцитів:

- з CD 3 - Т-лімфоцити;
- з CD 4 - Т-хелпери;
- з CD 8 - Т-кілери/супресори;
- з CD 16 - натуральні кілери;
- з CD 20 - В-лімфоцити;
- з CD 25 - активні Т- і В-лімфоцити.

2) Методика визначення антиендотеліальних антитіл (АЕАТ)

Дослідження проводилося з допомогою наборів реактивів для імунофлуоресцентного якісного визначення АЕАТ - HUVEC (human) ПFTFA 1960-1005, виробництва EUROIMMUN, Германія.

а. Суть методу.

У наборі HUVEC (human) ПFT включені предметні стекла з біочиповими реакційними зонами, поверхня яких покрита культивованими ендотеліальними клітинами людини (HUVEC).Стекла інкубують на першій стадії реакції із зразками розведеної сироватки або плазми крові пацієнта. Наявні в позитивних зразках специфічні антитіла класів IgA, IgG і IgM зв'язуються з відповідними антигенами. На другій стадії антитіла, що зв'язалися, виявляють флуоресцентним фарбуванням, яке відбувається в результаті інкубації стекел з міченими флуоресцентними антитілами до відповідних імуноглобулінів людини. Характер свічення оцінюється за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

в. Методика постановки.

Використовуються зразки плазми або крові пацієнтів, які розводять 1:10 відповідним буфером з набору. Потім наносять по 25 мкл розведеного зразка сироватки або плазми крові в кожную реакційну зону шаблону-підкладки, викладають предметні стекла з біочіпами в відповідні поглиблення шаблону-підкладки та інкубують протягом 30 хв. при кімнатній температурі (від +18°C до +25°C). Предметні стекла промивають 1 сек. під струменем буфера, що додається в наборі, та негайно поміщають в промиваючу кювету на 5 хв.

Перед використанням мічені антитіла перемішують за допомогою піпетки. Наносять по 20 мкл мічених флюоресцеином антитіл до імуноглобулінів людини в кожную реакційну зону чистого шаблону-підкладки. Усі краплі реагенту повинні бути нанесені до початку 2 інкубації. Друга інкубація проводиться протягом 30 хвилин при кімнатній температурі (від +18°C до +25°C). По завершенню предметні стекла промивають 1 секунду під струменем буфера, що додається в наборі, та негайно поміщають в промиваючу кювету на 5 хв. Для контрастного фарбування на кожні 150 мл фосфатного буфера можна додавати 10 крапель барвника Еванса блакитного.

Облік результатів проводиться оцінюванням флюоресценції за допомогою мікроскопа. Використовується:

- об'єктив: для зрізів органів 20x, для інфікованих клітин 20x, для клітинних субстратів 40x;
- фільтр збудження: 488 нм,
- кольороподільний пристрій: 510 нм,
- блокуючий фільтр: 520 нм
- джерело світла: ртутна лампа, 100 Вт, EUROIMMUN LED, EUROStar Bluelight.

Характер флуоресцентного свічення в отриманих зразках порівнюють зі разком позитивної реакції флуоресценції, що додається. У позитивному зразку АЕАТ дають на культивованих ендотеліальних клітинах людини гранулярний тип свічення цитоплазмиклітин, яке, як здається, конденсується навколо ядра.

Якщо в зразку пацієнта знаходяться антитіла до ендотеліальних клітин, повинна спостерігатися така ж картина флуоресцентного свічення, як і у позитивної контрольної сироватки. Якщо спостерігається фарбування клітинного ядра або цитоплазми усіх клітин, то в зразку присутні антинуклеарні антитіла або антитіла до мітохондрій.

Зразки плазми пацієнтів досліджувалися в розведенні 1:10 та 1:100. За інтенсивність флуоресцентного свічення розраховувалася концентрація АЕАТ в плазмі згідно з таблицею для перерахунку.

3) Методика визначення СРБ, ІЛ – 1 β , ІЛ – 8, ФНП – α .

Для визначення вмісту СРБ, ІЛ – 1 β , ІЛ – 8, ФНП – α використовувався набір реактивів для кількісного визначення вмісту зазначених показників у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу виробництва ТОВ «УкрмедДон», м. Донецьк, згідно зі стандартизованою методикою, поданою виробником на автоматичному аналізаторі «Chemwell-2910» (Awarenes Tech., США).

2.2.4 Статистичні методи та опрацювання отриманих даних

1) Статистичне опрацювання результатів

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакету MedStat (SN 2565-1212-8638, Лях Ю. Є., Гур'янов В. Г., 2004-2014 р.р.). При нормальному варіанті розподілу

показника, значення представлені у вигляді $M \pm m$, де M - середнє значення ознаки, m – похибка середнього арифметичного. При розподілі відмінному від нормального значення представлені у вигляді $Me (Q1; Q3)$, де Me - медіана, Q –квартиль. Для якісних ознак розраховувалася частота прояву (%) та стандартна похибка ($m\%$). При проведенні порівняння для більше ніж двох груп використаний дисперсійний аналіз (для нормального закону розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для виявлення кореляційного зв'язку між ознаками розраховувався показник кореляції Пірсона (r) або показник рангової кореляції Спірмена (R). При розрахунку показника чутливості тесту приведено його 95% вірогідний інтервал (95% ВІ). У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$.

2) Розрахунок CD2 - імунорегуляторного індексу

Більшість дослідників в комплексній оцінці показників імунограми використовують визначення регуляторного індексу ($T - PI$), який розраховується по співвідношенню кількості лімфоцитів субпопуляції $CD4^+$ до $CD8^+$ [14]. Проте цей індекс не враховує інші субпопуляції лімфоцитів зі спільним типом реагування, наприклад, $CD8^+$ - та $CD16^+$ – лімфоцити. Відомо, що субпопуляції лімфоцитів $CD4^+$, $CD8^+$ та $CD16^+$ мають спільний рецептор CD2, лігандом якого є мембранна структура CD58, представлена на більшості ядерних клітин організму [23]. Згідно з останніми публікаціями, натуральні кілери мають спільний цитокіновий профіль секреції з $CD8^+$ - лімфоцитами та приймають участь в їх активації, мають загальну регулюючу дію на розвиток імунної відповіді [19]. Таким чином, $T -$ хелпери, $T -$ кілери та натуральні кілери можна розцінювати як єдиний реагуючий пул лімфоцитів, що необхідно враховувати при оцінці стану імунної системи. Тому нами запропоновано

проводити оцінку стану імунної системи за допомогою визначення CD2 - імунорегуляторного індексу (CD2-IPI), який представляє собою відношення абсолютної кількості Т – хелперів до суми абсолютної кількості Т – кілерів та натуральних кілерів.

Метод реалізується наступним чином: виконують забір крові з вени (не менше 2 мл) з додаванням антикоагулянта (наприклад, гепарин у кількості 0,2 мг/мл), виділяють з неї лімфоцити методом центрифугування на градієнті щільності (наприклад, фіколверографін), визначають серед них кількість субпопуляцій лімфоцитів CD4, CD8, CD16 (наприклад, із застосуванням еритроцитарного діагностикуму кон'югованого моноклональними антитілами, відповідно анти -CD4, анти - CD8, анти - CD16). Потім розраховується абсолютна кількість субпопуляцій лімфоцитів CD4, CD8, CD16 та по їх співвідношенню визначають CD2-IPI за наступною формулою:

$$\text{CD2-IPI} = \text{CD4} / (\text{CD8} + \text{CD16}),$$

де CD4 – абсолютна кількість в Г/л Т – хелперів;

CD8 - абсолютна кількість в Г/л Т – кілерів;

CD16 - абсолютна кількість в Г/л натуральних кілерів.

3) Використання індексу активації в комплексній оцінці показників імунограми людини.

Встановлено, що мітогенна, або антигенна активація лімфоцитів в імунних органах супроводжується появою на поверхні клітин певних маркерів активації. З них вивчені CD25, CD 95, CD 71, DR на Т-лімфоцитах [14]. Однак ці маркери за природою відносяться до стадіоспецифічних структур імуногенезу. Тому, вони не зберігаються в повній мірі на циркулюючих лімфоцитах, які знаходяться в G₀-стадії мітотичного циклу, що обмежує їх тестування в клінічній лабораторній

імунології. Проте, імуногенез та активація лімфоцитів, також призводить до збільшення щільності також I диференціюючих структур, притаманних певній популяції та субпопуляції лімфоцитів, наприклад, CD2, CD 3, CD 4, CD8, CD16 та ін. [19,82]. Підвищення щільності цих структур внаслідок попередньої імунної активації вже пролонговано зберігається на циркулюючих лімфоцитах, в тому числі, і в периферичній крові. Нами запропонован метод визначення підвищеної щільності CD-структур за авідністю лімфоцитів до маркерних еритроцитів, кон'югованих МКАТ проти певних CD-структур [Патент № 62663, Україна, МПК G01N 33/48, G01N 33/53]. При цьому, за активовані приймали лімфоцити, які приєднали 8 та більше маркерних еритроцитів. В більшості випадків, активовані лімфоцити утворювали з маркерними еритроцитами багат шарові фігури (морули), які є наслідком їх морфологічної перебудови. Так, на плазмолемі активованих лімфоцитів з'являються мікрворсинки та мікротрихії різної довжини з підвищеною щільністю відповідних рецепторів та структур, необхідних для кооперативних взаємодій з клітинами і гуморальними імунними факторами (Додаток 1).

Проте визначення тільки відносної та абсолютної кількості активованих клітин в складі популяцій та субпопуляцій лімфоцитів окремо не є достатньо інформативним, тому що не враховує їх відношення до неактивованих лімфоцитів. Це є важливим для достовірної оцінки стану імунної системи, тому що при однакових значеннях кількості активованих клітин певної популяції лімфоцитів при співставленні з загальною кількістю лімфоцитів цієї популяції можуть бути різні висновки щодо стану імунної реактивності. Тому нами запропоновано визначення індексу активації (ІА), що визначається по співвідношенню кількості активованих клітин певної популяції лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів цієї популяції. [60,61,65,81,82]

Метод реалізується наступним чином: виконують забір крові з вени (не менше 2 мл) з додаванням антикоагулянта (наприклад, гепарин у кількості 0,2 мг/мл), виділяють з неї лімфоцити методом центрифугування на градієнті щільності (наприклад, фіколлверографін), визначають серед них кількість субпопуляцій лімфоцитів CD4⁺, CD8⁺ та інш. (наприклад, із застосуванням еритроцитарного діагностикуму кон'югованого моноклональними антитілами, відповідно анти -CD4, анти - CD8, тощо). Визначається кількість активованих клітин в складі досліджених субпопуляцій лімфоцитів (див. Методи обстеження, п. 2.2.3). Розраховується абсолютна кількість необхідних для обстеження субпопуляцій лімфоцитів та частки активованих клітин в їх складі.

Розраховують індекс активації за наступною формулою:

$$IA = CDX_{акт.} / CDX_{заг.},$$

де IA – індекс активації;

CDX_{акт.} – абсолютна кількість в Г/л активованих клітин певної популяції лімфоцитів;

CDX_{заг.} - абсолютна кількість в Г/л всіх лімфоцитів цієї ж популяції;

Наприклад, $IA_{CD4^+} = CD4^+_{акт.} / CD4^+_{заг.}$,

$IA_{CD3^+} = CD3^+_{акт.} / CD3^+_{заг.}$

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК

3.1. Характеристика рівнів СРБ при гіпертонічній хвороби у обстежених жінок

Вміст СРБ в сироватці крові у здорових жінок (1 група та контрольна група разом) та з ГХ (2 та 3 групи разом) представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Рівні СРБ у здорових жінок і при ГХ, Me(Q1; Q3)

Показник	ГХ, n = 65	Здорові, n = 50
СРБ, мг/л	1,26 (1,01; 2,25)	0,51(0,13; 1,11)

Примітка. * - достовірна різниця зі здоровими, $p < 0,01$.

Як видно з поданого матеріалу, при ГХ рівень СРБ більш, ніж в два рази перевищує аналогічний показник у здорових жінок. Слід зауважити, що за даними літератури нормальний базовий рівень СРБ при визначенні чутливим методом не перевищує 1 мг/л. Таким чином, при ГХ виявлений вищий рівень СРБ порівняно з нормальними показниками [71,72].

Далі були проаналізовані зміни рівня СРБ в групах дослідження (табл. 3.2). У жінок з ГХ, що знаходились в фазі періменопаузи (2 група) та постменопаузи (3 група) клімактеричного періоду, рівень СРБ був вищий за аналогічні показники у здорових жінок в періменопаузі (1 група:

$p < 0,05$) та здорових жінок репродуктивного віку (контрольна група: $p < 0,01$). Причому рівень СРБ у жінок 2 та 3 групи перевищує 1 мг/л, а максимальні значення рівня СРБ спостерігаються в 2 групі ($1,36 \pm 0,49$). Звертає на себе увагу той факт, що у жінок 1 групи вміст СРБ в два рази вищий ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі, хоча не перевищує нормальний базовий рівень.

Таблиця 3.2

Загальний рівень СРБ в групах спостереження, Me(Q1; Q3)

Показник	СРБ, мг/л
1 Група, n = 27	0,67 (0,27; 1,11) * p ²
2 Група, n = 34	1,36(0,81; 2,04) * p ^{1, Δ}
3 Група, n = 31	1,2 (0,69; 1,56) * p ^{1, Δ}
Контроль, n = 23	0,33 (0,21; 0,65)

Примітки:

1. * - відмінність від контролю, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$;
2. Δ - відмінність з 1-ю групою, $p < 0,05$.

Згідно літературним даним, рівень СРБ залежить від стадії ГХ і ступеня підвищення АТ [283, 305]. Зіставлення рівнів СРБ між ГХ I ст. і II ст., а також АГ 1-го ступ. і 2-го ступ. у жінок в клімактеричному періоді, а також окремо в фазі періменопаузи та постменопаузи (табл. 3.3). Як видно з поданого матеріалу, при ГХ II ст. у жінок в клімактеричному періоді рівень СРБ достовірно вище ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник при ГХ I ст. Те саме простежується окремо в фазі періменопаузи (2 група). Проте в постменопаузі (3 група) рівні СРБ не відрізняються між собою. Аналіз рівнів СРБ залежно від ступеня підвищення АТ не продемонструвало особливих відмінностей.

Рівні СРБ при ГХ в клімактеричному періоді, Me(Q1; Q3)

Показник	Клімактеричний період (2 та 3 групи), n = 65		Періменопауза (2 група), n = 34		Постменопауза (3 група), n = 31	
	n	СРБ, мг/л	n	СРБ, мг/л	n	СРБ, мг/л
ГХ I ст.	21	1,23 (0,26; 1,84)	12	1,26 (0,81; 1,97)	9	1,48 (0,54; 1,67)
ГХ II ст.	44	1,42* (0,81; 2,14)	22	1,88* (0,82; 2,26)	22	1,41 (1,16; 1,75)
АГ 1 ступ.	34	1,37 (0,25; 2,05)	26	1,46 (0,26; 2,14)	11	1,38 (0,24; 1,56)
АГ 2 ступ.	31	1,35 (0,56; 2,24)	8	1,49 (1,02; 2,26)	17	1,44 (1,01; 2,03)

Примітка. * - відмінність з ГХ I ст., $p < 0,05$.

Також нами було проведено визначення РССУ в групах. При інтерпретації результатів визначення РССУ по вмісту СРБ ми дотримувалися наступних рекомендацій: при рівні СРБ < 1 мг/л - визначався низький РССУ, при 1-3 мг/л - середній, при рівні > 3 мг/л - високий [59]. Характеристика обстежених жінок відповідно до виявленого РССУ приведена в таблиці 3.4.

Характеристика обстежених жінок по рівню РССУ

Показники	низький	помірний	високий
СРБ, медіана	0,28 ± 0,04	1,57 ± 0,09	4,15 ± 1,98
Вік, n (%):			
20 - 29	18 (28,6)	2(4,4)	-
30 - 39	7 (11,1)	3 (6,7)	-
40 - 49	20 (31,7)	10 (22,2)	1 (14,3)
50 - 59	14 (22,2)	24 (53,3)	6 (85,7)

Старше 60 років	4 (6,4)	6(13,4)	-
ІМТ, n (%):			
<25	26 (41,2)	9 (20,0)	-
25 - 30	31 (49,2)	22 (48,9)	2 (28,6)
30 - 35	3 (4,8)	10 (22,2)	3 (42,8)
>35	3 (4,8)	4 (8,9)	2 (28,6)
Життєвий період, n (%):			
репродуктивний період	21(33,3)	2 (4,4)	
клімактеричний період -	30 (47,6)	26 (57,8)	5 (71,4)
постменопауза	12 (19,1)	17 (37,8)	2 (29,6)
ММІ(2 - а та 3 - а групи), n (%):			
≤34, n = 42	36 (85,7)	30 (69,8)	5 (71,4)
35 – 58, n = 43	5 (11,9)	8 (18,6)	2 (28,6)
>58, n = 7	1 (2,4)	5 (11,6)	-
Вік менопаузи (3 – я група),	48,0 ± 2,3	49,0 ± 2,6	47,5 ± 1,5
Тривалість постменопаузи (3 – я	12,0 ± 4,2	7,0 ± 5,4	11,0 ± 1,5
ГХ, n (%)	24 (38,9)	34 (75,5)	7 (100)
САТ (мм рт.ст.), n (%)			
<120	29 (46,0)	11 (24,4)	-
<130	10 (15,9)	-	-
130 - 139	8 (12,7)	4 (8,8)	-
140 - 159	13 (20,6)	21 (46,7)	4 (57,2)
160 - 179	11 (17,5)	13 (28,9)	3 (42,8)
ДАТ (мм рт.ст.), n (%)			
<80	38 (60,3)	13 (28,9)	-
<85	5 (7,9)	4 (8,9)	-
85 - 89	2 (3,2)	4 (8,9)	1 (14,2)
90 - 99	8 (12,7)	13 (28,9)	3 (42,9)
100 - 109	10 (15,9)	11 (24,4)	3 (42,9)

Отже низький РССУ був виявлений у 63 жінок (54,8 %) серед усіх груп обстеження. При цьому вони були виявлені переважно у вікових періодах (20 - 29), (40 - 49) і (50 - 59) років майже в рівній відносній кількості співвідношення (28,6 %, 31,7 % і 22,2 % відп.). Ці жінки мали нормальну або помірно підвищену масу тіла (90,4 %). З них 33,3 % знаходилися в репродуктивному періоді, 47,6 % - в періменопаузі і 19,1 % - постменопаузі. Нормальні цифри САТ і ДАТ визначалися відп. у 69,1 %

і 68,8 %, а ГХ була діагностована в 38,9 % випадків. Крім того, для жінок з низьким РССУ більшою мірою був характерний КС слабкого ступеня тяжкості (85,7 %).

Середній РССУ був визначений у 45 жінок (39,1 %) серед усіх груп обстеження, при цьому вони знаходилися переважно у вікових періодах (40 - 49) і (50 - 59) років в процентному співвідношенні 22,2 % і 53,3 % відп. Більшість жінок з середнім РСС були в періменопаузному (57,8 %) або постменопаузному (37,8 %) віці, 22,2 % жінок страждали ожирінням, а 42,8 % обстежених - мали помірно підвищену масу тіла. ГХ була діагностована в 75,5 % випадків. Нормальні цифри САТ і ДАТ були виявлені тільки у 24,4 % і 37,8 % відп., при цьому САТ більше 160 мм рт.ст. і ДАТ більше 100 мм рт. ст. був визначений в 28,9 % і 24,4 % випадків відп. Переважно для жінок цього РСС характерний був КС низького ступеня тяжкості (69,2 %), але у 11,6 % був виявлений КС важкого ступеня тяжкості.

Високий РСС був визначений у в 6 % обстежених. Усі ці жінки знаходилися у віці від 40 до 60 років. Серед них не зустрічалися особи з нормальною масою тіла, при цьому 28,6 % з них страждали ожирінням важкого ступеня. Також серед них не було осіб з нормальними цифрами САТ і ДАТ, при цьому САТ вище 160 мм рт.ст. і ДАТ вище 100 мм рт. ст. був визначений в 42,8 % і 42,9 % випадків відп.

Таким чином, для молодих жінок з групи контролю і жінок в періменопаузном періоді без ГХ (1 група) характерні переважно низькі РССУ (91,2 % і 66,7 % відп.), тоді як при ГХ в періменопаузі (2 група) і постменопаузі (3 група) - середні (35,3 % і 38,7 % відп.) і низькі 50,0 % і 34,8 % відп.). Високі РССУ виявлені у 5 (14,7 %) жінок в періменопаузі з ГХ і 2 (6,5 %) - в постменопаузі з ГХ (рис. 3.1).

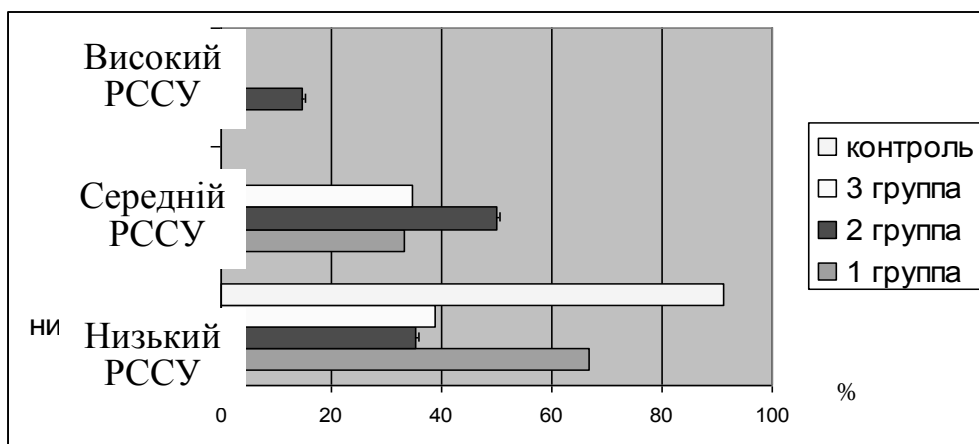


Рисунок 3.1. Стратифікація РССУ по рівню СРБ в групах дослідження

Знайдені кореляційні зв'язки між рівнем РССУ та основними факторами ризику (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кореляційний аналіз РССУ з основними факторами ризику у жінок

Показники	Коефіцієнт кореляції, R	p
Вік, роки	0,449	< 0,01
ІМТ, кг/м ²	0,457	< 0,01
САТ, мм рт.ст	0,464	< 0,01

Як видно з поданого матеріалу, помірна ступінь зв'язків для РССУ отримана з рівнем САТ, ДАТ, віком та ІМТ, причому ці показники наближались до значень зв'язку середньої сили. Найтісніший кореляційний зв'язок віднайдений між РССУ та ІМТ ($R = 0,457$).

3.2. Динаміка вмісту СРБ у обстежених жінок: вікові зміни та вплив рівня артеріального тиску

Рівень СРБ в сироватці крові визначався у 115 жінок, що знаходилися у віці від 20 до 69 років. Це надало можливості дослідити

зміни рівнів СРБ на великому відрізку часу в нормі і при ГХ у жінок. Нами проаналізована динаміка вмісту СРБ з інтервалом 10 років у здорових жінок (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вікова динаміка рівнів СРБ у здорових жінок, Me(Q1; Q3)

Показник	Вік		
	20 – 29, (n = 20)	30 – 39, (n = 11)	40 – 49, (n = 21)
СРБ, міліграм/л	0,37 (0,2; 0,7)	0,67 (0,2;1,02)	0,64 (0,27; 0,99)

Примітка. * - відмінність з віковим періодом (20 – 29), $p < 0,05$.

Виявлено, що у здорових жінок (контрольна та 1 групи разом, $n = 50$) у віці від 20 до 49 років вміст СРБ не має достовірних відмінностей, а його рівень не перевищує нормальних показників. [75,76].

В той же час у жінок з ГХ рівень СРБ перевищує ($p < 0,05$) нормальні значення у віці від 40 до 69 років, проте теж не має достовірної різниці по десятиліттях (табл. 3.7).

Звертає увагу, що рівень СРБ у жінок з ГХ у віці 40 - 49 років збільшений в два рази в порівнянні із здоровими жінками того ж віку ($0,64 \pm 0,30$ і $1,56 \pm 0,70$ відп.; $p < 0,05$) і далі залишається стабільно підвищеним в інших вікових групах.

Таблиця 3.7

Вікова динаміка рівня СРБ при ГХ, Me (Q1; Q3)

Показник	Вік		
	40 – 49, (n = 19)	50 – 59, (n = 43)	60 – 69, (n = 10)
СРБ, мг/л	1,56 (0,24; 2,2)	1,34 (0,69; 2,07)	1,3 (0,56; 2,41)

Таким чином, вміст СРБ не перевищує значення нормального базового рівня) у здорових жінок від 20 до 50 років, тобто що знаходилися в репродуктивному періоді та в фазі періменопаузи клімактеричного періоду. Приєднання ГХ в клімактеричному періоді обумовлювало зростання рівня СРБ, що перевищував нормальний базовий рівень (рис. 3.2).

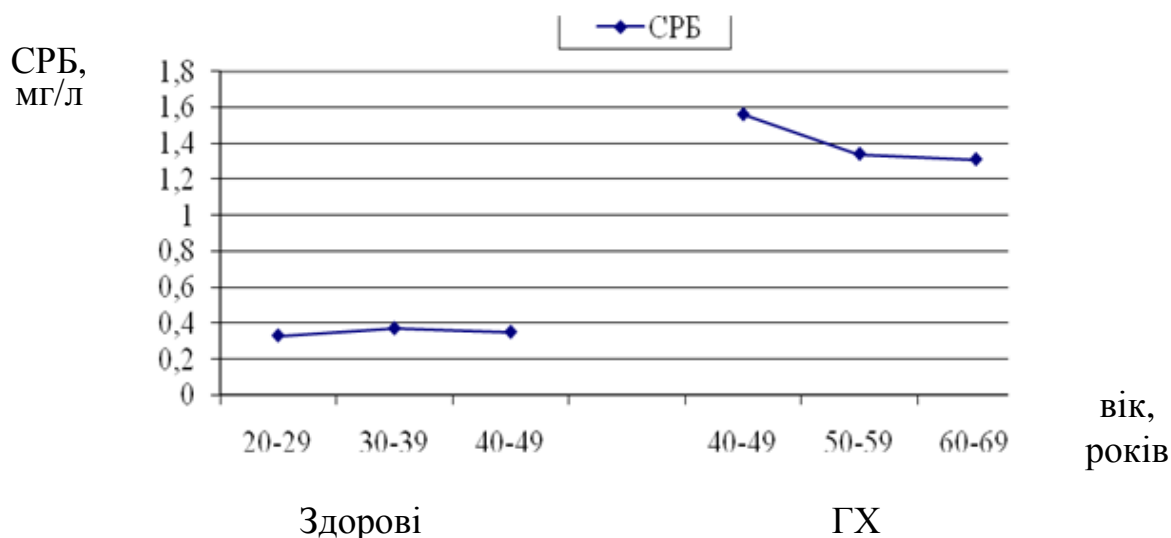


Рис. 3.2. Динаміка рівня СРБ у обстежених жінок

Динаміка рівнів СРБ у обстежених жінок залежно від ступеня підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) представлено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Динаміка рівнів СРБ залежно від рівня САТ, Me(Q1; Q3)

Рівень АТ	Кількість хворих n	СРБ, мг/л
САТ, мм рт.ст		
<120	22	0,53 (0,25; 0,81)
120 - 129	10	0,64 (0,23; 0,89)
130 - 139	18	1,17 (0,47; 1,85) *P ₁
140 - 159	38	1,65(0,81; 1,84) * P ₂
160 - 179	27	1,81(0,69;2,13) * P ₂

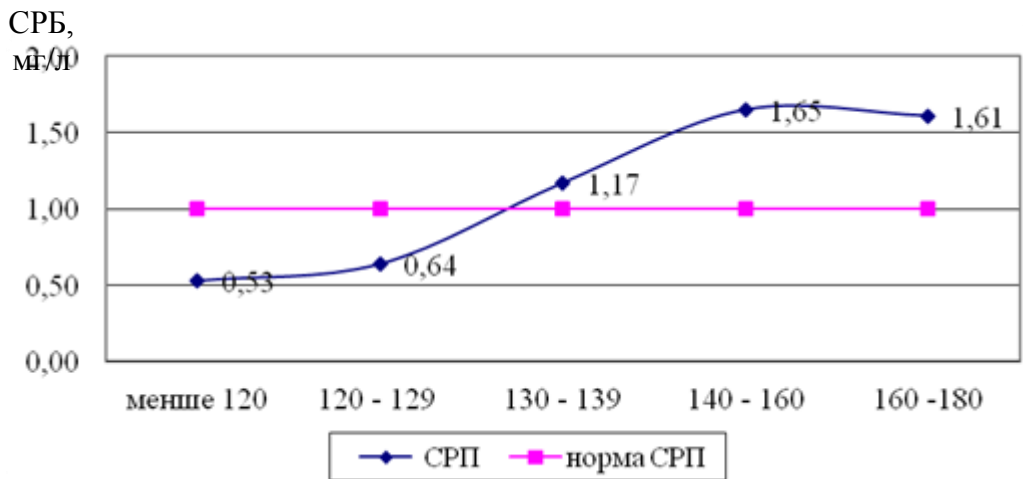
ДАТ, мм рт.ст.		
<80	51	0,64 (0,38; 0,94)
<85	9	0,67 (0,23;1,09)
85 - 89	7	1,24 (0,47; 1,79) ** p ₁
90 - 99	24	1,75(0,71;2,24) ** p ₂
100 - 109	24	1,81(0,59;2,83) ** p ₂

Примітки:

1. * - достовірна різниця з рівнем САТ<120 мм рт.ст., p₁< 0,05, p₂< 0,01;
2. ** - достовірна різниця з рівнем ДАТ<80 мм рт.ст., p₁< 0,05, p₂< 0,01.

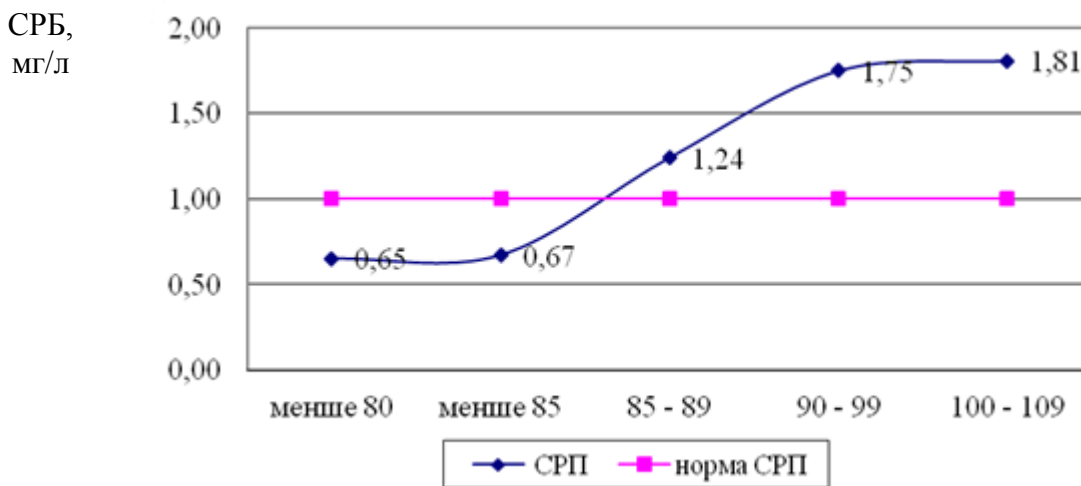
Як видно з поданого матеріалу, рівень СРБ достовірно підвищувався відносно нормального рівня у жінок з предгіпертензією (p < 0,05), тобто при САТ 130 –139 мм рт. ст., досягаючи максимального рівня 1,81(0,69;2,13) мг/л при САТ 160 – 179 мм рт. ст. (p < 0,01). Також подібна залежність простежується щодо рівня ДАТ. Вміст СРБ у обстежених жінок достовірно підвищувався відносно нормального рівня при нормально високих цифрах ДАТ (p < 0,05), тобто при 85 – 89 мм рт. ст., досягаючи максимального рівня 1,81(0,59;2,83) мг/л при ДАТ 100 – 109 мм рт. ст (p < 0,01).

Таким чином, рівень СРБ знаходився в межах нормальних значень при оптимальних та нормальних цифрах САТ та ДАТ, згідно класифікації ВООЗ, 1999 р. Підвищення рівня СРБ спостерігалось при нормально високих цифрах САТ та ДАТ, і далі при АГ 1 та 2 ступеней відповідно, причому ці значення перевищували нормальний базовий рівень (рис. 3.3 та рис 3.4)



САТ,
мм рт.ст.

Рис. 3.3. Динаміка СРБ залежно від рівня САТ у обстежених жінок



ДАТ,
мм рт.ст.

Рис. 3.4. Динаміка СРБ залежно від рівня ДАТ у обстежених жінок

Знайдені кореляційні зв'язки між рівнем СРБ та віком, ІМТ, показниками САТ та ДАТ підтвердили попередні висновки (табл. 3.9).

Кореляційний аналіз рівня СРБ у жінок

Показник	Коефіцієнт кореляції, R	p
Вік, років	0,365	< 0,01
ІМТ, кг/м ²	0,326	< 0,01
САТ, мм рт.ст	0,521	< 0,01
ДАТ, мм рт.ст	0,379	< 0,01

Як видно з поданого матеріалу, виявлені прямолінійні позитивні кореляційні зв'язки від помірної до середньої сили. Помірна ступінь зв'язку отримана для рівня СРБ та віком жінок ($R = 0,365$), ІМТ ($R = 0,326$) та показниками ДАТ ($R = 0,379$). Рівень САТ найтісніше корелює з вмістом СРБ ($R = 0,521$).

3.3. Зміни вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ- 8 і ФНП – α у жінок залежно від віку та фази клімактеричного періоду у жінок з ГХ

Спочатку було проведено порівняння рівнів досліджених цитокінів у 65 (55,5 %) жінок з ГХ і 50 (45,5 %) клінічно здорових жінок (табл. 3.10). Нами виявлені у жінок з ГХ підвищені рівні ІЛ - 1 β , ІЛ- 8 і ФНП - α порівняно зі здоровими жінками ($p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Рівні цитокінів у здорових жінок і при ГХ, Me(Q1; Q3)

Показник	ГХ	Здорові
ІЛ- 1 β , пг/мл	11,7 (8,3; 17,9)*	3,7 (0; 12,3)*
ІЛ- 8, пг/мл	33,0 (16,9; 42,0)*	11,25 (2,4; 26,4)*
ФНП- α , пг/мл	9,1 (2,2; 12,4)**	3,7 (0; 8,1)**

Примітки:

* - достовірна різниця, $p < 0,001$;

** - достовірна різниця, $p < 0,005$.

Далі, було проведено зіставлення рівнів досліджуваних цитокінів у жінок залежно від фази клімактеричного періоду і наявності ГХ в групах (табл. 3.11) [68, 69, 71].

Таблиця 3. 11

Вміст цитокінів у обстежених груп, Me(Q1; Q3)

Показник	ІЛ - 1β, пг/мл	ІЛ – 8, пг/мл	ФНП – α, пг/мл
1 група, n = 27	11,8 (5,5; 15,1) *	21,2 (15,3; 23,6) *	7,9(3,5; 11,5) *
2 група, n = 34	14,0 (9,8; 19,5) *,	39,5 (18,4; 42,8) *,**	9,2(2,1; 12,9) *
3 група, n = 31	10,1 (8,1; 16,2) *,	36,2 (18,2; 38,6) *,**	8,5 (2,2; 11,7) *
Контроль, n = 23	0,1 (0; 2,0)	1,5 (0; 4,0)	0,05(0; 2,2)

Примітки:

1. * - відмінність з контролем, $p < 0,01$;
2. ** - відмінність з 1-ою групою, $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, в усіх групах рівні вивчених показники достовірно різнилися з контролем ($p < 0,01$). Приєднання ГХ в клімактеричному періоді в 2 та 3 групі супроводжувалося достовірним підвищенням ($p < 0,05$) рівнів ІЛ- 8, але не ФНП- α і ІЛ- 1β, в порівнянні з 1 групою. Звертає на себе увагу факт, що у здорових жінок в різні періоди життєвого циклу - репродуктивний (контроль) і клімактеричний (1 група) - рівні ІЛ - 1β і ФНП - α розрізнялися більш, ніж в 100 разів (0,1 (0; 2,0) і 11,8 (5,5; 15,1) відп. та 0,05 (0; 2,2) і 7,9(3,5; 11,5) відп.); рівні ІЛ - 8 - в 15 разів (1,5 (0; 4,0) і 21,2 (15,3; 23,6) відп.). Це свідчить, що фізіологічне настання клімактеричного синдрому, яке мало місце у жінок 1 групи, супроводжується появою системного запалення низької інтенсивності, на що вказують рівні прозапальних цитокінів.

Рівні цитокінів були зіставлені залежно від стадії ГХ і ступеня АГ в усіх жінок в клімактеричному періоду (табл. 3.12).

Зміни цитокінів при ГХ, Ме (Q1; Q3)

Показник	ГХІ ст., n= 18	ГХІІ ст., n= 47	АГ1 ст., n= 35	АГ 2 ст., n= 30
ІЛ - 1β	9,0* (8,2; 14,4)	13,5* (10; 16,9)	9,8 (8,7; 15,5)	14,7 (9,5; 18,2)
ІЛ - 8	18,4 * (16,1; 34,2)	37,2 * (28,0; 40,4)	29,6 (18,4; 40,6)	34,2 (19,3; 38,6)
ФНП - α	2,85 * (0; 8,5)	10,2 * (7,7; 12,3)	9,1 (3,5; 10,8)	9,85 (3,7; 12,4)

Примітка. *- достовірність відмінностей між ГХ I ст. і II ст., $p < 0,05$.

Як видно з матеріалу, при ГХ II ст. рівні ІЛ - 1β, ІЛ - 8 і ФНО - α достовірно вище ($p \leq 0,05$), ніж при ГХ I ст. Достовірних відмінностей показників залежно від ступеня підвищення АТ виявлено не було.

При аналізі рівнів ІЛ - 1β, ІЛ - 8 і ФНП - α в групах з урахуванням фази клімактеричного періоду (табл. 3. 13) достовірна відмінність ($p \leq 0,05$) показ-ників залежно від стадії ГХ виявлена тільки для 2 групи (періменопауза). Крім того, тут же показники ІЛ - 1β і ІЛ - 8 при ГХ II ст. були вище, ніж в 3 групі, тобто в постменопаузі ($p \leq 0,05$). Достовірних відмінностей вивчених показників в групах залежно від ступеня підвищення АТ виявлено не було.

Вміст цитокінів в сироватці при гіпертонічній хворобі в групах, Ме(Q1; Q3)

Показник	n	ІЛ - 1β, пг/мл	ІЛ - 8, пг/мл	ФНП - α, пг/мл	
ГХ I ст.	2 група	9	9,1(8,7; 13,7)*	18,4(17,5; 29,4)*	2,1(0; 3,5)*
	3 група	9	11,7(8,1; 15,2)	28,2(16,1; 37,6)	8,5(0; 10,8)

ГХ	II ст	2 група	25	16,9(10,3; 19,1) * ^Δ	39,3(32,1; 42,4) * ^Δ	11,5(5,9; 12,9) * ^Δ
		3 група	22	9,05(5,7; 16,5) ^Δ	26,0(15,2; 37,2) ^Δ	8,45(4,0; 11,4)
АГ 1	ступ	2 група	21	16,2(9,6; 19,8)	35,9(19,3; 42,4)	9,2(2,1; 12,0)
		3 група	14	10,6(7,1; 17,9)	31,2(16,1; 37,4)	8,5(3,2; 10,8)
АГ 2	ступ	2 група	13	10,3(8,9; 17,5)	39,1(18,5; 42,2)	12,3(2,2; 18,7)
		3 група	17	9,0(7,7; 15,5)	25,8(15,2; 42,5)	8,4(2,2; 11,7)

Примітки:

1. *- відмінностей між ГБ I ст. і II ст., $p < 0,05$;
2. Δ - відмінність між 2-ою і 3-ою групою, $p < 0,05$.

Динаміка рівнів вивчених цитокінів залежно від рівня САТ та ДАД окремо в РП та КП подано в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Динаміка вмісту цитокінів залежно від рівня САТ і ДАТ, Ме(Q1; Q3)

Показник		ІЛ - 1β	ІЛ - 8	ФНО - α
САТ, мм рт.ст				
Репродуктивний період	<120	0,1(0; 1,5)	1,2(0,5; 2,5)	0,1(0; 0,5)
	120 - 129	1,2(0,6; 2,4)	1,4(1,1; 3,5)	0,9(0,5; 2,4)
Клімактеричний період	<120	6,6(4,8; 11,2)	21,85(12,5; 38,6)	7,4(5,6; 12,3)
	120 - 129	11,3(8,3; 19,9)	24,2(18,6; 36,8)	5,1(2,5; 10,9)
	130 - 139	12,8(9,8; 20,9)	25,75(18,2; 35,4)	9,55(6,2; 19,6)
	140 - 159	14,5(11,5; 20,6)	29,5(25,6; 43,2)	9,7(5,8; 23,9)
Постменопауза	160 - 179	16,2(13,8; 24,2)	37,7(28,7; 52,3)	10,5(7,2; 26,3)
	140 - 159	10,5(8,7; 18,9)	28,2(22,1; 44,2)	9,5(6,2; 19,9)
	160 - 179	13,4(9,4; 18,5)	29,6(21,4; 48,8)	10,1(8,2; 27,6)

ДАТ, мм рт.ст.			
<80	5,1(1,5; 9,2)	14,4(11,5;20,6)	4,1(2,5; 9,9)
<85	12,7(7,7; 19,8)	24,2(18,6;36,8)	2,2(1,5; 9,2)
85 - 89	16,4(11,4; 25,3)	28,2(22,1; 34,2)	7,9(5,6;12,3)
90 - 99	9,8(6,7; 17,8)	32,5(25,6; 43,2)	8,4(4,8;18,9)
100 - 109	10,1(7,2; 21,2)	33,6(26,7; 45,3)	8,45(5,8;23,9)

Як видно з поданого матеріалу в табл. 3.14, максимальні значення ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α отримані у жінок в періменопаузі з САТ 160 - 179 мм рт.ст. Звертає увагу, що на відміну від рівня СРБ, який підвищувався при рівні АТ 140 мм рт.ст. та більше, підвищення рівня усіх вивчених цитокінів починалося ще при нормальних цифрах АТ при настанні клімактеричного періоду. Таким чином, зміна рівнів вивчених показників залежно від рівня САТ з урахуванням періоду життєвого циклу і фази клімактеричного періоду можна представити у вигляді наступного графіка (рис. 3.5).

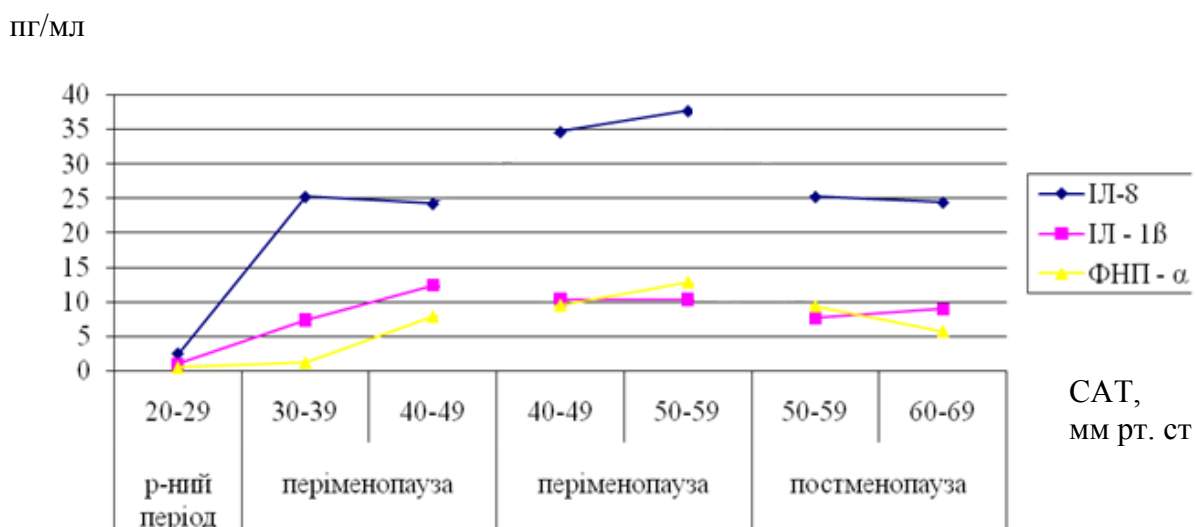


Рис. 3.5. Зміна вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНО - α залежно від рівня САТ.

Максимальні значення ІЛ - 1 β та ФНП - α отримані у жінок з ДАТ 85 - 89 мм рт.ст. (див. табл. 3.13), тоді як для ІЛ - 8 – максимальні

значення характерні при рівні 100 – 109 мм рт.ст. також слід підкреслити, що підвищення рівня ФНП - α спостерігалось починаючи з ДАТ 85 – 89 мм рт.ст., тоді як ІЛ - 1 β та ІЛ – 8 – з ДАТ \geq 80 мм рт.ст. При рівнях ДАТ вище 90 мм рт.ст. ФНП - α та ІЛ - 1 β знижувався, тоді як вміст ІЛ – 8 продовжував зростати. Таким чином, динаміку змін вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α залежно від рівня ДАТ з урахуванням періоду життєвого циклу і фази КП у жінок представлено у вигляді наступного графіка (рис. 3.6).

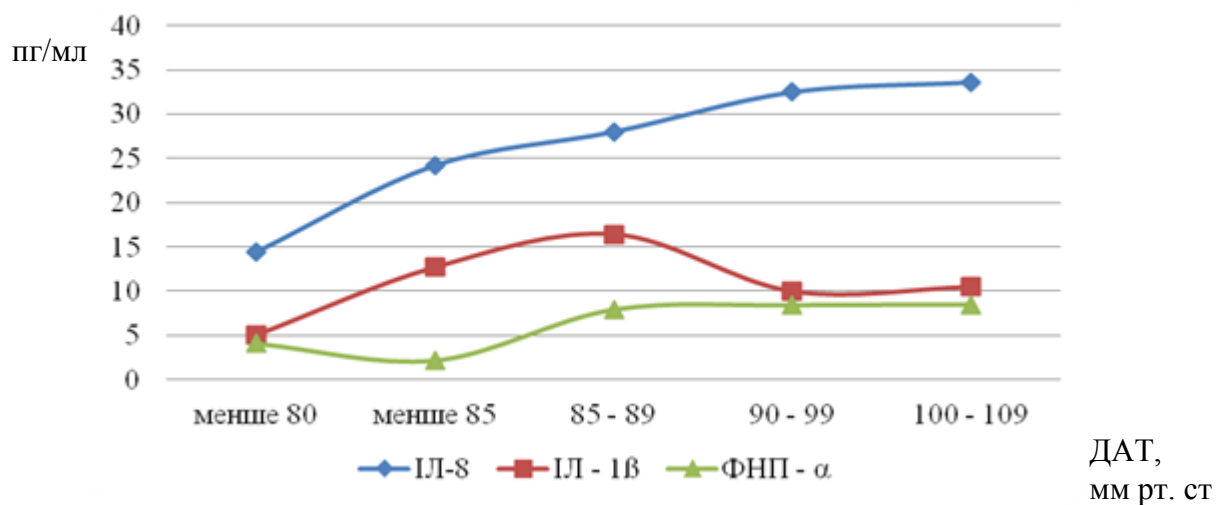


Рис. 3.6. Зміна вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНО - α залежно від рівня ДАТ

Динаміка вмісту вивчених цитокінів залежно від віку з урахуванням періоду життєвого циклу та наявності ГХ представлено в табл. 3.15. [68, 69, 70].

Таблиця 3.15

Динаміка вмісту вивчених цитокінів залежно від віку, Me(Q1; Q3)

	Період	Вік, роки	ІЛ-8	ІЛ - 1 β	ФНП - α
здорові	Репродуктивний період	20-29	2,4 (0; 3,5)	1 (0; 3,5)	0,5 (0; 3,5)
	Періменопауза	30-39	25,2 (15,2; 37,2)	7,3 (0; 10,8)	1,2 (0; 3,5)

		40-49	24,2 (15,2; 37,2)	12,3 (8,1; 15,2)	7,9 (2,2; 11,7)
ГХ	Перімено- пауза	40-49	34,65 (19,3; 42,4)	10,3 (7,1; 17,9)	9,55 (2,1; 12,0)
		50-59	37,7 (19,3; 42,4)	10,3 (8,9; 17,5)	12,9 (2,2; 18,7)
	Постмено- пауза	50-59	25,2 (15,2; 42,5)	7,6 (2,2; 11,7)	9,4 (3,2; 10,8)
		60-69	24,4 (15,2; 42,5)	8,9 (3,2; 10,8)	5,75 (3,2; 10,8)

Як видно з поданого матеріалу, зміна значень ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α по десятиліттях з урахуванням періоду і фази періоду у здорових жінок і з ГХ також демонструє підвищення їх рівнів при настанні періменопаузи, при цьому максимальний рівень вивчених показників спостерігається у жінок в періменопаузі з ГХ. Таким чином, вивчені зміна вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α по десятиліттях мають наступний вигляд (рис. 3.7).

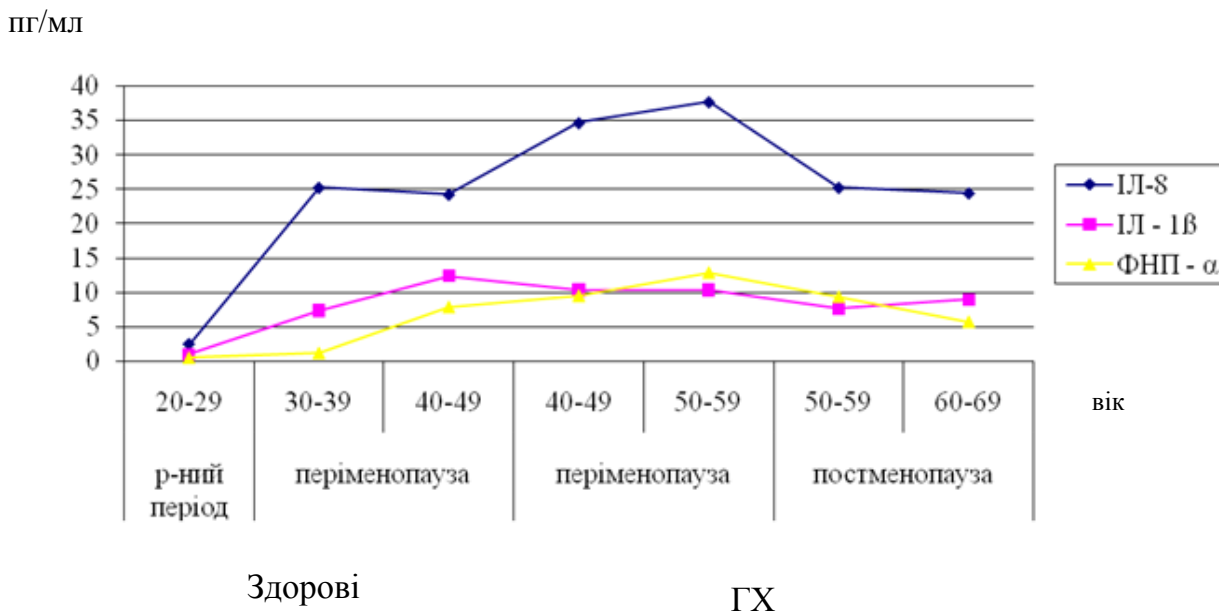


Рис. 3.7. Зміна вмісту ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α по десятиліттях життя у здорових жінок і з ГХ

Результати кореляційного аналізу вивчених цитокінів подано в табл. 3.16 Виявлені прямі позитивні зв'язки різної сили між цитокінами, що вивчаються: ІЛ - 1 β - ІЛ - 8 ($R = 0,823$), і ІЛ - 1 β - ФНП - α ($R = 0,591$), ІЛ - 8 - ФНП - α ($R = 0,7$). Звертає на себе увагу, що ІЛ - 8 має зв'язок тісної сили з іншими прозапальними цитокінами (ІЛ - 1 β та ФНП - α) на рівні $R = 0,823$ та $R = 0,7$ відп. Отриманий результат збігається з даними, вказаними А. Г. Соловійовим [54] про індукцію синтезу ІЛ - 8 в лейкоцитах через первинну активацію прозапальними цитокінами. Також ІЛ - 8 має прямий кореляційний зв'язок середньої сили з віком ($R = 0,512$) та рівнем САТ ($R = 0,52$), а з ІМТ - результат теж наближається до показника зв'язку середньої сили ($R = 0,49$), причому ці результати є максимальними. Отже, рівень СРБ має прямий кореляційний зв'язок помірної сили з ІЛ - 1 β та ФНП - α , тоді як з ІЛ - 8 - середньої сили. ІЛ - 8 має зв'язок з ступенем РССУ на рівні середньої сили.

Таблиця 3.16

Кореляційні зв'язки ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α у жінок

Показники	Коефіцієнт кореляції, R			p
	ІЛ-8	ІЛ-1 β	ФНП - α	
вік, роки	0,512	0,429	-	< 0,05
ІМТ, бали	0,490	0,371	-	< 0,05
САТ, мм рт. ст.	0,520	0,432	-	< 0,05
ДАД, мм рт. ст	0,419	-	-	< 0,05
РССУ, ступінь	0,437	-	-	< 0,05
ІЛ - 8, пг/мл	-	0,823	0,7	< 0,05
ІЛ - 1 β , пг/мл	0,823	-	0,591	< 0,05
ФНП - α , пг/мл	0,7	0,591	-	< 0,05
СРБ, мг/л	0,414	0,349	0,364	< 0,05

З огляду на дані, наведені в цьому розділі, можна зробити наступні висновки. В нашому дослідженні рівень СРБ підвищувався у жінок з ГХ в клімактеричному періоді, причому його вміст збільшувався при ГХ II ст. порівняно з ГХ I ст. При обчисленні РССУ по рівню СРБ виявлено, що для здорових жінок незалежно від періоду життєвого циклу характерні низькі ступені РССУ, тоді як при ГХ – середні та високі ступені РССУ. До того ж в нашому дослідженні жінки в періменопаузі з ГХ в поєднанні з КС мають найбільш несприятливий прогноз щодо РССУ, де відсоток осіб з високим ступенем РССУ досягає 14,2%. Проте ступінь РССУ має залежність від деяких чинників, на які можна впливати профілактично – лікувальними методами, а саме вага тіла (ІМТ:R = 0,457), та рівень САТ і ДАТ (R = 0,364 та R = 0,279 відп.). Збільшення рівнів ІЛ - 1β, ФНП - α і ІЛ - 8 (p < 0,05) відбувається у клінічно здорових жінок при настанні клімактеричного періоду, тоді як у здорових жінок в репродуктивному періоді ці показники наближаються до нуля в 47,8 % випадків. Приєднання ГХ сприяє подальшому збільшенню (p < 0,05) вмісту ІЛ - 1β та ІЛ - 8 як в періменопаузі (2 група), так і в постменопаузі (3 група) в порівнянні зі здоровими жінками в періменопаузі (1-а група). Також слід зазначити, що серед вивчених цитокінів ІЛ – 8 має найтісніший зв'язок з віком (R = 0,512), рівнем САТ (R = 0,52) та показниками ІМТ (R = 0,49) і ступенем РССУ (R = 0,437) у жінок, а також з показником СРБ (R = 0,414), який окремо використовується в клініці як стандартизований маркер активності системного запалення та предиктор РССУ.

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ВМІСТ АНТИЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ АУТОАНТИТІЛ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК ТА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ

4.1. Оцінка стану імунної системи в різні періоди життєвого циклу у здорових жінок та при гіпертонічній хворобі

В усіх обстежених показники в загальному аналізі крові знаходилися в межах норми і не мали статистично значущої різниці в значеннях між групами (табл. 4.1). Відсутність лейкоцитозу, зрушень в лейкоцитарній формулі свідчить про відсутність гострого запалення або ж хронічного запального захворювання у стадії загострення у обстежених жінок.

Таблиця 4.1

Показники формули крові у жінок в групах дослідження, $M \pm m$

Показник	контроль	1 група	2 група	3 група
Лейкоцити, Гл	$5,97 \pm 0,25$	$5,91 \pm 0,36$	$5,69 \pm 0,37$	$5,43 \pm 0,28$
Лімфоцити, %	$31,76 \pm 1,82$	$32,29 \pm 2,30$	$31,33 \pm 2,13$	$33,21 \pm 2,13$
Лімфоцити, Гл	$1,71 \pm 0,16$	$1,53 \pm 0,14$	$1,78 \pm 0,18$	$1,73 \pm 0,12$
Еозинфіли, %	$1,91 \pm 0,15$	$2,66 \pm 0,80$	$2,71 \pm 0,41$	$2,97 \pm 0,55$
Нейтрофіли паличкоядерні, %	$4,58 \pm 0,38$	$3,81 \pm 0,41$	$2,79 \pm 0,32$	$4,10 \pm 0,67$
Нейтрофіли сегментоядерні, %	$54,37 \pm 2,67$	$55,40 \pm 2,91$	$56,76 \pm 1,82$	$53,24 \pm 2,02$
Моноцити, %	$6,6 \pm 0,49$	$5,75 \pm 0,48$	$6,10 \pm 0,35$	$5,84 \pm 0,35$

Враховуючи те, що в нашому дослідженні брали участь клінічно здорові жінки, які знаходилися в різні періоди життєвого циклу, РП і КП, тобто складала групу контролю і 1 основну групу відп., по-перше, необхідно було вирішити питання чи має вплив настання КП на показники клітинного складу імунної системи при відсутності клінічно значущих захворювань (табл. 4.2). Слід підкреслити, що показники кількості популяцій лімфоцитів, отримані в 1-й групі і групі контролю, незважаючи на існуючі відмінності, знаходилися в межах норми, запропонованої різними авторами [24, 111].

Таблиця 4.2

Зміни клітинного складу імунної системи в групах, Ме (Q1; Q3)

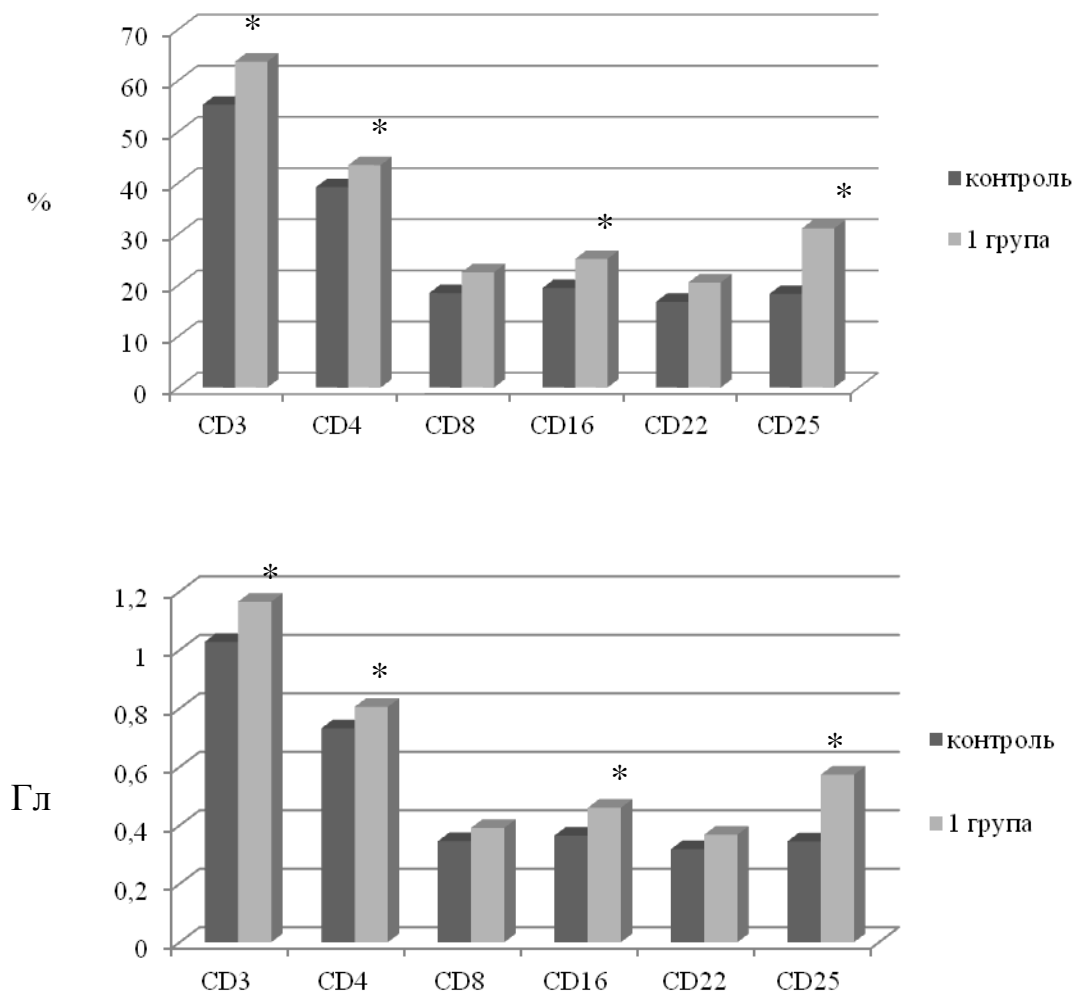
Показник	контроль	1 група	2 група	3 група
Лімфоцити, Гл	1,71 (1,58; 2,33)	1,75 (1,39; 2,23)	1,79 (1,37; 2,01)	1,72 (1,37; 2,2)
CD3 ⁺ _{заг.}	% 55,3 (46,5; 59,6)	64,0 (57,0; 69,0) ^{*p₁}	63,0 (56,0; 66,0) ^{*p₁}	61,47 (57,0; 65,0) ^{*p₁}
	ГЛ 0,95 (0,81; 1,07)	1,11 (0,78; 1,36) ^{*p₁}	1,02 (0,95; 1,27)	1,07 (0,78; 1,28)
CD3 ⁺ _{акт.}	% 7,4 (5,0; 10,0)	22,0 (18,0; 31,0) ^{p₂}	23,2 (20,0; 26,0) ^{*p₂}	28,0 (24,0; 34,0) ^{*p₂}
	ГЛ 0,14 (0,09; 0,16)	0,42 (0,26; 0,49) ^{p₂}	0,40 (0,31; 0,45) ^{*p₂}	0,49 (0,36; 0,59) ^{*p₂}
CD4 ⁺ _{заг.}	% 37,0 (34,0; 45,0)	45,0 (38,0; 49,0) ^{*p₁}	43,0 (34,0; 48,0)	40,0 (35,0; 44,0)
	ГЛ 0,65 (0,58; 0,78)	0,75 (0,45; 0,94) ^{*p₁}	0,72 (0,50; 0,87)	0,63 (0,5; 0,93)
CD4 ⁺ _{акт.}	% 9,0 (6,0; 12,0)	18,0 (13,0; 31,0) ^{*p₂}	18,3 (15,0; 21,0) ^{*p₂}	17,5 (13,0; 21,0) ^{*p₂}
	ГЛ 0,17 (0,1; 0,25)	0,39 (0,15; 0,48) ^{p₂}	0,33 (0,20; 0,40) ^{*p₂}	0,25 (0,22; 38) ^{*p₂}

Показник		контроль	1 група	2 група	3 група
CD8 ⁺ _{заг.}	%	19,0 (15,0; 21,0)	22,5 (18,0; 24,0)	24,18 (20,0; 29,5) * _{p1}	22,0 (19,0; 30,0) * _{p1}
	ГЛ	0,35 (0,26; 0,42)	0,38 (0,25; 0,54)	0,44 (0,31; 0,50) * _{p1}	0,44 (0,25; 0,56) * _{p1}
CD8 ⁺ _{акт.}	%	4,2 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 7,0)	7,0 (5,0; 9,0) * _{p1} **	10,5 (7,0; 15,0) * _{p2} **
	ГЛ	0,08 (0,05; 0,09)	0,08 (0,05; 0,13)	0,14 (0,07; 0,17) * _{p1} **	0,16 (0,1; 0,31) * _{p2} **
CD16 ⁺ _{заг.}	%	19,5 (17,0; 22,0)	25,13 (20,0; 30,0) * _{p1}	24,53 (21,0; 30,0) * _{p1}	28,0 (21,0; 30,0) * _{p1}
	ГЛ	0,35 (0,26; 0,43)	0,45 (0,32; 0,57) * _{p1}	0,42 (0,30; 0,53)	0,48 (0,30; 0,57)
CD16 ⁺ _{акт.}	%	5,6 (4,0; 7,0)	10,0 (8,0; 14,0) * _{p2}	9,7 (7,0; 14,0) * _{p1}	13,5 (8,0; 17,0) * _{p1}
	ГЛ	0,09 (0,07; 0,13)	0,19 (0,12; 0,28) * _{p2}	0,17 (0,10; 0,23) * _{p1}	0,19 (0,11; 0,34) * _{p1}
CD22 ⁺ _{заг.}	%	16,8 (14,0; 22,0)	19,8 (17,0; 24,0)	20,28 (18,0; 23,0) * _{p1}	20,0 (16,0; 25,0)
	ГЛ	0,29 (0,22; 0,39)	0,29 (0,25; 0,51)	0,36 (0,25; 0,46)	0,32 (0,20; 0,45)
CD22 ⁺ _{акт.}	%	3,0 (2,0; 5,0)	6,5 (4,0; 9,0) * _{p2}	6,74 (5,0; 9,0) * _{p2}	8,0 (5,0; 12,0) * _{p1}
	ГЛ	0,06 (0,03; 0,1)	0,11 (0,07; 0,2) * _{p2}	0,12 (0,07; 0,15) * _{p2}	0,13 (0,08; 0,25) * _{p2}
CD25 ⁺ _{заг.}	%	17,0 (12,0; 22,0)	31,0 (25,0; 36,0) * _{p2}	25,5 (20,0; 31,0) * _{p2}	31,0 (22,5; 35,0) * _{p2}
	ГЛ	0,35 (0,24; 0,41)	0,49 (0,36; 0,71) * _{p2}	0,46 (0,29; 0,61) * _{p2}	0,47 (0,4; 0,6) * _{p2}
CD25 ⁺ _{акт.}	%	5,2 (4,0; 10,0)	12,0 (8,0; 19,0) * _{p2}	11,0 (8,0; 13,0) * _{p2}	14,5 (9,5; 18,0) * _{p2}
	ГЛ	0,09 (0,06; 0,16)	0,14 (0,13; 0,32) * _{p2}	0,17 (0,11; 0,28) * _{p2}	0,24 (0,13; 0,34) * _{p2} **

Примітки:

1. * - достовірна відмінність з контролем, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$;2. ** - достовірна відмінність з 1 групою, $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, спостерігається достовірне збільшення відносної (%) та абсолютної (Гл) кількості субпопуляцій лімфоцитів $CD3^{+}_{заг.}$, $CD4^{+}_{заг.}$, $CD16^{+}_{заг.}$, $CD25^{+}_{заг.}$ у здорових жінок в періменопаузі (1 група) в порівнянні з РП (рис. 4.1).[63, 65, 66].



Примітка. * - відмінність при $p < 0,05$ тут і в наступних рисунках.

Рисунок 4.1. Відносна та абсолютна кількість основних субпопуляцій лімфоцитів у здорових жінок.

Крім визначення загальної кількості субпопуляцій лімфоцитів, був зроблений підрахунок кількості активованих клітин в складі вивчених популяцій і субпопуляцій лімфоцитів (див. Розділ 2. Методи і матеріали).

При аналізі вмісту активованих лімфоцитів виявлено збільшення ($p < 0,01$) їх відносної і абсолютної кількості $CD3^{+}_{акт.}$, $CD4^{+}_{акт.}$, $CD16^{+}_{акт.}$, $CD22^{+}_{акт.}$ і $CD25^{+}_{акт.}$ в періменопаузі (1 група) в порівнянні з жінками групи контролю (рис. 4.2).

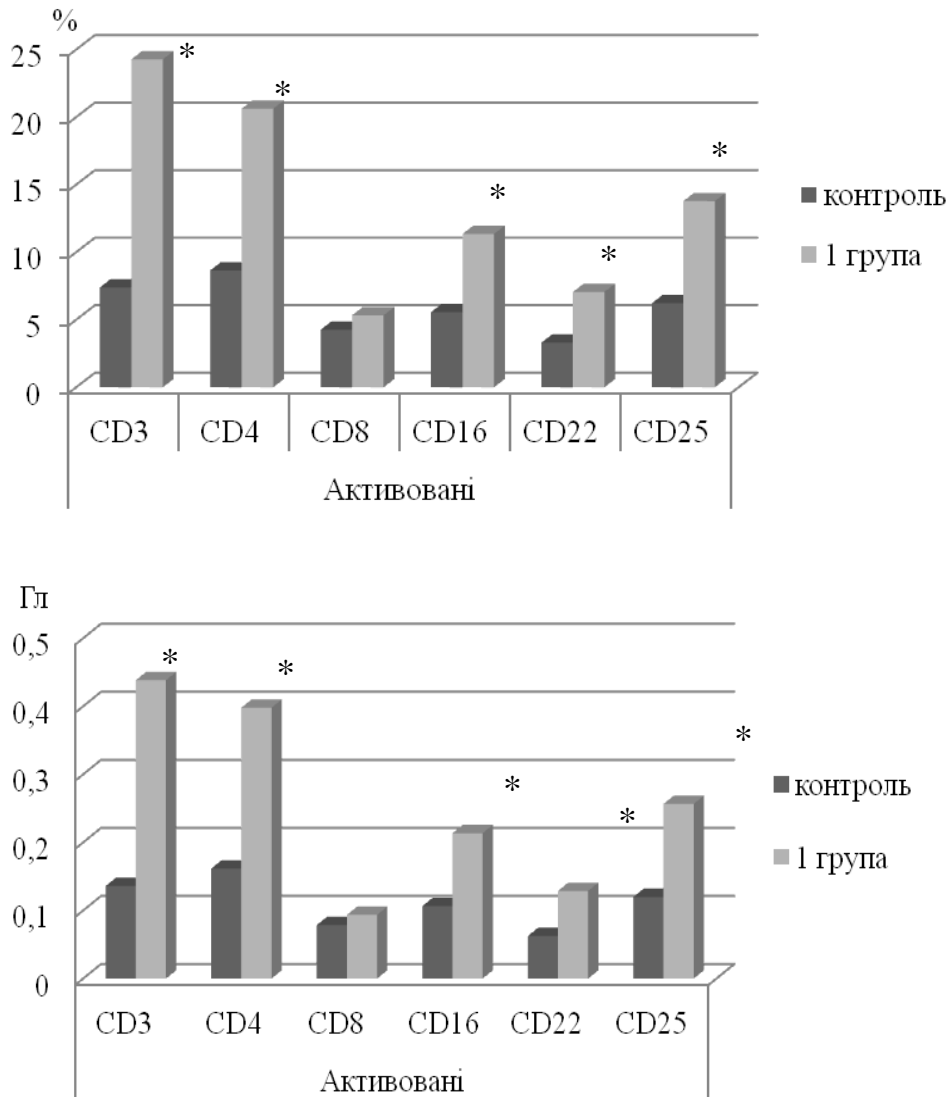


Рис. 4.2. Абсолютна та відносна кількість активованих клітин в складі основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у здорових жінок.

Таким чином, при настанні КП у здорових жінок порівняно з РП виникає підвищення активації всіх вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, окрім клітин $CD8^{+}$, що супроводжується збільшенням загальної кількості Т-хелперів ($CD4^{+}$) та натуральних кілерів ($CD16^{+}$).

Наявність ГХ у жінок в періменопаузі (2 група) та в фазі постменопаузи (3 група) в порівнянні зі здоровими жінками в КП (1 група) не супроводжується істотними змінами в клітинному складі імунної системи. При аналізі вмісту активованих лімфоцитів виявлено збільшення ($p < 0,01$) їх відносної і абсолютної кількості $CD8^{+}_{акт.}$ в 2 та 3 групах в порівнянні з жінками 1 групи (табл. 4.2).

Для аналізу співвідношення хелперної та супресорної ланок імунної системи у обстежених жінок нами був обчислений Т – регуляторний індекс (Т – РІ), що розраховувався за загальною абсолютною кількістю $CD4^{+}_{заг.}$ - і $CD8^{+}_{заг.}$ - лімфоцитів (табл. 4.3).[73, 75].

Таблиця 4.3

Т – РІ в групах дослідження, Me(Q1; Q3)

Показник	контроль	1 група	2 група	3 група
Т-РІ	2,26 (1,81; 2,81)	2,0 (1,69; 2,68)	1,94 (1,39; 2,23)* ^Δ	1,63 (1,31; 2,0)* ^Δ
$CD4^{+}_{заг.}$, ГЛ	0,70 (0,58; 0,78)	0,72 (0,45; 0,94)	0,72 (0,50; 0,87)	0,63 (0,5; 0,73)
$CD8^{+}_{заг.}$, ГЛ	0,35 (0,26; 0,42)	0,38 (0,25; 0,54)	0,44 (0,31; 0,50)*	0,44 (0,25; 0,56)*

Примітки:

1. * - відмінність з контролем, $p < 0,01$,
2. Δ - відмінність з 1 - й групою, $p < 0,05$.

В усіх групах медіанні показники Т – РІ знаходиться в межах нормальних значень. У здорових жінок в РП (контроль) і в КП (1 група) значення Т – РІ статистично не розрізняються між собою. Приєднання ГХ в періменопаузі (2 група) супроводжується достовірним зниженням Т – РІ в порівнянні з контролем ($p < 0,01$) і 1 групою ($p < 0,05$). При цьому Т – РІ зі значеннями нижче (1,5) в 2 групі виявлений у 11 жінок (31,4 %).

Зниження Т-РІ в цій групі відбувається за рахунок підвищення кількості $CD8^{+}_{заг}$ – лімфоцитів.

У жінок з ГХ в постменопаузі (3 група) Т – РІ достовірно понижений в порівнянні з контролем ($p < 0,01$) і 1-ою групою ($p < 0,05$). Достовірна різниця з 2 групою відсутня, хоча тенденція до зниження є. Т – РІ зі значеннями нижче (1,5) в 3 – й групі виявлений у 12 жінок (38,7 %). Зниження Т-РІ в цій групі відбувається за рахунок підвищення кількості $CD8^{+}_{заг}$ – лімфоцитів, та зниження кількості $CD4^{+}_{заг}$ – лімфоцитів. Таким чином, у жінок в КП з ГХ в перименопаузе (2 група) и постменопаузе (3 група) зниження показників Т – РІ відбувається за рахунок підвищення абсолютної кількості $CD8^{+}_{заг}$ - лімфоцитів.

Відомо, що нормальні показники Т – РІ у здорових осіб з нормальною імунною реактивністю знаходяться в межах (1,5 – 2,5) [35, 2008, 38, 2205], а по іншим джерелам - в межах (1,5 – 3,5) [85, 2007]. Таким чином, співвідношення клітинних субпопуляцій лімфоцитів з урахуванням долі активованих клітин було вивчено окремо у жінок 2 і 3 груп зі значеннями Т – РІ менше 1,5 (табл. 4.4). Як видно з поданого матеріалу, у жінок з ГХ в періменопаузі (2 група) і постменопаузі (3 група) зменшення Т – РІ відбувається за рахунок підвищення абсолютної кількості $CD8^{+}$ - лімфоцитів (Т - супресорів), тоді як вміст $CD4^{+}$ - лімфоцитів залишається без змін. І хоча в 3 групі - відзначається тенденція до зниження кількості $CD4^{+}$ - лімфоцитів при Т – РІ $\geq 1,5$, ці зміни не є достовірними. При аналізі абсолютної кількості інших субпопуляцій лімфоцитів звертає на себе увагу зміна їх співвідношення у жінок з ГХ в постменопаузі (3 група). Зокрема в 3 групі при нормальних ($\geq 1,5$) значеннях Т – РІ вміст $CD3^{+}_{заг}$, $CD16^{+}_{заг}$ субпопуляцій лімфоцитів достовірні нижче, ніж у жінок з Т – РІ $< 1,5$.

Зміни кількості основних популяції та субпопуляцій лімфоцитів у жінок в групах дослідження в залежності від значення Т-РІ, $M \pm m$

Показник		2 група		3 група	
		< (1,5), n = 11	\geq (1,5), n = 24	< (1,5), n = 12	\geq (1,5), n = 19
		(1)	(2)	(3)	(4)
Лімфоцити,		$1,65 \pm 0,2^{*(2-4)}$	$1,81 \pm 0,12^{*(1,4)}$	$1,91 \pm 0,3^{*(4)}$	$1,41 \pm 0,11^{*(1-3)}$
CD3 ⁺ _{заг.}	%	$63,0 \pm 1,7$	$63,0 \pm 1,09$	$64,0 \pm 1,32$	$60,0 \pm 1,35$
	ГЛ	$1,02 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,08^{*(3)}$
CD3 ⁺ _{акт.}	%	$23,0 \pm 2,3$	$22,0 \pm 0,8$	$29,0 \pm 1,4$	$27,0 \pm 1,97$
	ГЛ	$0,37 \pm 0,06^{*(3)}$	$0,39 \pm 0,02^{*(3)}$	$0,58 \pm 0,04^{*(1,2,4)}$	$0,41 \pm 0,05^{*(3)}$
CD4 ⁺ _{заг.}	%	$35,5 \pm 1,8^{*(2,4)}$	$45,5 \pm 1,2^{*(1,3)}$	$39,0 \pm 1,3$	$41,0 \pm 1,32$
	ГЛ	$0,70 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,08^{*(1,2)}$
CD4 ⁺ _{акт.}	%	$18,0 \pm 2,0$	$19,0 \pm 0,9$	$15,0 \pm 1,2$	$17,0 \pm 1,4$
	ГЛ	$0,29 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,03^{*(4)}$	$0,26 \pm 0,03$	$0,24 \pm 1,35^{*(2)}$
CD8 ⁺ _{заг.}	%	$31,0 \pm 2,0^{*(2,4)}$	$21,0 \pm 1,0^{*(1,3)}$	$30,0 \pm 2,4^{*(2,4)}$	$20,0 \pm 1,35^{*(1,3)}$
	ГЛ	$0,50 \pm 0,03^{*(2,4)}$	$0,37 \pm 0,03^{*(1,3,4)}$	$0,53 \pm 0,02^{*(2,4)}$	$0,26 \pm 0,08^{*(1-3)}$
CD8 ⁺ _{акт.}	%	$8,0 \pm 0,7^{\Delta(3)}$	$6,0 \pm 0,7^{\Delta(3)}$	$15,0 \pm 1,14^{\Delta(1,2,4)}$	$8,0 \pm 1,97^{\Delta(3)}$
	ГЛ	$0,15 \pm 0,01^{\Delta(3)}$	$0,12 \pm 0,02^{\Delta(3)}$	$0,30 \pm 0,01^{\Delta(1,2,4)}$	$0,11 \pm 0,05^{\Delta(3)}$
CD16 ⁺ _{заг.}	%	$29,0 \pm 1,0$	$23,5 \pm 0,9$	$30,0 \pm 1,21$	$25,0 \pm 1,21$
	ГЛ	$0,42 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,08^{*(3)}$
CD16 ⁺ _{акт.}	%	$10,0 \pm 0,9^{\Delta(3)}$	$10,0 \pm 0,8^{\Delta(3)}$	$16,0 \pm 1,16^{\Delta(1,2,4)}$	$11,0 \pm 1,4^{\Delta(3)}$
	ГЛ	$0,17 \pm 0,03^{\Delta(3)}$	$0,16 \pm 0,02^{\Delta(3)}$	$0,29 \pm 0,04^{\Delta(1,2,4)}$	$0,16 \pm 1,35^{\Delta(3)}$
CD22 ⁺ _{заг.}	%	$20,0 \pm 1,3$	$20,0 \pm 0,8$	$20,0 \pm 1,0$	$19,0 \pm 0,08$
	ГЛ	$0,37 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,03$	$0,30 \pm 1,97$
CD22 ⁺ _{акт.}	%	$4,5 \pm 0,8^{\Delta(2-4)}$	$8,0 \pm 0,6^{\Delta(1)}$	$8,0 \pm 0,9^{\Delta(1)}$	$8,0 \pm 0,05^{\Delta(1)}$
	ГЛ	$0,07 \pm 0,02^{\Delta(2-4)}$	$0,13 \pm 0,01^{\Delta(1)}$	$0,11 \pm 0,02^{\Delta(1)}$	$0,12 \pm 0,03^{\Delta(1)}$
CD25 ⁺ _{заг.}	%	$26,0 \pm 1,5^{*(4)}$	$24,0 \pm 1,2^{*(3,4)}$	$30,0 \pm 1,4^{*(2)}$	$31,0 \pm 1,35^{*(1,2)}$
	ГЛ	$0,42 \pm 0,06^{*(3)}$	$0,43 \pm 0,04^{*(3)}$	$0,53 \pm 0,04^{*(1,2)}$	$0,46 \pm 0,08$
CD25 ⁺ _{акт.}	%	$8,0 \pm 1,3^{*(3,4)}$	$10,0 \pm 0,8^{*(4)}$	$14,0 \pm 1,1^{*(1)}$	$16,0 \pm 1,97^{*(1,2)}$
	ГЛ	$0,16 \pm 0,04^{*(4)}$	$0,17 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02^{*(1)}$	$0,22 \pm 0,05^{*(1)}$

Примітка:

- * - достовірна різниця при $p < 0,05$,
- Δ - достовірна різниця при $p < 0,01$.

На наш погляд, збільшення вмісту абсолютної кількості лімфоцитів CD3⁺_{заг.}, CD16⁺_{заг.} субпопуляцій при понижених значеннях імунорегуляторного індексу у жінок в постменопаузі є компенсаторними. При цьому збільшення CD16⁺_{заг.} субпопуляції (натуральні кілери) вказує на активацію неспецифічної кілерної клітинної відповіді.

Також нами виявлені певні зміни кількості активованих клітин при нормальних та знижених показниках Т-PI, що мають залежність від фази КПчного періоду. Зокрема в 3 групі при Т - PI < 1,5 достовірно збільшується вміст CD8⁺_{акт.} та CD16⁺_{акт.} – лімфоцитів відносно нормальних значень та аналогічних показників в 2 групі. Також в 3 групі вміст CD25⁺_{акт.} - лімфоцитів значно збільшений порівняно з 2 групою незалежно від значень Т – PI.[73].

4.2. Особливості змін клітинного складу імунної системи залежно від стадії ГХ та ступеня підвищення АТ у жінок в КП

Нами були досліджені зміни в кількості вивчених популяцій лімфоцитів залежно від стадії ГХ. Зміни клітинного складу імунної системи залежно від стадії ГХ подано в табл. 4.5

Як видно з поданого матеріалу, достовірні зміни в загальній кількості вивчених субпопуляцій лімфоцитів залежно від стадії ГХ в групах відсутні. Однак нами виявлені високодостовірні зміни абсолютної та відносної кількості активованих клітин, а саме CD3⁺_{акт.}, CD8⁺_{акт.}, CD16⁺_{акт.}, CD25⁺_{акт.}, які збільшені ($p < 0,05$) в 3 групі порівняно з 2 групою. Таким чином, досліджені зміни лімфоцитів пов'язані з різними фазами КПчного періоду – періменопауза та постменопауза, в яких, відповідно, знаходились жінки 2 та 3 груп.

Показники клітинного складу імунної системи всіх обстежених 92 жінок, що знаходилися в КП, були розподілені залежно від ступеня підвищення САТ (табл. 4.6).

Таблиця 4.5

Зміни клітинного складу імунної системи при ГХ, Ме (Q1; Q3)

Показники	ГХ I стадія		ГХ II стадія		
	2 група	3 група	2 група	3 група	
Лімфоцити, Гл	1,74 (1,5; 1,96)	1,71 (1,38; 2,24)	1,72 (1,37; 2,01)	1,74 (1,45; 2,0)	
CD3 ⁺ _{заг.}	%	60,7 (57,0; 4,0) ^{*p₁}	63,1(60,5; 66,2)	61,5 (56,0; 66,0)	60,7 (57,0; 70,0)
	ГЛ	1,01 (0,8; 1,16)	1,08 (0,7; 1,4)	1,02 (0,95; 1,27)	1,07 (0,78; 1,28)
CD3 ⁺ _{акт.}	%	20,0(17,0;25,0) [*]	29,4(22,5; 35,2) [*]	21,2(19,0; 26,0) [*]	28,0(24,0; 34,0) [*]
	ГЛ	0,35(0,30; 0,40) ^{**p₂}	0,47(0,31; 0,63) [*]	0,38 (0,31; 0,45) [*]	0,49 (0,36; 0,59) [*]
CD4 ⁺ _{заг.}	%	40,0 (36,0; 49,0) ^{*p₁}	41,5 (34,0; 47,0) - k	42,5 (39,0; 45,0) - k	38,8 (35,0; 41,0)
	ГЛ	0,72(0,45; 0,94)	0,73(0,43; 1,0)	0,72(0,60; 0,87)	0, 63 (0,5; 0,93)
CD4 ⁺ _{акт.}	%	17,0(13,0;21,0) ^{*p₂}	19,5 (12,0; 26,0)	18,3 (16,0; 21,0)	17,1(15,0; 19,0)
	ГЛ	0,30(0,15; 0,38) ^{p₂}	0,33(0,14; 0,53)	0,33 (0,20; 0,40)	0,30 (0,22; 0,38)
CD8 ⁺ _{заг.}	%	23,5 (19,0; 28,0)	25,8 (20,5; 31,3)	24,18 (20,0; 29,5)	22,8 (19,0; 27,0)
	ГЛ	0,41(0,33; 0,50)	0,45(0,26; 0,65)	0,42 (0,31; 0,50)	0,44 (0,31; 0,56)
CD8 ⁺ _{акт.}	%	6,8 (4,0; 10,0) [*]	12,0(7,3; 16,5) [*]	8,5 (6,5; 10,0) [*]	11,9 (7,0; 15,0) [*]
	ГЛ	0,11 (0,07; 0,15) [*]	0,21(0,15; 0,33) [*]	0,15 (0,11; 0,19) [*]	0,21 (0,14; 0,28) [*]
CD16 ⁺ _{заг.}	%	25,5(20,0; 35,0)	29,3(24,5; 33,5)	24,53 (21,0; 30,0)	25,2 (22,3; 29,0)
	ГЛ	0,45 (0,29; 0,57)	0,53 (0,35; 0,65)	0,41 (0,30; 0,53)	0,45 (0,35; 0,53)

Продовження таблиці 4.5

CD16 ⁺ _{акт.} ГЛ	%	10,0(8,1;12,0) *	15,0(8,9;21,0) *	9,5(7,0; 14,0)*	13,5 (10,0; 18,7)*
	ГЛ	0,18 (0,12; 1,24) *	0,27 (0,15; 0,34) *	0,17 (0,10; 0,23)*	0,24 (0,16; 0,29) *
CD22 ⁺ _{заг.}	%	21,8(17,0; 24,0)	18,5(14,0; 22,0)	19,28 (18,0; 23,0)	20,48 (16,0; 23,0)
	ГЛ	0,36 (0,25; 0,51)	0,31 (0,16; 0,45)	0,34 (0,25; 0,46)	0,36 (0,20; 0,45)
CD22 ⁺ _{акт.}	%	6,5(4,0; 9,0)	7,7 (4,8; 10,0)	7,0(5,0; 9,0)	9,8 (7,0; 12,0)
	ГЛ	0,11 (0,07; 0,17)	0,13(0,09; 0,20)	0,12 (0,07; 0,15)	0,17 (0,11; 0,23)
CD25 ⁺ _{заг.}	%	27,0 (17,0; 32,0)	31,0(25,0; 36,0)	25,5 (20,0; 31,0)	31,0 (22,5; 35,0)
	ГЛ	0,39(0,29; 0,45)	0,42(0,36; 0,51)	0,46 (0,29; 0,61)	0,47 (0,4; 0,6)
CD25 ⁺ _{акт.}	%	8,2 (4,0; 10,0) *	13,0(8,0; 19,0) *	10,0(8,0; 13,0) *	16,5(11,5; 21,0) *
	ГЛ	0,11(0,06; 0,16) *	0,18 (0,13; 0,26)*	0,17 (0,11; 0,28) *	0,24 (0,13; 0,34) *

Примітка. * - достовірна відмінність між групами, $p < 0,05$.

Зміни клітинного складу імунної системи у жінок в КП залежно від рівня САТ, Ме (Q1; Q3)

Показник		САТ, мм рт. ст.				
		менше 120 ⁽¹⁾ , n = 8	120 - 129 ⁽²⁾ , n = 9	130 – 139 ⁽³⁾ , n = 10	140 – 159 ⁽⁴⁾ , n = 38	160 – 179 ⁽⁵⁾ , n = 27
Лімфоцити, Гл		2,13 (1,71; 2,73)	1,81 (1,38; 2,09)	1,45 (1,37; 1,65)	1,56(1,46; 2,46)	1,55 (1,37; 1,97)
CD3 ⁺ _{заг.}	%	65,5 (57,0; 74,0)	63,1 (60,5; 75,2)	64,5 (56,0; 66,0)	63,7 (57,0; 67,0)	63,7 (57,0; 64,0)
	Гл	1,36 (1,2; 1,77) ^{*(3-5)}	1,18 (0,7; 1,4)	0,91 (0,67; 1,07) ^{*(1)}	1,02 (0,83; 1,28) ^{*(1)}	1,02 (0,76; 1,26) ^{*(1)}
CD3 ⁺ _{акт.}	%	20,0 (17,0;28,5)	22,4(18,5; 32,2)	21,2(19,0; 26,0)	24,5 (24,0; 34,0)	25,1 (23,0; 34,0)
	Гл	0,35 (0,28; 0,55)	0,49 (0,31; 0,63) ^{*(1)}	0,34 (0,29; 0,41)	0,38 (0,31; 0,54)	0,45 (0,31; 0,54) ^{*(1)}
CD4 ⁺ _{заг.}	%	40,0 (36,0; 49,0)	46,5 (34,0; 54,0)	46,5 (39,0; 49,0)	42,5 (35,0; 47,0)	42,5 (34,0; 49,0)
	Гл	0,80(0,65; 1,14)	0,84 (0,44; 1,18)	0,68 (0,49; 0,77)	0,7 (0,5; 0,93)	0,63(0,56; 0,85)
CD4 ⁺ _{акт.}	%	17,0(13,0; 21,0)	19,5 (12,0; 26,0)	20,3 (16,0; 21,0)	17,1(15,0; 19,0)	19,1(14,5; 23,0)
	Гл	0,37 (0,25; 0,51)	0,38 (0,14; 0,53)	0,36 (0,13; 0,46)	0,30 (0,22; 0,38)	0,27 (0,18; 0,55)
CD8 ⁺ _{заг.}	%	23,5 (19,0; 28,0)	25,8 (20,5; 31,3)	19,5 (16,0; 26,5)	23,8 (19,0; 27,0)	23,0 (20,0; 27,0)
	Гл	0,41(0,33; 0,50)	0,45 (0,26; 0,65)	0,25 (0,21; 0,29) ^{*(1-5)}	0,42 (0,31; 0,56)	0,37 (0,28; 0,55)

Продовження таблиці 4.6

D8 ⁺ _{акт}	%	5,8 (3,0; 6,0)*	5,0 (3,3; 8,5)*	4,5 (3,5; 8,0)	9,75 (6,0; 13,0) ^{*(1-3)}	12,0 (6,0; 13,0) ^{*(1-3)}
	ГЛ	0,08 (0,04; 0,12)*	0,08 (0,05; 0,13)*	0,07 (0,05; 0,11)*	0,15 (0,07; 0,23) ^{*(1-3)}	0,19 (0,07; 0,25) ^{*(1-3)}
CD16 ⁺ _{заг.}	%	30,5(20,0; 35,0)	25,3(22,5; 33,5)	22,5 (21,0; 25,0)	23,2 (21,3; 29,0)	26,2 (21,3; 30,0)
	ГЛ	0,61 (0,52; 0,79) ^{*(3-5)}	0,53(0,35; 0,65)	0,32 (0,24; 0,42) ^{*(1)}	0,42 (0,35; 0,53) ^{*(1)}	0,39 (0,30; 0,56) ^{*(1)}
CD16 ⁺ _{акт.}	%	12,5(8,1;14,0)	12,0(8,9;21,0)	10,0(8,0; 14,0)	10,5 (7,5; 14,7)	13,5 (8,5; 16,7)
		менше 120 ⁽¹⁾ , n = 8	120 - 129 ⁽²⁾ , n = 9	130 – 139 ⁽³⁾ , n = 10	140 – 159 ⁽⁴⁾ , n = 38	160 – 179 ⁽⁵⁾ , n = 27
	ГЛ	0,24 (0,19; 0,43)	0,19 (0,12; 0,29)	0,13 (0,10; 0,18)	0,16 (0,13; 0,29)	0,17 (0,10; 0,29)
CD22 ⁺ _{заг.}	%	22,8(17,0; 24,0)	21,0 (14,0; 28,0)	19,28 (18,0; 23,0)	20,48 (16,0; 23,0)	20,48 (14,0; 23,0)
	ГЛ	0,49 (0,37; 0,56) ^{*(3-5)}	0,39 (0,16; 0,45)	0,26 (0,25; 0,30) ^{*(1)}	0,36 (0,20; 0,45) ^{*(1)}	0,32 (0,20; 0,45) ^{*(1)}
CD22 ⁺ _{акт}	%	6,5(4,0; 9,0)	7,7 (4,8; 10,0)	6,0 (5,0; 9,0)	6,8 (5,0; 10,0)	10,0 (5,0; 13,0)
	ГЛ	0,11 (0,07; 0,17)	0,13(0,09; 0,20)	0,09 (0,07; 0,15)	0,11 (0,07; 0,17)	0,21 (0,09; 0,23) ^{*(1-4)}
CD25 ⁺ _{заг.}	%	27,0 (17,0; 32,0)	31,0 (25,0; 36,0)	29,75 (25,0; 36,0)	26,0 (20,5; 32,0)	30,0 (19,5; 35,0)
	ГЛ	0,56 (0,39; 0,75)	0,48 (0,36; 0,51)	0,45 (0,29; 0,61) ^{*(1)}	0,42 (0,31; 0,62) ^{*(1)}	0,46 (0,28; 0,57) ^{*(1)}
CD25 ⁺ _{акт}	%	9,5 (6,0; 12,0)	12,5 (8,0; 19,0)	14,17 (11,3; 19,5)	14,49 (11,5; 21,0)	14,28 (10,5; 21,0)
	ГЛ	0,14 (0,08; 0,17)	0,21 (0,13; 0,24)	0,22 (0,15; 0,26)	0,18 (0,13; 0,28)	0,24 (0,16; 0,31)

Примітка. * - достовірна відмінність при $p < 0,05$

Як видно з поданого матеріалу, звертає на себе увагу зниження абсолютної кількості лімфоцитів при САТ більше 130 мм рт. ст., що далі відбилося на отриманих показниках абсолютної кількості вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Отже зміни загальної кількості вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у відносних величинах (%) не продемонстрували достовірних змін залежно від рівня САТ. Навпаки ж, вивлено достовірне зниження абсолютної кількості $CD3^{+}_{заг.}$ -, $CD16^{+}_{заг.}$ та $CD22^{+}_{заг.}$ лімфоцитів при рівні САТ більше 130 мм рт. ст. відносно показників при рівні САТ менше 120 мм рт. ст. (рис. 4.3).[65, 66].

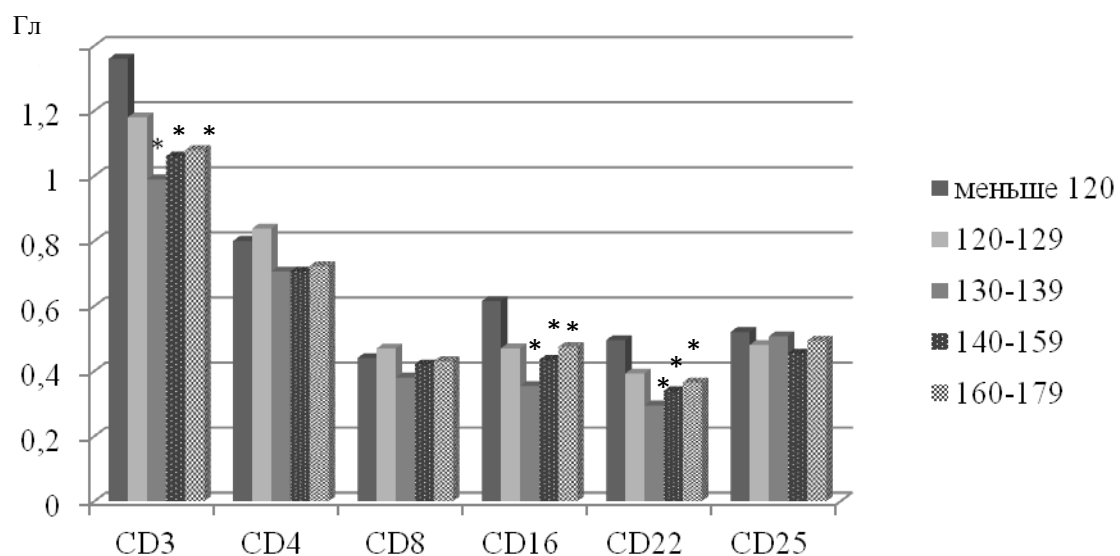


Рис. 4. 3. Зміни загальної абсолютної кількості лімфоцитів залежно від рівня САТ в КП у жінок

Більш показові зміни залежно від рівня САТ виявлені при аналізі активованих клітин в складі вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (рис. 4.4). Зокрема при САТ вище 140 мм рт.ст. - підвищення $CD8^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів, а при рівні САТ вище 160 мм рт.ст. додатково - $CD3^{+}_{акт.}$ та $CD22^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів в порівнянні з нормальним рівнем САТ (менше 130 мм рт. ст.).

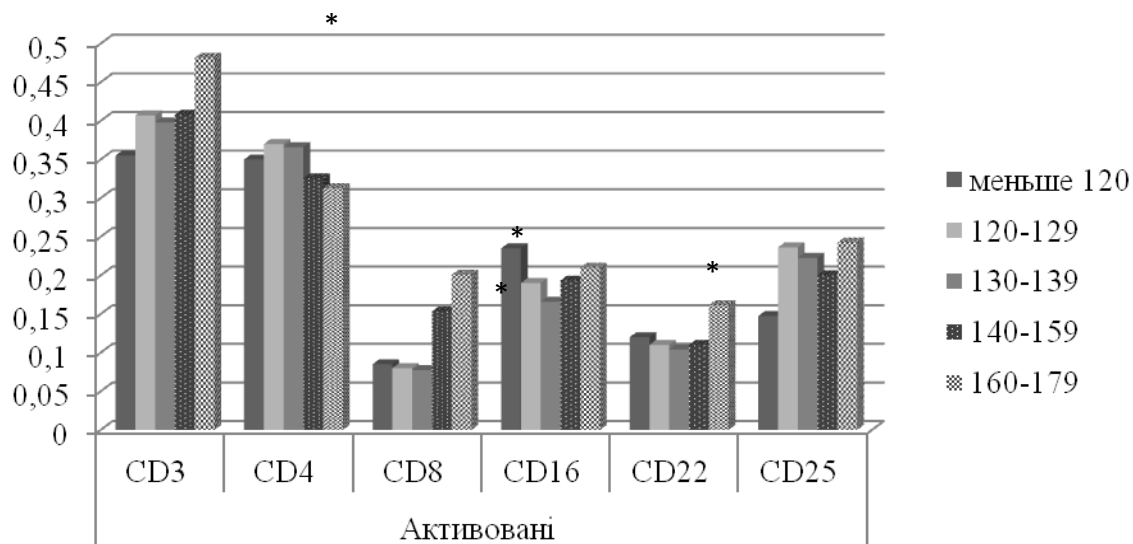
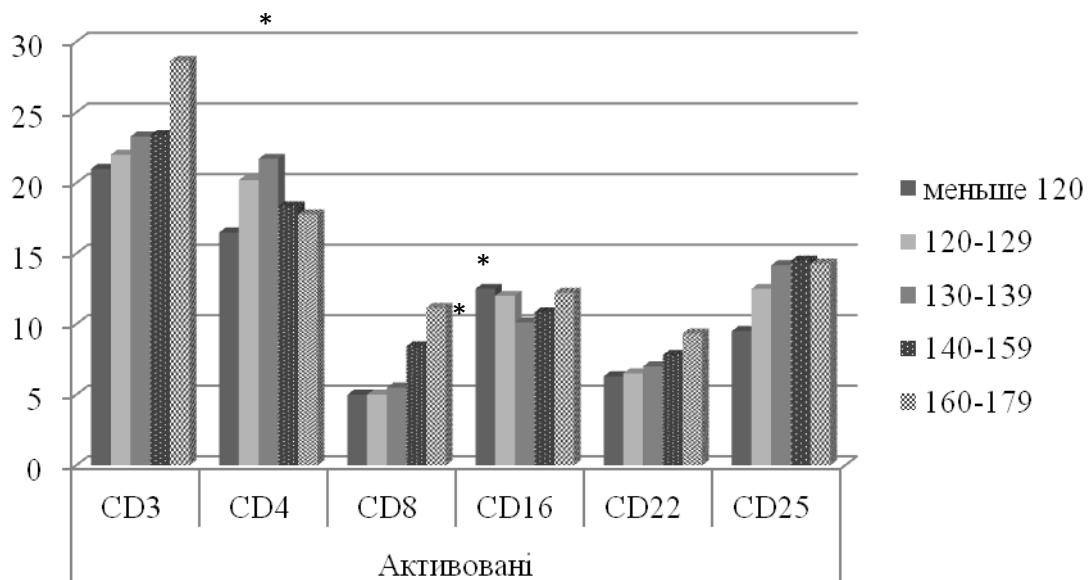


Рис. 4.4. Зміни кількості активованих лімфоцитів залежно від рівня САТ в КП у жінок

З метою систематизування отриманих даних щодо імунних зсувів, які виникають у жінок в КП на тлі ГХ, був проведений кореляційний аналіз зі застосуванням непараметричних методів статистики (медіанний тест, метод Спірмена), рівень достовірності був встановлений при $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників імунограми та вибраних чинників ризику у жінок представлено в табл. 4.7. Як видно з поданого матеріалу, встановлені кореляційні зв'язки переважно між вибраними чинниками ризику та показниками кількості активованих клітин в складі певних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Виключенням є показники загальної кількості CD8⁺_{заг.} -, CD16⁺_{заг.} -, CD22⁺_{заг.} та CD25⁺_{акт.}-лімфоцитів, що мають прямі зв'язки з ІМТ. Показники CD3⁺_{акт.}, CD4⁺_{акт.}, CD8⁺_{акт.}, CD16⁺_{акт.}, CD22⁺_{акт.}, CD25⁺_{акт.} мають прямі зв'язки різного ступеня сили з показниками віку, рівнем САТ, ДАТ та ІМТ. Показники Т – РІ та CD2 - ІРІ продемонстрували подібні між собою зворотні зв'язки слабкої сили з віком, рівнем САТ та ДАТ.

Таблиця 4.7

**Кореляційний аналіз лімфоцитів
з вибраними чинниками загального РССУ, R**

Показник	Кореляція по Спірмену, R				p
	вік	САТ	ДАТ	ІМТ	
CD3 ⁺ _{акт.}	0,507	0,487	0,439	0,411	< 0,05
CD4 ⁺ _{акт.}	0,249	0,256	0,262	0,342	< 0,05
CD8 ⁺ _{акт.}	0,276	0,312	0,315	0,356	< 0,05
CD16 ⁺ _{акт.}	0,191	0,189	0,196	0,333	< 0,05
CD22 ⁺ _{акт.}	0,244	0,249	0,284	0,258	< 0,05
CD25 ⁺ _{акт.}	0,212	0,214	0,208	0,232	< 0,05
Т - РІ	-0,248	-0,219	-0,198	-	< 0,05

Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між показниками імунограми та рівнями СРБ, ІЛ-8, ІЛ-1β та ФНП – α, а також ступенем РССУ (табл. 4.8). СРБ демонструє наявність прямих позитивних кореляційних зв'язків з активованими клітинами в складі всіх вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а також з абсолютною кількістю CD3⁺_{заг.}-,

CD8⁺_{заг.}, CD16⁺_{заг.}- лімфоцитів. ІЛ – 8 корелює тільки з активованими клітинами в складі всіх досліджених субпопуляцій лімфоцитів.; ІЛ-1β - з показниками кількості CD3⁺_{акт.}- та CD16⁺_{акт.}- лімфоцитів, а ФНП – α – додатково до вказаних з показниками кількості CD4⁺_{акт.} - лімфоцитами. Показник ступеня РССУ має позитивні кореляційні зв'язки з абсолютною кількістю CD8⁺_{заг.}-, CD16⁺_{заг.}-, CD22⁺_{заг.}- лімфоцитів, а також з CD3⁺_{акт.} -, CD8⁺_{акт.} -, CD16⁺_{акт.} - та CD22⁺_{акт.}- лімфоцитів. Таким чином, РССУ має певні патогенетичні зв'язки з В – лімфоцитами (CD22⁺) та клітинами специфічної та неспецифічної кілерної дії (CD8⁺ та CD16⁺).

Таблиця 4.8

Кореляційний аналіз лімфоцитів з СРБ, цитокінами та РССУ, R

Показник	Кореляція по Спірмену, R				
	СРБ	ІЛ-8	ІЛ-1β	ФНП - α	РССУ
CD3 ⁺ _{заг.}	0,255	-	-	-	-
CD3 ⁺ _{акт.}	0,312	0,429	0,313	0,301	0,273
CD4 ⁺ _{акт.}	0,278	0,321	-	0,205	0,263
CD8 ⁺ _{заг.}	0,245	-	-	-	0,261
CD8 ⁺ _{акт.}	0,388	0,303	-	-	0,376
CD16 ⁺ _{заг.}	0,23	-	-	-	0,227
CD16 ⁺ _{акт.}	0,279	0,301	0,185	0,235	0,261
CD22 ⁺ _{акт.}	0,242	0,26	-	-	0,273
CD22 ⁺ _{заг.}	-	-	-	-	0,243

4.3. Застосування нового індексного підходу при аналізі імунограми

З метою аналізу хелперної та кілерно/супресорної ланок імунної системи широко використовується індекс співвідношення кількості Т – хелперів ($CD4^+$) до Т – кілерів/супресорів ($CD8^+$) [36, 67]. Проте цей індекс не враховує інші субпопуляції лімфоцитів, наприклад $CD16^+$ – лімфоцити, що мають спільним тип реагування з $CD8^+$ -лімфоцитами. Адже відомо, що субпопуляції лімфоцитів $CD4^+$, $CD8^+$ та $CD16^+$ мають спільний рецептор CD2, лігандом якого є мембранна структура CD58, представлена на більшості ядерних клітин організму. Згідно з останніми публікаціями, натуральні кілери мають спільний цитокіновий профіль секреції з $CD8^+$ - лімфоцитами та приймають участь в їх активації, мають регулюючу дію схожого типу на розвиток імунної відповіді [14, 1999]. Таким чином, Т – хелпери, Т – кілери/супресори та натуральні кілери можна розцінювати як єдиний реагуючий пул лімфоцитів, що необхідно враховувати при оцінці стану імунної системи. Тому нами запропоновано обчислення CD2 – імунорегуляторного індексу (CD2 – IPI), який включає в розрахунок кількість $CD4^+$ -, $CD8^+$ - та $CD16^+$ - лімфоцити. Порядок розрахунку (див. Розділ 2. Методи і матеріали).

Результати розрахунку CD2 - IPI у обстежених здорових жінок (контроль та 1 –а група) та жінок з ГХ (2 – а та 3 – а групи) представлені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Значення CD2 – IPI у обстежених жінок

Показник	CD2 – IPI	
	Здорові	ГХ
Здорові < 1	0,39* (0,25; 0,41)	0,48* (0,35; 0,51)
ГХ < 1,5	0,71(0,59 ; 0,85)	0,67(0,49; 0,79)

Примітка. * - достовірна різниця при $p < 0,05$.

Як видно з представлених даних, значення CD2 - IPI у здорових жінок (1 група і контроль) знаходяться в межах 1,0 (0,9; 1,2), тоді як у жінок з ГХ (2 и 3 групи) - 0,85 (0,56; 0,95). Таким чином, значення, які знаходяться в інтервалі (0,9 – 1,2), нами запропоновано вважати нормальними. Такий результат демонструє наближення співвідношення хелперної (CD 4⁺ - лімфоцити) та кілерно/супресорної популяцій (CD 8⁺- и CD 16⁺ - лімфоцити) до одиниці, що свідчить про баланс цих ланок в регуляції імунної відповіді.

Отримані значення CD2 - IPI були співставлені з показниками T-PI у здорових жінок та на тлі ГХ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Співставлення T-PI та CD2 - IPI, Me (Q1; Q3)

T - PI	CD2 – IPI	
	Здорові	ГХ
< 1	0,39*(0,25; 0,41)	0,48*(0,35; 0,51)
< 1,5	0,71 (0,59 ; 0,85)	0,67 (0,49; 0,79)
1,5 – 3,5	1,0 (0,95; 1,3)	0,96 (0,85; 1,1)
> 3,5	1,42 (1,1; 1,9)	1,39 (1,1; 1,55)

Примітка. * - достовірна різниця при $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, динаміка змін Т –PI та CD2–PI у обстежених жінок має спільний характер. Зокрема значення CD2–PI, що наближаються до одиниці, отримані у здорових жінок та з ГХ, у яких показник Т-PI також знаходиться в межах норми. Між показниками Т – PI та CD2–PI виявлений тісний кореляційний зв'язок ($R = 0,758$).

Результати обчислення CD2 - PI окремо в групах дослідження подано в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Значення CD2 - PI у обстежених жінок в групах, Me (Q1; Q3)

Показник	Групи			
	контроль	1 група	2 група	3 група
CD2 - PI	1,0 (0,9; 1,2)	0,93 (0,87; 1,19)	0,88 (0,75; 1,0)*	0,82 (0,64; 0,94)*

Примітка. * - достовірна відмінність з контролем при $p < 0,05$.

Значення CD2 - PI, що знаходяться в межах норми, отримані тільки у здорових жінок в РП (група контролю) і КП (1 група), тоді як при ГХ відбувається зниження показників CD2 - PI. Найменші значення CD2 – PI (0,82 (0,64; 0,94)) отримані у жінок в постменопаузиз ГХ (3 група). Розподіл значень CD2 - PI представлено в таблиці 4.12. Як видно з поданого матеріалу, у здорових жінок в РП (контроль) відсутні крайні значення CD2 - PI, а ті, що знаходяться в межах норми, зустрічаються в 43,5 % випадків. У жінок в КП значення CD2 - PI менше 0,5 виявлені в 1– групі, вище 1,5 – в 2 та 3 групах, також в 3 групі найменша кількість випадків нормальних значень CD2 - PI (22,6 %). У жінок з ГХ в КП, що входять в 2 та 3 групи, кількість випадків зі значеннями CD2 - PI менше норми ($< 0,9$) набагато більше (58,8 % и 70,9 % відп.), ніж у здорових жінок групи контролю та 1 групи (33,3 % и 26,1 % відп). Та навпаки, в групі контролю та

1 групі кількість випадків з CD2 - IPI > 1,2 значно більше (30,4 % и 18,5 % відп.), ніж в 2 та 3 групі (5,8 % и 3,2 % відп.). Слід зазначити, що також у жінок в 2 та 3 групі відсутні значення CD2 – IPI > 1,5.

Таблиця 4.12

Розподіл інтервалів значень CD2 - IPI у обстежених жінок в групах

Показник	CD2 - IPI									
	< 0,5 (- 2σ)		< 0,9 (- 1σ)		0,9 – 1,2		> 1,2 (+ 1σ)		> 1,5 (+2σ)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Здорові, n = 50	2	4	15	30	20	40	13	26	-	-
ГХ, n = 65	-	-	42	64,6	18	27,7	3	4,6	2	3,1
1 – група, n = 27	2	7,5	9	33,3	11	40,7	5	18,5	-	-
2 – група, n = 34	-	-	20	58,8	11	32,4	2	5,8	1	2,9
3 – група, n = 31	-	-	22	70,9	7	22,6	1	3,2	1	3,2
Контроль, n = 23	-	-	6	26,1	9	43,5	8	30,4	-	-

При розрахунку T-PI у жінок в 2 групі значення менші за показник 1,5 були виявлені у 11 осіб (32,35 %), в 3 – у 12 осіб (38,7 %). Таким чином за результатами T-PI у 32,35 % обстежених жінок з 2 – ї групи та 38,7 % з 3 діагностувалося підвищення кілерно/супресорної ланки в імунній регуляції. Для порівняння, при розрахунку CD2 - IPI у жінок в 2 групі значення менші за показник 0,9 були виявлені у 20 осіб (58,8 %), в 3 – у 22 осіб (70,96 %). Таким чином за результатами CD2 - IPI у 58,8 % обстежених жінок з 2 групи та 70,96 % з 3 діагностувалося підвищення кілерно/супресорної ланки в імунній регуляції, що виявилось в більшому відсотку випадків, ніж при аналогічному аналізі значень T-PI.

Чутливість CD2 - IPI для оцінки порушень співвідношення хелперної та кілерно/супресорної ланок імунітету у жінок в КП склала 67,7 % (критерій Фішера: $D=67,7\%$; $55,7\% \leq D \leq 78,6\%$, $p=0,05$),

тоді як для T – PI відповідна чутливість тесту дорівнює 35,4 % (критерій Фішера: $D=35,4\%$; $24,1\% \leq D \leq 47,6\%$, $p=0,05$).

Таким чином, виходячи з отриманих даних значення CD2 - IPI, в КП виникає збільшення клітин зі специфічною та неспецифічною кілерною дією (CD8⁺ та CD16⁺), що посилюється при приєднанні ГХ.

В нашому дослідженні проводилося визначення долі активованих лімфоцитів в складі вивчених популяцій та субпопуляцій. Однак аналіз кількості активованих лімфоцитів окремо без співвідношення отриманих результатів до загальної кількості певної субпопуляції не є достатньо інформативним, щоб робити висновок про стан активації клітин цієї субпопуляції. Тому з метою покращення аналізу стану активації лімфоцитів певної субпопуляції нами запропоновано проводити розрахунок індекса активації (IA), що визначається по співвідношенню кількості активованих клітин певної популяції лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів цієї популяції. Порядок розрахунку див. Розділ 2. Методи і матеріали.

Аналіз IA в групах дослідження представлено в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Показники IA у обстежених жінок, M ± m

Показник	1 група	2 група	3 група	контроль
IA _{CD3+}	0,35 ± 0,02 *	0,37 ± 0,06 ^{*, Δ}	0,47 ± 0,07 ^{*, Δ}	0,13 ± 0,01
IA _{CD4+}	0,44 ± 0,06*	0,44 ± 0,05*	0,45 ± 0,04*	0,22 ± 0,03
IA _{CD8+}	0,22 ± 0,02	0,39 ± 0,02 ^{**,*, Δ}	0,48 ± 0,04 ^{**,*, Δ}	0,25 ± 0,01
IA _{CD16+}	0,31 ± 0,02	0,39 ± 0,05 ^{**,*, Δ}	0,49 ± 0,04 ^{**,*, Δ}	0,29 ± 0,03
IA _{CD22+}	0,33 ± 0,04*	0,33 ± 0,03 ^{*, Δ}	0,43 ± 0,02 ^{*, Δ}	0,20 ± 0,06
IA _{CD25+}	0,44 ± 0,03 *	0,45 ± 0,04 *	0,47 ± 0,02 *	0,30 ± 0,07

Примітка:

1. * - відмінність з контролем, $p < 0,05$,
2. ** - відмінність з 1 – ю групою, $p < 0,05$,
3. Δ – відмінність між 2 – ю та 3 – ю групами, $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, у здорових жінок в КП (1 група) підвищуються показники IA_{CD3+} , IA_{CD4+} , IA_{CD22+} та IA_{CD25+} порівняно зі здоровими жінками в РП (контроль). При ГХ в КП (2 та 3 групи) порівняно з 1 групою та контролем отримані достовірно вищі показники IA_{CD8+} та IA_{CD16+} . Однак жінки з ГХ в постменопаузі (3 група) мають достовірно вищі значення IA_{CD3+} , IA_{CD8+} , IA_{CD16+} , IA_{CD22+} порівняно з періменопаузою (2 група). Таким чином, у жінок в постменопазі при приєднанні ГХ відбувається збільшення активації В – лімфоцитів, Т-кілерів та натуральних кілерів.

Знайдені зміни ІА залежно від стадії ГХ, а саме підвищення значень при ГХ II стадії IA_{CD22+} в 2 групі та IA_{CD25+} - в 3 групі (табл. 4.14). Також виявлені певні міжгрупові відмінності. Зокрема в 3 групі при ГХ I стадії порівняно з 2 отримані достовірно вищі показники IA_{CD3+} , IA_{CD8+} , IA_{CD16+} , IA_{CD22+} , тоді як при ГХ II стадії - тільки показник IA_{CD8+} .

Таблиця 4.14

Показники ІА у обстежених жінок залежно від стадії ГХ, $M \pm m$

Показник	2 група		3 група	
	ГХ I ст.	ГХ II ст.	ГХ I ст.	ГХ II ст.
IA_{CD3+}	$0,33 \pm 0,02^{\Delta}$	$0,37 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,03^{\Delta}$	$0,46 \pm 0,05$
IA_{CD4+}	$0,42 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,06$	$0,45 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,06$
IA_{CD8+}	$0,30 \pm 0,05^{\Delta}$	$0,29 \pm 0,03^{\Delta}$	$0,42 \pm 0,02^{\Delta}$	$0,48 \pm 0,03^{\Delta}$
IA_{CD16+}	$0,35 \pm 0,06^{\Delta}$	$0,41 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,02^{\Delta}$	$0,47 \pm 0,01$
IA_{CD22+}	$0,25 \pm 0,05^{\Delta,*}$	$0,38 \pm 0,03^*$	$0,44 \pm 0,06^{\Delta}$	$0,43 \pm 0,02$
IA_{CD25+}	$0,41 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,01^*$	$0,53 \pm 0,03^*$

Примітки:

1. * - відмінність між стадіями ГХ в групі, $p < 0,05$,
2. Δ – відмінність між 2 та 3 групами при певній стадії ГХ, $p < 0,05$.

Також був проведений аналіз змін ІА залежно від рівня САТ у всіх обстежених жінок в КП, тобто 1, 2 та 3 групи разом (табл. 4.15). Як видно з поданому матеріалу, зміни ІА виникали при рівні САТ вище 140 мм рт. ст. А саме, при рівні САТ 140 – 159 мм рт. ст. виявлено достовірне збільшення показників ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+} та при рівні САТ 160 - 179 мм рт. ст. – показників ІА_{CD3+}, ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+}. Отже при рівні САТ вище 140 мм рт. ст. збільшується активація Т – кілерів та В – лімфоцитів.

Таблиця 4.15

Показники ІА у обстежених жінок залежно від рівня САТ, М ± m

Показ- ник	АТ, мм рт. ст.				
	<120 (1)	<130 (2)	<140 (3)	140-159 (4)	160-180 (5)
ІА _{CD3+}	0,34 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,05	0,45 ± 0,01 ^{*(1-3)}
ІА _{CD4+}	0,43 ± 0,02	0,46 ± 0,05	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,40 ± 0,04
ІА _{CD8+}	0,21 ± 0,05	0,21 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,34 ± 0,05 ^{*(1-3)}	0,43 ± 0,04 ^{*(1-3)}
ІА _{CD16+}	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,47 ± 0,03
ІА _{CD22+}	0,28 ± 0,04	0,25 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,39 ± 0,03 ^{*(1-2)}	0,38 ± 0,04 ^{*(1-2)}
ІА _{CD25+}	0,43 ± 0,03	0,41 ± 0,02	0,47 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,49 ± 0,05

Примітка. * - достовірна відмінність, p < 0,05.

Також нами був проведений кореляційний аналіз обчислених індексів з показниками віку, ідексом маси тіла, рівнем САТ та ДАТ (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Кореляційний аналіз обчислених індексів та вибраних чинників загального ризику, R

Показник	Кореляція по Спірмену, R				p
	вік	САТ	ДАТ	ІМТ	
ІА	0,255	0,240	0,210	-	< 0,05
CD2 - IPI	-0,242	-0,216	-0,205	-	< 0,05

Як видно з поданого матеріалу, ІА та CD2 – ІРІ демонструють різні за напрямком кореляційні зв'язки слабкої сили з віком та рівнем САТ і ДАТ. Зв'язок з показником ІМТ відсутній.

4.4. Вміст антиендотеліальних аутоантитіл у здорових жінок та з гіпертонічною хворобою в різні періоди життєвого циклу

Серед тканинно - специфічних аутоантитіл досліджувався АЕАТ в плазмі крові. АЕАТ були визначені у 102 жінок, а саме: 27 жінок 1 групи, 34 - 2 групи, 29 – 3 групи і 12 – контрольної групи. Визначення вмісту аутоантитіл проводили в плазмі, а не в сироватці крові, щоб уникнути феномену адсорбції аутоантитіл на клітинах крові до моменту постановки реакції імунофлюоресценції.

Дані вмісту АЕАТ в плазмі крові спочатку були проаналізовані у здорових жінок з нормальним профілем АТ (1 група і група контролю разом), а також у жінок з ГХ, тобто в 2 та 3 групах (табл. 4.17). У здорових жінок та при ГХ позитивний результат вмісту АЕАТ визначається приблизно в однакових відсотках випадків (23,1 % та 30,15 % відп.). При цьому титр АЕАТ 1:10 виявляється в однаковому відсотку у здорових жінок та з ГХ (20,51 % та 20,63 % відп.), але титр 1:32 значно вищий ($p < 0,02$) при ГХ (2,56 % та 9,52 % відп.).

Таблиця 4.17

Вміст АЕАТ в плазмі у здорових жінок і при ГХ

Показник	АЕАТ, результат				АЕАТ, титр антитіл			
	негативний		позитивний		1:10		1:32	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Здорові, n = 39	30	76,92	9	23,10	8	20,51	1	2,56
ГХ, n = 63	44	69,84*	19	30,15*	13	20,63	6	9,52*

Примітка. * - відмінність зі здоровими, $p < 0,05$.

Таким чином, попередній аналіз результатів показав підвищення титру АЕАТ у жінок з ГХ в порівнянні із здоровими, проте відсоток позитивних результатів не відрізнявся (рис. 4.5).

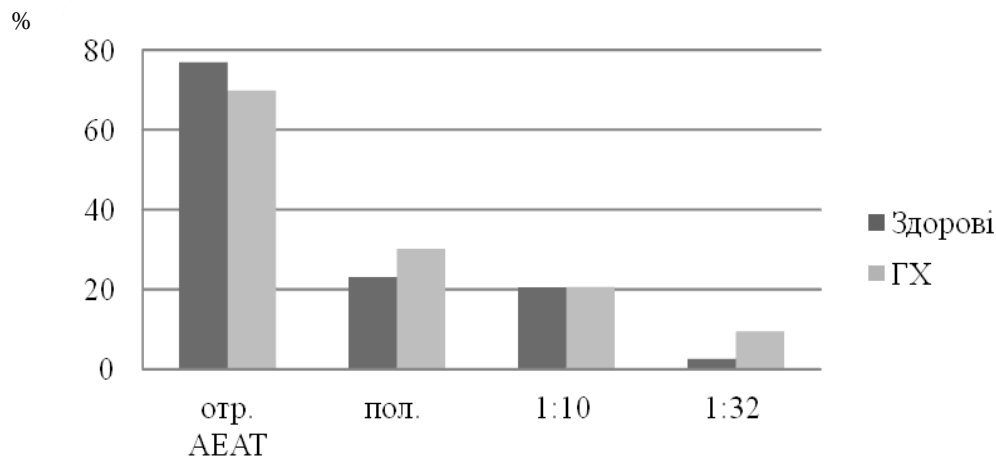


Рис. 4.5. Вміст АЕАТ в плазмі у здорових жінок і при ГХ

Далі був проведений аналіз вмісту АЕАТ окремо в групах дослідження (табл.4.18).

Таблиця 4.18

Результати визначення АЕАТ в групах

Показник	АЕАТ							
	Результат				Титр антитіл			
	негативний		позитивний		1:10		1:32	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 група, n = 27	18	66,67	9	33,3 ^Δ	8	29,62 ^Δ	1	3,7 ^Δ
2 група, n = 34	21	61,76	13	38,24 ^Δ	11	32,35 ^Δ	2	5,9 ^Δ
3 група, n = 29	23	79,31	6	20,69 ^{*Δ}	2	7,14 ^{Δ*}	4	14,28 ^{Δ*}
Контроль, n = 12	12	100	0	0	0	0	0	0

Примітки:

- * - достовірна відмінність з 1 - ю і 2 - ю групою, $p < 0,01$,
- Δ - достовірна відмінність з контролем, $p < 0,001$.

Звертає увагу те, що в контрольній групі, яку склали здорові жінки в РП, АЕАТ в плазмі крові були взагалі відсутні, а поява АЕАТ відбувалася у жінок в КП. Відсоток позитивних результатів дослідження в 1 та 2 групах був вищий порівняно з 3 групою (33,3 % і 38,24 % проти 20,69 % відп.). Проте титр АЕАТ 1:10 значно в меншому числі випадків (7,14 %; $p < 0,01$) діагностувався у жінок в постменопаузі з ГХ (3 група) порівняно з жінками в періменопаузі (1 та 2 групи). Титр АЕАТ 1:10 в 1 групі та 2 групі визначався практично в однаковому числі випадків (29,62 % та 32,35 % відп.). Та навпаки, титр АЕАТ 1:32 у жінок в постменопаузі з ГХ (3 група) визначався значно частіше (14,28 %; $p < 0,01$), ніж в 1 та 2 групах (3,7 та 5,9 % відп.). Отже, позитивні результати вмісту АЕАТ отримані у жінок в КП, титр антитіл має залежність від фази цього періоду (рис. 4.6)

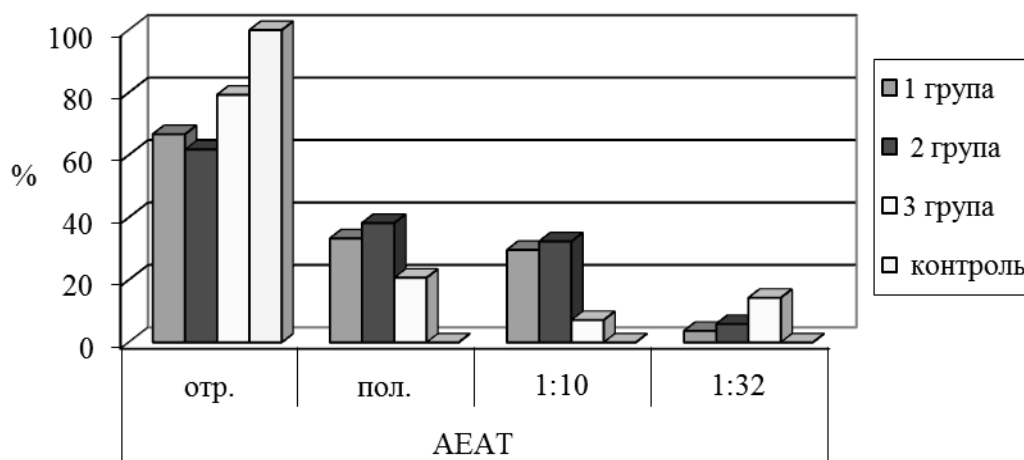


Рисунок 4.6 Вміст АЕАТ в групах дослідження

В 2 та 3 групі дослідження отримані істотні відмінності вмісту АЕАТ залежно від стадії ГХ, що представлено в табл. 4.19.

Таблиця 4.19

Вміст АЕАТ в плазмі у жінок при ГБ I ст. і II ст.

Обстежені групи	Результат							
	негативний				позитивний			
	ГХ I ст.		ГХ II ст.		ГХ I ст.		ГХ II ст.	
	п	%	п	%	п	%	п	%
2 група, n= 34	9	91,18*	12	70,59	3	8,82*	10	29,41
3 група, n = 29	6	92,86*	14	78,57	2	7,14*	6	21,43

Примітка. * - достовірна відмінність між ГХ I ст. та II ст., $p < 0,05$

При ГХ II стадії відносна кількість позитивних результатів наявності АЕАТ майже втричі більше порівняно з I стадією, що є однаковим в обох групах. При цьому, відносна кількість позитивних результатів вмісту АЕАТ окремо при кожній стадії різниці між групами не має.

Різниця між 2 та 3 групою поглиблювалась при аналізі титрів АЕАТ окремо при кожній із стадій ГХ (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Динаміка титрів АЕАТ у жінок в залежності від стадії ГХ

Показник	АЕАТ, титр							
	1:10				1:32			
	ГХ I ст.		ГХ II ст.		ГХ I ст.		ГХ II ст.	
	п	%	п	%	п	%	п	%
2 група, n= 34	2	5,88	9	26,47 ^{Δp1}	1	2,94	1	2,94 ^{Δp1}
3 група, n = 29	1	3,57	1	3,57* ^{Δp2}	1	3,57	3	10,7 * ^{Δp2}

Примітки:

1. * - достовірна відмінність з 2 - й групою, $p < 0,05$,

2. Δ – відмінність між стадіями захворювання, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$.

При ГХ I стадії АЕАТ виявляються з однаковою частотою в титрах 1:10 та 1:32, та відсоток позитивних результатів не має різниці між групами. При ГХ II стадії у жінок 2 групи (періменопауза) АЕАТ в титрі 1:10 діагностуються майже в 10 разів частіше, ніж в титрах 1: 32 (26,47 %

та 2,94 % відп., $p < 0,01$). В той же час у жінок 3 групи (постменопауза) при ГХ II стадії титр 1:32 зустрічався в 3 рази частіше, ніж титр 1:10 (10,7 % та 3,57 % відп., $p < 0,05$), тоді як в 2 групі титр 1:32 виявлений в 2,94 % випадків.

Таким чином, при ГХ I стадії в КП у жінок АЕАТ виявляються в меншій відносній кількості ніж при ГХ II стадії. В періменопаузі частота виявлення АЕАТ при ГХ II стадії значно вища, ніж при ГХ I стадії та в постменопаузі, незалежно від стадії захворювання. Проте титри АЕАТ в періменопаузі здебільшого є 1:10, тоді як в постменопаузі простежується зростання титрів до 1:32, здебільшого при ГХ II стадії.

Зміни рівнів АЕАТ розцінюється низкою авторів як достатньо чутливий маркер ушкодження клітин ендотелія [256,311]. До того відомо, що прогресування ендотеліальної дисфункції проявляється в клініці ГХ зростанням рівня АТ. Тому, були вивчені зміни рівнів АЕАТ залежно від АТ (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Вміст АЕАТ в плазмі у обстежених жінок залежно від рівня САТ

САТ, мм рт.ст.	АЕАТ							
	Результат				Титр			
	негативний		позитивний		1:10		1:32	
	п	%	п	%	п	%	п	%
< 120 , (n = 13)	13	100	-	-	-	-	-	-
120 - 129, (n = 14)	10	71,5	4	28,6 ^Δ	4	28,6* ^Δ	-	-
130 –139, (n =12)	6	50,0	6	50,0 ^Δ	5	41,7* ^Δ	1	8,3*
140–159, (n = 39)	24	61,5	15	38,5 ^Δ	11	28,2* ^Δ	4	10,3*
160-179, (n = 24)	17	70,8	7	29,2 ^Δ	5	20,8* ^Δ	2	8,3*

Примітки:

1. * - достовірна відмінність між титрами АЕАТ при $p < 0,01$,
2. Δ - достовірна відмінність між рівнем АТ при $p < 0,05$.

Як і очікувалося, при рівні САТ < 120 мм рт.ст. АЕАТ в плазмі крові не виявлялися. Починаючи з рівня САТ 120 - 129 мм рт.ст. позитивний результат вмісту АЕАТ був майже у третини обстежених, досягаючи максимального відсотка (50 %) у жінок з предгіпертензією (САТ:130 – 139 мм рт.ст.). Потім цей відсоток знижувався до 38,25 % при САТ 140 – 159 мм рт. ст. та 29,2 % при САТ 160 – 179 мм рт. ст. Динаміка виявлення АЕАТ залежно від рівня САТ наглядніше представлена на рис. 4.7.

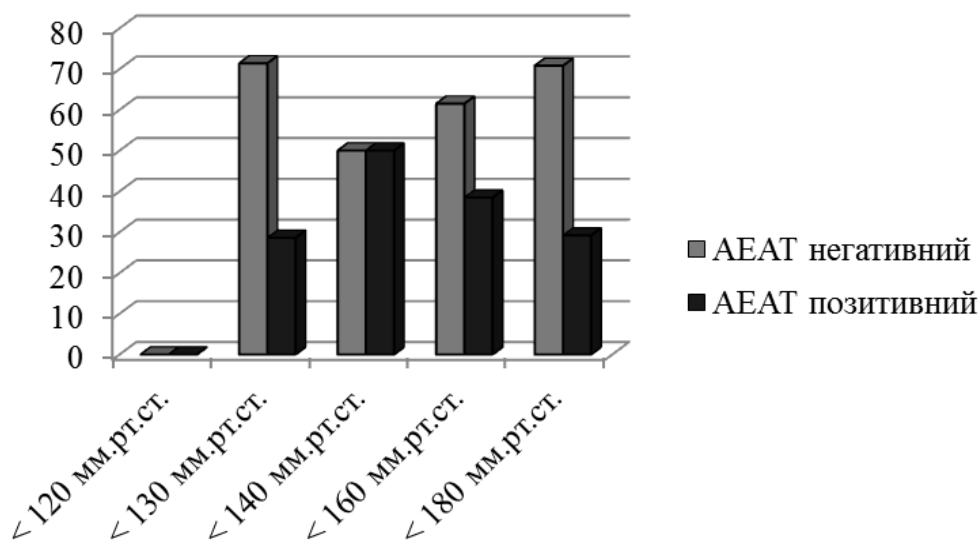


Рис. 4.7. Динаміка АЕАТ залежно від рівня САТ у обстежених жінок

Був зроблений аналіз титрів АЕАТ відносно рівня САТ (рис. 4.8).

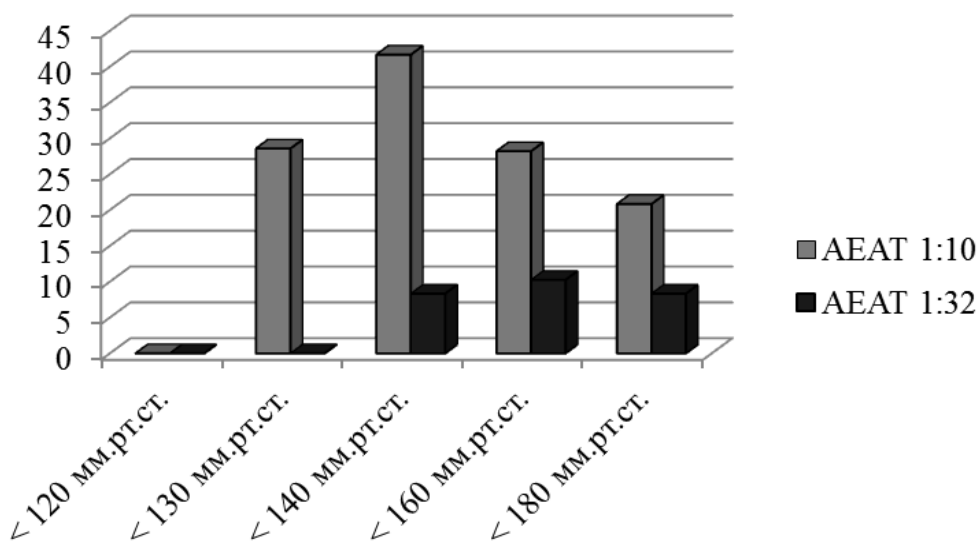


Рис. 4.8. Титр АЕАТ залежно від рівня САТ у обстежених жінок.

Звертає увагу той факт, що АЕАТ виявляються в титрі 1:10 при нормальному рівні САТ (< 130 мм рт. ст). Найчастіше титр 1:10 виявлявся також у жінок з предгіпертензією (41,7 %), а при інших рівнях САТ позитивні результати вмісту АЕАТ в цьому титрі були в значно меншому відсотку випадків та не мали різниці між собою.

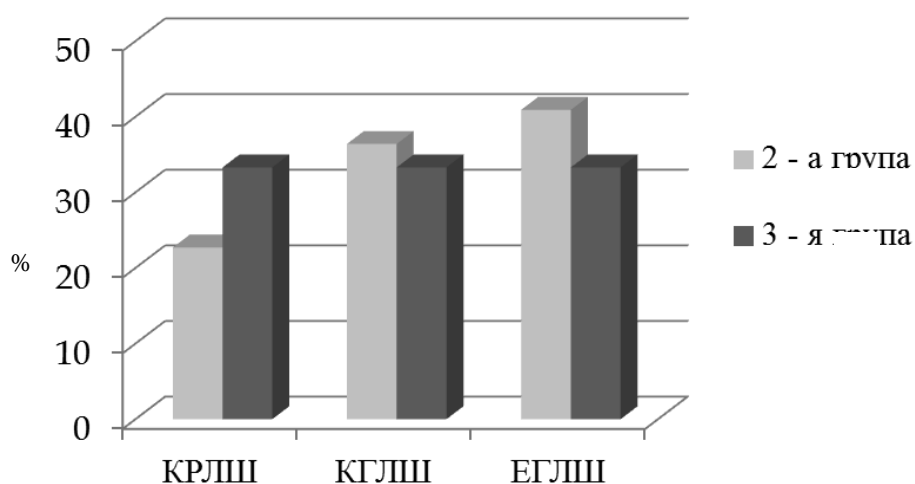
Був проведений кореляційний аналіз вмісту АЕАТ у обстежених жінок з вибраними чинниками ризику, певними характеристиками КС (ММІ, вік та тривалість менопаузи), вивченими показниками системного запалення та РССУ, а також показниками імунограми. Наявні кореляційні зв'язки виявлено між загальним вмістом АЕАТ і титром АЕАТ з віком ($R = 0,336$ та $R = 0,336$, $p < 0,05$ відп.).

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЖІНОК В КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ

5.1. Особливості структурних і функціональних порушень серцево-судинної системи при різних типах ремоделювання лівого шлуночка у жінок в періменопаузі і постменопаузі

За даними ЕХО-КС в 2 групі (періменопауза) концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) виявлено у 5 жінок (22,7 %), концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) - у 8 (36,4 %), ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ЕГЛШ) - у 9 (40,9 %). В 3 групі - всі три патологічних типи ремоделювання ЛШ (РЛШ) зустрічалися з рівною частотою, а саме: КРЛШ - у 7 (33,33 %), КГЛШ – у 7 (33,33 %) та ЕГЛШ - також у 7 жінок (33,33 %) (рис. 5.1).



Примітка. * - достовірна відмінність показників тут і в наступних рисунках.

Рис. 5.1. Частота виявлення різних типів РЛШ в групах

З урахуванням того, що в періменопаузі і постменопаузі створюються різні умови для формування РЛШ, внаслідок певних особливостей нейроімунноендокринної регуляції гомеостазу, характер зміни структури і функції ЛШ при різних типах РЛШ був проаналізований окремо в кожній групі (табл. 5.1). Як видно з поданого матеріалу, в періменопаузі (2 група) показники систоличної функції ЛШ при НГЛШ і КРЛШ достовірно не розрізнялися. Значення маси міокарду ЛШ (ММЛШ) та індексу маси міокарду (ІММЛШ) при КГЛШ і ЕГЛШ достовірно не різнилися між собою. Проте ММЛШ і ІММЛШ при КГЛШ був збільшений в порівнянні з НГЛШ на 48,2 % ($p < 0,05$) і 45,3 % ($p < 0,05$) відп., а при ЕГЛШ - на 55,8 % ($p < 0,05$) і 39,1 % ($p < 0,05$) відп.

Показники кінцево-діастолічного об'єму (КДО), кінцево-систоличного об'єму (КСО), кінцево-діастолічного індексу (КДІ) та кінцево-систоличного індексу (КСІ) при НГЛШ і КРЛШ у жінок в 2 групі достовірно не розрізнялися. Формування ЕГЛШ призводило до значного величчю об'ємних показників ЛШ в порівнянні з іншими типами РЛШ, що супроводжується зниженням ФВ. Зокрема збільшення КДО і КДІ при ЕГЛШ порівняно з КГЛШ склало 52,6 % ($p < 0,05$) і 33,2 % ($p < 0,05$) відп., для КСО і КСІ збільшення було ще значніше - 111,3 % ($p < 0,05$) та 71 % ($p < 0,05$) відп. При цьому фракція викиду (ФВ) знизилася при ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ і КГЛШ на 27,2 %. Таким чином у жінок в періменопаузі найбільш негативний вплив на показники систоличної функції ЛШ, показників маси та об'єму чинить формування ЕГЛШ.

У обстежених жінок в постменопаузі (3 група) характер змін ММЛШ залежно від типу РЛШ було схожим з обстеженими жінками в періменопаузі (2 група). Збільшення показників ММЛШ і ІММЛШ при ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ було подібним до отриманих даних по 2 - й групі, але в постменопаузі показники додатково збільшувалися при КГЛШ. ММЛШ і ІММЛШ при КГЛШ в порівнянні з НГЛШ були збільшені на 39,1 % ($p < 0,05$) і 45,1 % ($p < 0,05$) відп., а при ЕГЛШ - на 51,5 % ($p < 0,05$) і 48,9 % ($p < 0,05$) відп.

Характеристика змін міокарду ЛШ при різних типах РЛШ, Ме (Q1; Q3)

Показник	НГЛШ (1)		КРЛШ (2)		КГЛШ (3)		ЕГЛШ (4)	
	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група
МШП, мм	0,88 (0,8; 0,99)	0,91 (0,85; 0,99)	1,03 ^{*(3)} (1,0; 1,03)	0,99 (0,8; 1,03)	1,13 ^{*(1,3)} (1,04; 1,37)	1,11 ^{** (1,2)} (1,08; 1,12)	1,05 (1,0; 1,05)	1,09 (1,02; 1,48)
ЗСЛШ, мм	0,93 (0,8; 0,99)	0,90 (0,86; 0,99)	1,03 (1,0; 1,03)	0,90 (0,8; 1,03)	1,11 ^{*(1)} (1,09; 1,38)	1,11 ^{** (1,2)} (1,08; 1,12)	1,05 (1,0; 1,05)	1,09 (1,02; 1,48)
КДР, мм	4,65 (4,5; 4,95)	4,5 (4,3; 4,7)	4,65 (4,30; 4,75)	4,5 (4,2; 4,88)	4,5 (4,3; 4,5)	4,9 (4,5; 5,2)	5,47 (5,4; 5,54)	5,22 ^{** (1-3)} (4,99 ; 5,46)
КДО, мл	106,52 (92,2; 111,4)	92,29 (89,2; 104,1)	92,29 (86,4; 112,3)	92,3 (78,2; 128,1)	95,36 (91,7; 106,4)	115,06 ^{** (1,2)} (97,0; 125,1)	145,5 ^{*(1-3)} (142,2; 150,0)	125,6 ^{** (1-3)} (117,6; 145,3)
КСР, мм	3,08 (2,6; 3,3)	2,71 (2,6; 3,0)	2,61 (2,5; 2,9)	2,71 (2,5; 3,7)	2,95 (2,5; 3,9)	3,08 (3,02; 3,4)	3,88 ^{*(1-3)} (3,6; 4,0)	3,57 ^{** (1-3)} (3,4; 3,8)
КСО, мл	37,32 (27,3; 45,2)	27,2 (24,1; 37,1)	24,89 (22,0; 33,0)	27,27 (23,2; 36,6)	34,74 (24,3; 45,3)	40,1 ^{** (1,2)} (35,3; 48,9)	65,01 ^{*(1-3)} (55,69; 70,1)	53,45 ^{** (1-3)} (48,8; 65,3)
ФВ, %	68,6 (62,2; 73,4)	71,4 (64,2; 74,1)	65,2 (65,0; 73,0)	70,0 (62,9; 76,1)	66,3 (61,7; 73,8)	65,2 (62,2; 78,4)	60,8 (60,0; 64,2)	67,6 (65,2; 70,1)
ММЛШ, г	174,21 (154,3; 190,2)	167,29 (156,3; 174,2)	175,22 (185,5; 213,4)	167,58 (157,8; 169,9)	238,99 ^{*(1,2)} (213,6; 264,8)	232,83 ^{** (1,2)} (211,1; 250,6)	251,44 ^{*(1,2)} (243,1; 264,4)	254,12 ^{** (1,2)} (227,4; 325,5)
ІОТ, у.о.	0,38 (0,34; 0,42)	0,39 (0,36; 0,41)	0,46 (0,45; 0,55)	0,51 (0,48; 0,55)	0,47 (0,45; 0,63)	0,49 (0,46; 0,51)	0,37 (0,36; 0,38) ^Δ	0,39 (0,37; 0,43)
S тіла, м ²	1,88 (1,77; 1,95)	1,84 (1,79; 1,89)	1,88 (1,8; 2,03)	1,83 (1,73; 18,7)	1,84 (1,7; 1,9)	1,89 (1,69; 1,94)	2,0 (1,9; 2,0)	1,84 (1,8; 2,0)

Продовження таблиці 5.1

Показник	НГЛШ (1)		КРЛШ (2)		КГЛШ (3)		ЕГЛШ (4)	
	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група	2 - група	3 - я група
ІММЛШ, г/м ²	92,73 (82,9; 101,4)	87,16 (81,4; 92,3)	93,73 (88,8; 104,5)	95,2 (78,9; 105,3)	129,97 ^{*(1,2)} (116,2; 146,1)	126,78 ^{** (1,2)} (116,3; 136,5)	124,32 ^{*(1,2)} (119,1; 132,4)	129,8 ^{** (1,2)} (119,4; 229,6)
КДІ, мл/м ²	50,9 (52,0; 73,4)	49,27 (45,1; 57,3)	43,9 (42,2; 49,3)	52,75 (43,2; 59,4)	54,03 (48,2; 60,1)	61,89 ^{** (1,2)} (50,1; 67,8)	71,97 ^{*(1-3)} (71,0; 74,3)	67,9 ^{** (1,2)} (64,2; 71,2)
КСІ, мл/м ²	19,45 (14,2; 25,4)	14,27 (12,9; 19,2)	14,02 (13,0; 16,0)	16,22 (13,9; 28,3)	18,53 (13,2; 24,5)	22,2 ^{** (1,2)} (18,2; 27,0)	31,84 ^{*(1-3)} (27,7; 34,2)	28,7 ^{** (1,2)} (26,4; 32,3)

Примітки:

* - достовірна відмінність в 2 – й групі при $p < 0,05$;** - достовірна відмінність в 3 – й групі при $p < 0,05$.

Показники КДО, КСО, КДІ і КСІ при НГЛШ і КРЛШ у жінок в 3 групі достовірно не розрізнялися. Натомість збільшення показників об'єму ЛШ в порівнянні з НГЛШ відбувалося при ЕГЛШ та КГЛШ: збільшення КДО і КДІ при КГЛШ порівняно з НГЛШ склало 24,6 % ($p < 0,05$) і 25,6 % ($p < 0,05$) відп., для КСО і КСІ - 44,7 % ($p < 0,05$) і 55,5 % ($p < 0,05$) відп. При ЕГЛШ збільшення показників порівняно з НГЛШ було значніше: для КДО і КДІ - 31,4 % ($p < 0,05$) і 37,8 % ($p < 0,05$) відп.; для КСО і КСІ - 96,5 % ($p < 0,05$) і 100,1 % ($p < 0,05$) відп. Також спостерігалось значне зниження ФВ при ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ, на 31,4 % ($p < 0,05$). При цьому показники ФВ при КРЛШ і НГЛШ достовірно не розрізнялися. Таким чином формування ЕГЛШ у жінок в постменопаузі чинить найбільш негативний вплив на показники систолічної функції ЛШ, показників маси та об'єму.

При співставленні отриманих результатів між 2 та 3 групами виявлено, що зростання показників ММЛШ і ІММЛШ в постменопаузі було більш вираженим, ніж в періменопаузі (рис. 5.2).

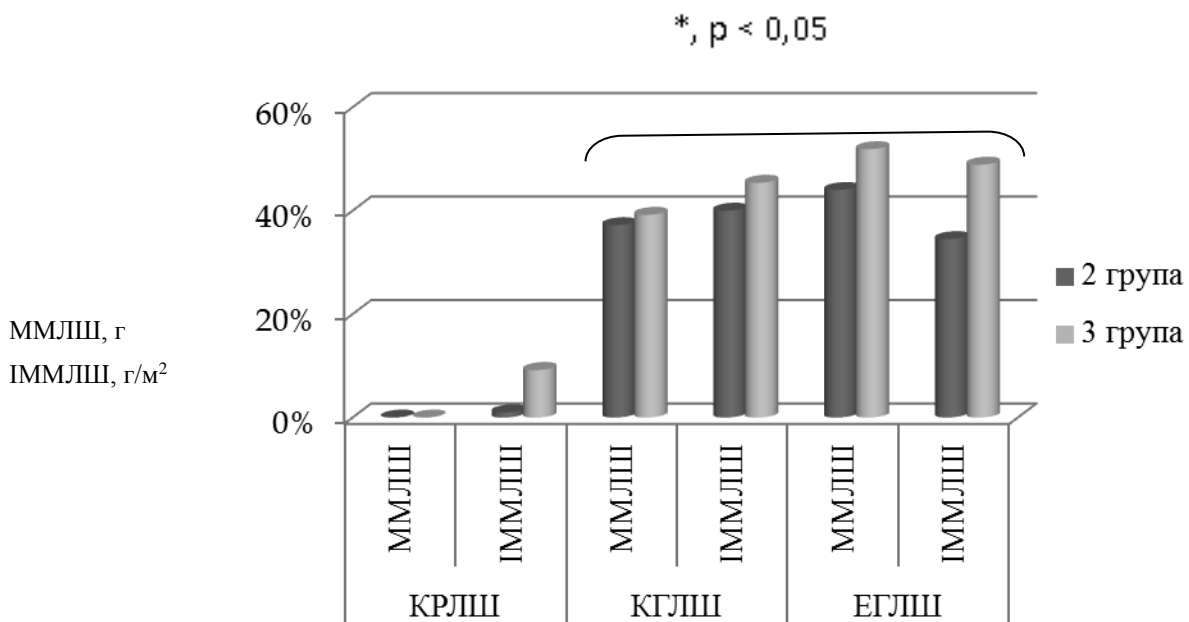


Рис. 5.2. Зростання ММЛШ і ІММЛШ відносно значень при НГЛШ

Зокрема зростання ММЛШ і ІММЛШ при КГЛШ порівняно з НГЛШ в 3 групі склало 40,2 % і 45,5% відп. проти 37,2 % і 40,0 % відп. в 2 групі. При ЕГЛШ різниця була ще більшою: зростання ММЛШ і ІММЛШ склало 51,9 % і 48,9 % відп. в 3 групі проти 44,3 % і 34,2 % відп. в 2 групі.

Показники об'єму ЛШ (КДО, КДІ, КСО, КСІ) в періменопаузі (2 група) демонструють тенденцію до зниження ($p < 0,05$) при КРЛШ і КГЛШ в порівнянні з НГЛШ на 11,5%, 22,0 %, 7,5 %, 22,1 % відп. та 0,8 %, 7,1 %, 0,6 %, 13,6 % відп. (рис. 5.3). Тоді як в постменопаузі (3 група) вже при КРЛШ в порівнянні з НГЛШ відбувається збільшення індексних показників КДІ і КСІ на 7,1 % і 13,6% відп. ($p < 0,05$) відп. При КГЛШ в цій же групі зростання КДО, КДІ і КСО, КСІ склало 24,6 %, 25, 6 % і 44,7 % і 55,5 % відп. ($p < 0,05$).

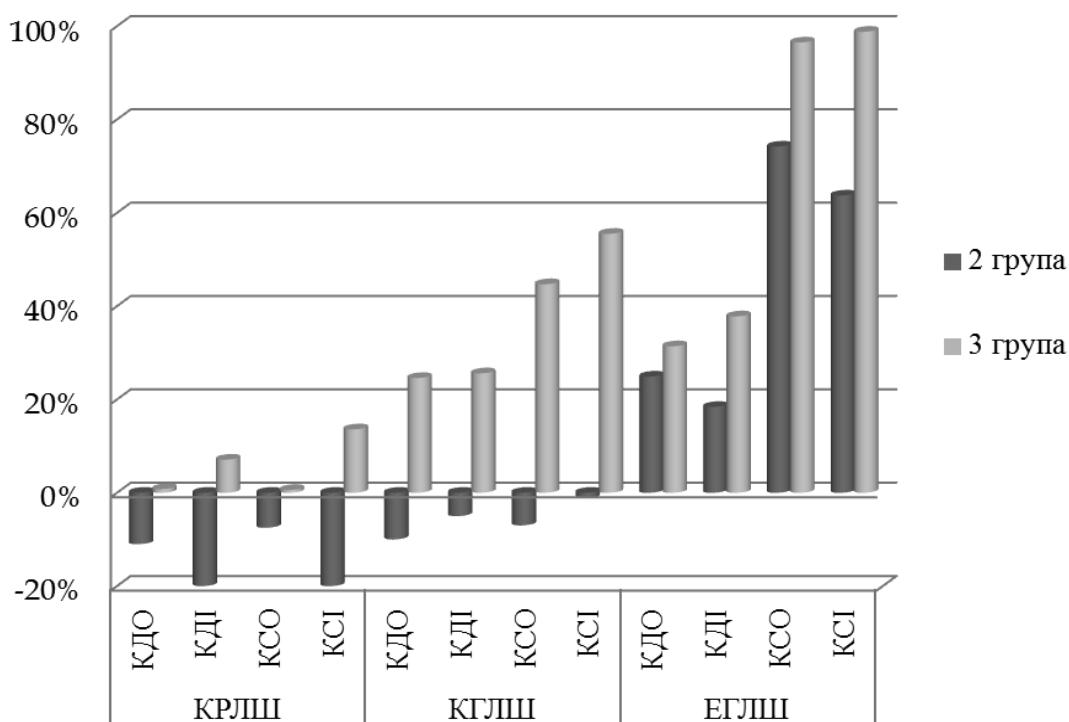


Рис. 5.3. Зростання показників об'єму ЛШ відносно значень при НГЛШ в періменопаузі і постменопаузі

Формування ЕГЛШ у жінок в обох фазах КП супроводжується збільшенням показників об'єму ЛШ, проте в постменопаузі ці зміни більш виражені. В періменопаузі (2 група) при ЕГЛШ зростання КДО, КДІ і КСО, КСІ склав 25,1 %, 18,4 % і 74,1 %, 64,2 %, відп. ($p < 0,05$), а в постменопаузі (3 група) різниця була ще більш виражена – 31,4 %, 37,8 % і 96,5 %, 98, 8 % відп. ($p < 0,05$).

Зміна ФВ залежно від типу РЛШ в 2 та 3 групах представлено на рис. 5.4. Як видно з поданого матеріалу, зниження ФВ відносно НГЛШ спостерігалось при КРЛШ, КГЛШ і ЕГЛШ в обох групах. При КРЛШ і КГЛШ в обох групах зниження було незначним. Найбільше зниження ФВ виявлене при ЕГЛШ: в періменопаузі (2 група) показник зменшився на 27,2 % тоді як в постменопаузі (3 група) – 32 %.

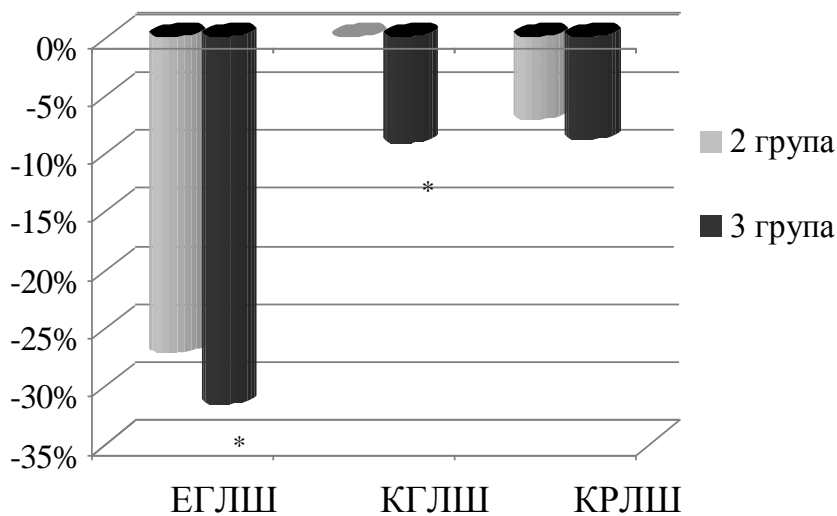


Рис. 5.4. Зміна ФВ відносно показників при НГЛШ

Таким чином формування ЕГЛШ у жінок при ГХ в постменопаузі супроводжується більш вираженими змінами досліджених показників, а саме збільшення об'єму ЛШ та зниження ФВ, в порівнянні з періменопаузою.

Показники системної гемодинаміки були також проаналізовані окремо для жінок в періменопаузі і постменопаузі. Отримані результати показників системної гемодинаміки в 2 та 3 групі представлено в табл. 5.2. Як видно

з поданого матеріалу, у жінок 2 групи максимальні цифри САТ, ДАТ, Сер.АТ. виявлені при ЕГЛШ, збільшення цих показників відносно НГЛШ склало 5,5 % ($p < 0,05$), 18,3 % ($p < 0,05$), 10,6 % ($p < 0,05$) відп. При КРЛШ і КГЛШ відносно НГЛШ збільшення цифр АТ було недостовірне. Крім того, на тлі найбільш високих цифр АТ при ЕГЛШ у жінок в 2-ій групі достовірно знижувалися показники ударного об'єму (УО) і ударного індексу (УІ) відносно НГЛШ на 12,5 % ($p < 0,05$) і 20,8 % ($p < 0,05$) відп. При КРЛШ і КГЛШ відносно НГЛШ зміни були недостовірні. Показники ХОК і систолічного індексу (СІ) в 2 групі достовірно не розрізнялися залежно від типу РЛШ. Значення ЗПОС при патологічних типах РЛШ зростали відносно показника при НГЛШ. При цьому максимальні значення виявлені у жінок з КГЛШ, де збільшення в порівнянні з НГЛШ склало 30,5 % ($p < 0,05$). В той же час у жінок фази постменопаузи (3 група) КП цифри САТ, ДАТ, сер.АТ виявлені при патологічних типах РЛШ не розрізнялися між собою і були достовірно вище порівняно з НГЛШ. В постменопаузі звертає на себе увагу зниження значень УО, УІ, ХОК, СІ при ЕГЛШ відносно НГЛШ. Так, показники УО і УІ у жінок в 3 групі достовірно знижувалися на 8,4 % ($p < 0,05$) і 13,7 % ($p < 0,05$) відп. При КРЛШ і КГЛШ відносно НГЛШ зміни були незначні. Показники ХОК і СІ знижувалися при ЕГЛШ порівняно з НГЛШ на 17,3 % ($p < 0,05$) і 20,7 % ($p < 0,05$) відп., в остальному – зміни були недостовірні. Збільшення ЗПОС виявлене при всіх патологічних типах РЛШ в порівнянні з НГЛШ, проте максимальні цифри спостерігалися при КГЛШ та ЕГЛШ, де зростання склало 27 % ($p < 0,05$) в обох випадках, тоді як при КРЛШ - 11,8 % ($p < 0,05$).

Таким чином, у жінок в обох обстежених групах найбільш негативний вплив на показники системної гемодинаміки чинить формування ЕГЛШ, що супроводжується зниженням показників УО та УІ, причому суттєвих змін залежно від фази КП знайдено не було.

Таблиця 5.2

Зміна системної гермодинаміки при різних типах РЛШ, Ме (Q1; Q3)

Показник	НГЛШ,		КРЛШ		КГЛШ		ЕГЛШ	
	2 група	3 група	2 група	3 група	2 група	3 група	2 група	3 група
САТ, мм рт. ст.	142,25 (140,0; 147,3)	149,5 (143,2; 153,7)	147,85 (143,5; 150,1)	160,75 (149,2; 174,5)	145,15 (140,3; 153,4)	160,15 (152,5; 176,8)	150,15 * (148,2; 159,5)	160,25** (155,3; 175,9)
ДАТ, мм рт. ст.	85,8 (80,0; 97,2)	93,3 (90,0; 97,7)	92,8 (89,8; 98,5)	100,8 (98,2; 109,1)	93,8 (90,2; 99,2)	100,2 (95,5; 108,8)	101,54 (95,5; 112,3)	100,48** (96,5; 109,1)
Сер.АТ., мм рт. ст.	105,4 (101,6; 111,6)	109,2 (101,1; 112,2)	110,15 (106,6; 116,6)	120,33** (118,9; 125,5)	110,83 (99,1; 116,3)	120,8 ** (116,8; 127,8)	116,6* (111,6; 119,2)	120,25** (113,6; 123,6)
S тіла, м ²	1,88 (1,77; 1,96)	1,84 (1,8; 1,93)	1,88 (1,8; 2,03)	1,83 (1,7; 2,03)	1,84 (1,78; 2,11)	1,89 (1,67; 1,98)	2,0 (1,98; 2,06)	1,84 (1,8; 2,03)
УО, мл	73,92 (66,2; 84,3)	68,62 (62,4; 73,4)	67,98 (53,4; 67,8)	67,08 (45,6; 67,5)	67,67 (59,3; 67,7)	74,08 (61,7; 75,2)	64,67* (62,8; 89,0)	62,87 (63,6; 80,2)
УІ, мл/м ²	39,24 (36,4; 43,2)	36,59 (30,2; 41,1)	35,95 (34,2; 39,7)	34,37 (31,1; 39,7)	37,17 (35,2; 41,1)	40,07 (35,4; 44,8)	31,04* (30,0; 38,6)	31,55 (28,9; 35,4)
ХОК, л	5,15 (4,3; 6,2)	5,26 (3,7; 5,4)	4,75 (4,7; 5,4)	4,7 (4,36; 5,46)	4,70 (4,1; 4,9)	5,26 (4,7; 6,1)	5,12 (5,07; 7,2)	4,35 ** (4,24; 6,4)
СІ, л хв ⁻¹ ·м ⁻²	2,76 (2,4; 3,2)	2,59 (1,99; 2,89)	2,54 (2,3; 3,6)	2,48 (2,47; 3,14)	2,5 (2,3; 2,7)	2,86 ** (2,5; 3,36)	2,41 * (3,0; 4,0)	2,21 (2,4; 3,5)
ЗПОС, дін с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1476,6 (1387,2; 1756,2)	1572,3 (1512,3; 1896,3)	1748,8 (1744; 1986,4)	1758,3* (1617,4; 2258,9)	1926,7 * (1832,2; 2035,7)	1999,8** (1692,4; 2095,6)	1725,0 (1697,0; 1999,0)	2006,4** (1962,3; 2160,9)

Примітки:

- * - достовірна відмінність в 2 – й групі при $p < 0,05$;
- ** - достовірна відмінність в 3 – й групі при $p < 0,05$.

З метою систематизації отриманих даних був проведений кореляційний аналіз (табл. 5.3), який показав, що частота виявлення НГЛШ має прямі негативні зв'язки з віком, рівнем АТ, показниками ІМТ та вибраними характеристиками КС, причому найбільший ступінь зв'язку виявлено для віку та САТ ($r = -0,56$ та $r = -0,619$ відп.). Формування патологічних варіантів РЛШ має позитивні прямі кореляційні зв'язки слабкої сили з віком, рівнем САТ та ДАТ, що зрозуміло. Однак додатково процес формування ЕГЛШ має позитивні зв'язки з ІМТ та ММІ ($r = 0,201$ та $r = 0,246$ відп.).

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки типу РЛШ з деякими чинниками ризику

Показник	Кореляція по Спірмену, R					p
	вік	САТ	ДАТ	ІМТ	ММІ	
НГЛШ	-0,56	-0,619	-0,529	-0,277	-0,301	< 0,05
КРЛШ	0,205	0,226	0,197	-	-	< 0,05
КГЛШ	0,263	0,29	0,202	-	-	< 0,05
ЕГЛШ	0,248	0,328	0,349	0,201	0,246	< 0,05

5.2 Зміна деяких показників системного запалення в залежності від типу РЛШ лівого шлуночка у жінок в клімактеричному періоді

Виявлені зміни вмісту СРБ і вивчених цитокінів залежно від типу РЛШ міокарду в різні фази КП представлені в таблиці 5.4.

Збільшення вмісту СРБ (рис. 5.5) в періменопаузі (2 група) було достовірним при КГЛШ і ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ, зростання відповідних показників склало 37,7 % ($p < 0,05$) і 61,4 % ($p < 0,05$) відп. В постменопаузі (3 група) значущим збільшення рівнів СРБ ставало при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст СРБ був вищий на 24,6 % ($p < 0,05$). Слід також підкреслити, що рівні СРБ при КГЛШ і ЕГЛШ в періменопаузі та постменопаузі достовірно не розрізнялися між собою.

Вміст СРБ і цитокінів залежно від типу РЛШ в різні фази КП, Ме (Q1; Q3)

Показник	Періменопауза (2 група)				Постменопауза (3 група)			
	НГЛШ	КРЛШ	КГЛШ	ЕГЛШ	НГЛШ	КРЛШ	КГЛШ	ЕГЛШ
СРБ, мг/л	1,14 (0,4; 2,2)	1,34 (0,28;1,97)*	1,57 (0,6; 3,15)*	1,84 (0,8; 3,47)*	1,34 (0,21; 2,4)	1,24 (0,33; 1,5)	1,34 (0,56; 1,89)	1,67 (0,5;2,4) ^Δ
ІЛ - 1β, пг/мл	9,35 (7,7; 16,2)	10,8 (9,0;24,5)	14,25 (9,3; 19,8)*	16,9 (12,7; 20,5)*	10,0 (8,2; 15,4)	9,1 (5,7 - 16,6)	7,6 (4; 11,5)	17,9 (9,5; 22,7) ^Δ
ІЛ - 8, пг/мл	18,85 (17,5; 41,9)	35,9 (32,1; 43,2)*	37,55 (24,5; 45,5)*	42,2 (39,3; 50,2)*	22,55 (16,1; 38,6)	22,1 (14,6; 37,2)	18,6 (14,6;33,0)	39,7 (34,4; 56,7) ^Δ
ФНП-α, пг/мл	5,15 (0; 11,9)	9,2 (4,2; 12,3)	10,25 (3,9; 12,9)*	13,0 (5,9; 18,7)*	5,2 (0; 10,8)	7,7 (2,2; 11,7)	10,2 (4,0; 14,3) ^Δ	8,5 (5,2; 15,7) ^Δ

115

Примітки:

- * - достовірна відмінність з показниками НГЛШ в 2-ій групі, $p < 0,05$,
- Δ - достовірна відмінність з показниками НГЛШ в 3-ій групі, $p < 0,05$.

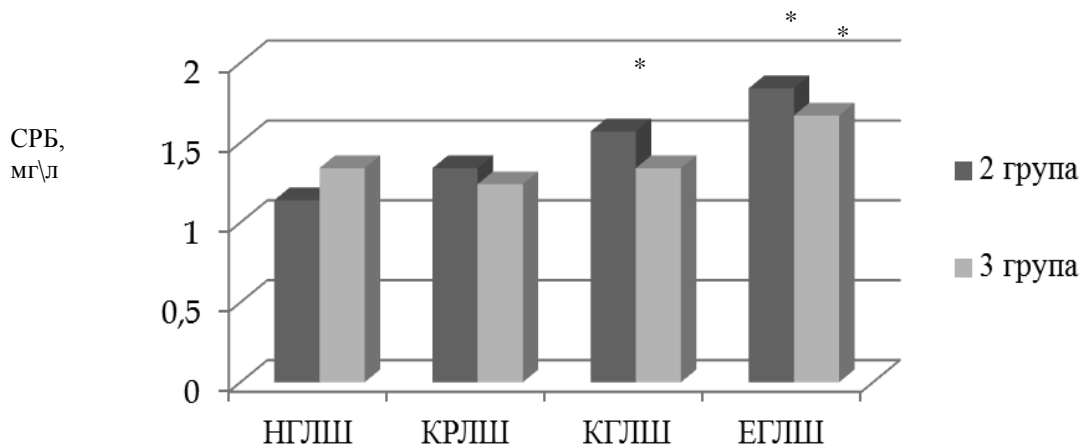


Рис. 5.5. Зміни вмісту СРБ залежно від типу РЛШ

Зміни рівнів ІЛ - 1 β в залежності від типу РЛШ у жінок в різні фази КП мали спільний характер з аналогічною динамікою вмісту СРБ (рис. 5.6).

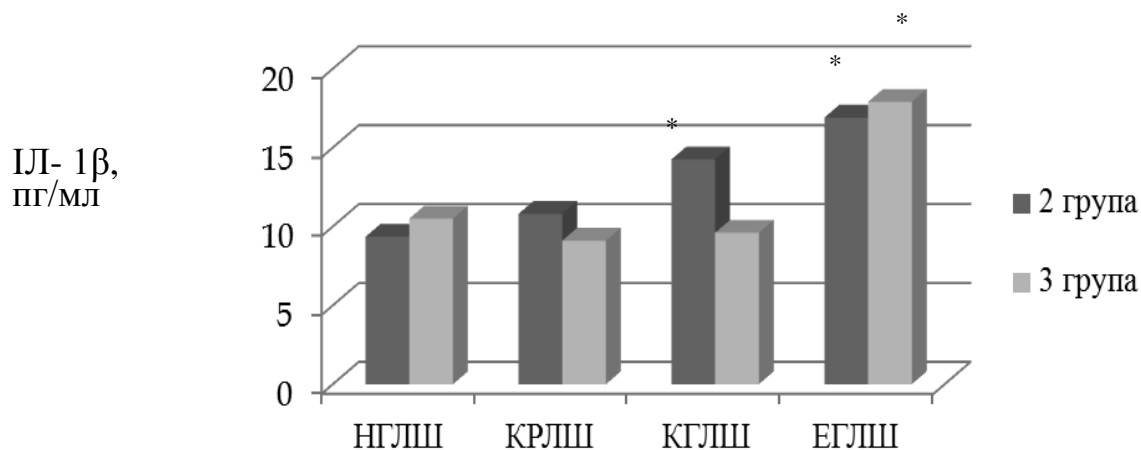


Рис. 5.6. Зміни вмісту ІЛ- 1 β залежно від типу РЛШ

Як видно з поданого матеріалу, збільшення вмісту ІЛ- 1 β в періменопаузі (2 група) ставало достовірним при КГЛШ і ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ, де зростання склало 31,9 % ($p < 0,05$) і 80,7 % ($p < 0,05$) відп. В постменопаузі (3 група) значущим збільшення ставало тільки при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст ІЛ- 1 β був більший на 70,5 % ($p < 0,05$). Крім того, при ЕГЛШ рівні ІЛ- 1 β в періменопаузі і постменопаузі достовірних відмінностей не мали.

Рівні ІЛ- 8 в періменопаузі (2 група) були достовірно вище при всіх патологічних типах РЛШ в порівнянні з НГЛШ (рис. 5.7). Зокрема вміст ІЛ – 8 при КРЛШ був збільшений на 90,5 % ($p < 0,05$), при КГЛШ - на 99,2 % ($p < 0,05$), при ЕГЛШ на 123,9 % ($p < 0,05$). В той же час в постменопаузі (3-я група) значущим збільшення ставало тільки при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст ІЛ- 8 був вищий на 76,5 % ($p < 0,05$). Звертає увагу той факт, що рівень ІЛ – 8 при КРЛШ і КГЛШ в постменопаузі в порівнянні з періменопаузою був достовірно нижче ($22,1 \pm 1,85$ і $19,6 \pm 6,4$ проти $35,9 \pm 6,4$ і $37,55 \pm 6,1$ відп., $p < 0,05$), а вже при ЕГЛШ відмінності були відсутні.

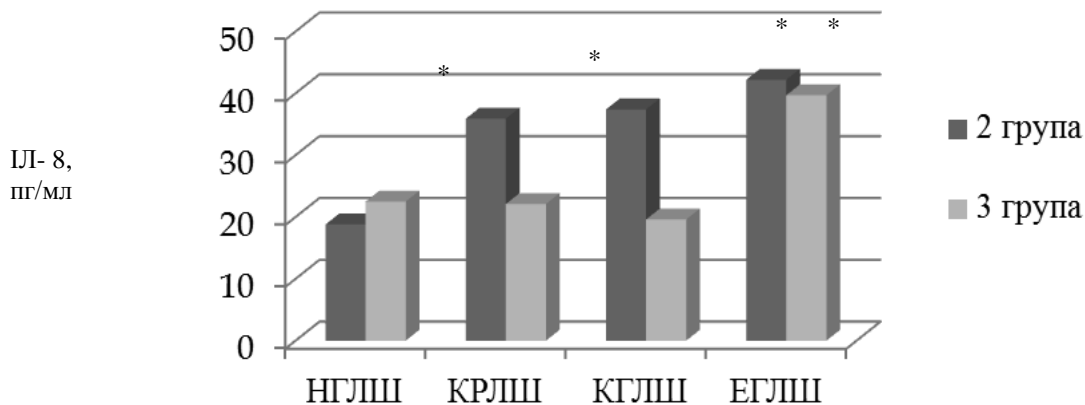


Рис. 5.7. Зміна вмісту ІЛ - 8 залежно від типу РЛШ

Збільшення вмісту ФНП - α в 2 групі також ставало достовірним при усіх патологічних типах РЛШ в порівнянні з НГЛШ. Зокрема його вміст при КРЛШ був збільшений в 1,8 рази ($p < 0,05$), при КГЛШ - в 2 рази ($p < 0,05$), при ЕГЛШ в 2,5 рази ($p < 0,05$). В постменопаузі (3 група) значущим збільшення ФНП - α ставало при КГЛШ і ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ його вміст було вище в 1,9 і 2,4 рази відп. ($p < 0,05$). При цьому, відмінності рівня ФНП - α в постменопаузі в порівнянні з піріменопаузою при різних типах патологічного РЛШ були відсутні (рис. 5.8).

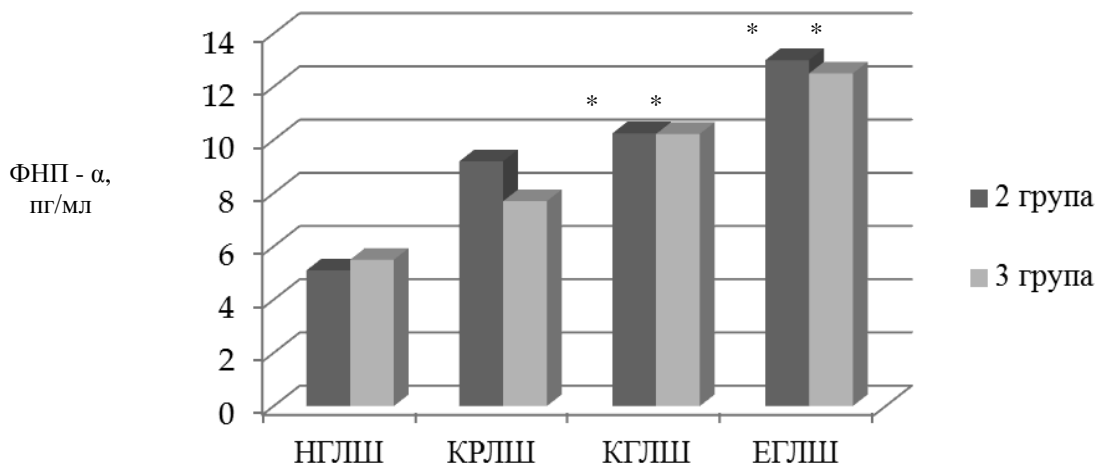


Рис. 5.8. Зміни вмісту ФНП - α залежно від типу РЛШ

Встановлено зв'язок типів РЛШ у обстежених жінок з ГХ в клімактеричному періоді та показників СЗ, а також ступеня РССУ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки різних типів РЛШ з деякими показниками системного запалення та ступенем РССУ

Показник	Кореляція по Спірмену, R					p
	СРБ	ІЛ-8	ІЛ-1 β	ФНП - α	РССУ	
НГЛШ	-0,219	-0,348	-0,298	-0,316	-0,258	< 0,05
ЕГЛШ	0,205	0,31	0,282	0,23	0,205	< 0,05

Як видно з поданого матеріалу, у обстежених жінок в клімактеричному періоді простежується наявність негативних прямих кореляційних зв'язків слабкої сили між НГЛШ та вивченими показниками, причому найбільший ступень зв'язку виявлений з рівнем ІЛ – 8 ($r = -0,348$). Та навпаки, простежуються позитивні зв'язки слабкої сили між ЕГЛШ та вивченими показниками, причому найбільший ступень зв'язку теж виявлений з рівнем ІЛ – 8 ($r = 0,310$). Інші варіанти РЛШ не показують наявності зв'язків з показниками СЗ та РССУ.

5.3. Зміна клітинного складу імунної системи в залежності від типу РЛШ у жінок в клімактеричному періоді

Були проаналізовані зміни абсолютної та відносної кількості досліджених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, з урахуванням активованих клітин, в 2 та 3 групі дослідження (табл. 5.6). Як видно з поданого матеріалу, при НГЛШ особливих різниць в абсолютній та відносній кількості популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, з урахуванням активованих клітин в групах не виявлено.

При початковій стадії РЛШ типу КРЛШ достовірної різниці в абсолютній та відносній кількості популяцій та субпопуляцій лімфоцитів між показниками у жінок КП з ГХ (2 та 3 групи) також не виявлено, за винятком CD25⁺ - лімфоцитів. В 3 групі абсолютна та відносна кількість CD25⁺_{заг.} - лімфоцитів була достовірно більше ($p < 0,05$), ніж в 2 групі (31,0 % (0,5 Гл) та 20,0 % (0,31 Гл) відп.); абсолютна та відносна кількість CD25⁺_{акт.} клітин також була більше (16,0 % (0,28 Гл) та 8,5 % (0,18 Гл) відп.).

Загальний вміст лімфоцитів у жінок з КГЛШ в 3 групі виявився значно меншим ($p < 0,05$), ніж в 2 – й групі (1,46 (1,37; 1,75) та 1,69 (1,55; 2,12) відп.). Це обумовило несиметричні зміни абсолютної та загальної кількості всіх досліджених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, у тому числі активованих клітин. Зокрема у жінок 3 групи порівняно з 2 групою отримано підвищення вмісту абсолютної та загальної кількості CD3⁺_{акт.}–, CD8⁺_{акт.}–, CD16⁺_{заг.}–, CD16⁺_{акт.}–, CD22⁺_{заг.}–, CD22⁺_{акт.}–, CD25⁺_{заг.}– лімфоцитів. Проте абсолютна та загальна кількості CD4⁺_{заг.}– та CD4⁺_{акт.}– лімфоцитів вища в 2 групі. Значення Т – РІ та CD2 – РІ знаходяться в межах норми в обох групах, однак показники Т – РІ достовірно знижені в 2 групі порівняно з 3 групою (1,43 (1,32; 1,84) та 1,65(1,33; 2,08) відп.).

Загальний вміст лімфоцитів у жінок з ЕГЛШ в 3 групі виявився також значно нижчим ($p < 0,05$) в порівнянні з 2 групою (1,46 (1,24; 20,9) та 1,95 (1,34; 20,0) відп.). Це також обумовило несиметричні зміни абсолютної та загальної кількості всіх досліджених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, у тому числі активованих клітин. Зокрема у жінок 2 групи отримано збільшення вмісту абсолютної кількості $CD3^{+}_{заг.-}$, $CD4^{+}_{заг.-}$, $CD8^{+}_{заг.-}$, $CD16^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів та відносної для $CD4^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів. Однак у жінок 3 групи порівняно з 2 групою виявлено збільшення вмісту абсолютної та загальної кількості $CD3^{+}_{акт.-}$, $CD8^{+}_{акт.-}$, $CD16^{+}_{акт.-}$, $CD25^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів. Значення T –PI та CD2 - PI знаходяться в межах норми в обох групах, та показники T – PI достовірно знижені в 3 групі порівняно з 2 групою (1,62 (1,13; 2,08) та 1,85(1,62; 2,47) відп.).

Таким чином, в кожній групі мали місце певні особливості змін клітинного складу ІС в залежності від типів РЛШ. Зокрема в 2 групі при ЕГЛШ отримані максимальні показники вмісту лімфоцитів. Також звертає на себе увагу факт підвищення вмісту $CD8^{+}_{акт.-}$ лімфоцитів при ЕГЛШ та КГЛШ та найменші рівні абсолютної та відносної кількості $CD16^{+}_{заг.-}$ та $CD25^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів при початковому РЛШ, тобто КРЛШ. В 3 групі при ЕГЛШ та КГЛШ виявлені найнижчі показники лімфоцитів, що відбилося на розрахунку абсолютної кількості клітин окремо в популяціях. При КРЛШ, КГРШ та ЕГЛШ порівняно з НГЛШ відбувається підвищення вмісту абсолютної та загальної кількості $CD8^{+}_{акт.-}$, $CD22^{+}_{заг.-}$, $CD22^{+}_{акт.-}$ лімфоцитів, а також $CD25^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів, за виключенням показників при ЕГЛШ. Таким чином в 2 групі при КГЛШ та ЕГЛШ виникає підвищення тільки активованих T –кілерів ($CD8^{+}$), тоді як в 3 групі додатково до цього підвищуються загальні В – лімфоцити ($CD22^{+}$) та активовані лімфоцити ($CD25^{+}$).

**Кількість основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів при різних типах РЛШ
у жінок в клімактеричному періоді, Ме (Q1; Q3)**

Показник		НРЛШ, n = 49		КРЛШ, n = 12		КГЛШ, n = 15		ЕГЛШ, n = 16	
		2 група, n = 12	3 група, n = 10	2 група, n = 5	3 група, n = 7	2 група, n = 8	3 група, n = 7	2 група, n = 9	3 група, n = 7
1		2	3	4	5	6	7	8	9
Лімфоцити, Гл		1,80 (1,53;1,94)	1,83 (1,09; 2,34)	1,6 (1,24; 1,81)	1,72 (1,4; 2,0)	1,69* (1,55; 2,12)	1,46 ^{*,**,*} , Δ (1,37; 1,75)	1,95* (1,34; 20,0)	1,46 ^{*,**,*} , Δ (1,24; 20,9)
CD3 ⁺ _{заг.}	%	62,0 (56,0; 65,5)	63,0 (60,0; 64,0)	53,0 (51,0; 64,0)	60,0 (55,0; 65,5)	62,5 (58,5; 66,5)	63,0 (55,0; 68,0)	65,0 (62,0; 66,0)	63,0 (59,0; 73,0)
	Гл	1,0 (0,99; 1,2)	1,1 (0,65; 1,47)	1,1 (0,68; 1,02)	1,06 (0,83; 1,7)	1,13 (0,82; 1,32)	1,06 (0,83; 1,73)	1,21* (0,82; 1,33)	0,93* (0,76; 1,2)
CD3 ⁺ _{акт.}	%	21,0 (16,5; 23,5)	29,5 (24,0; 34,0)	25,0 (20,0; 28,0)	27,0 (25,0; 29,0)	23,0* (21,0; 25,0)	28,0* (26,0; 39,0)	23,0 (22,0; 27,0)	29,0 (24,0; 37,0)
	Гл	0,37 (0,32; 0,44)	0,45 (0,31; 0,49)	0,38 (0,31; 0,45)	0,45 (0,38; 0,81)	0,39* (0,32; 0,52)	0,45* (0,38; 0,81)	0,44* (0,31; 0,53)	0,51* (0,35; 0,54)
CD4 ⁺ _{заг.}	%	40,0 (34,7; 45,0)	42,5 (38,0; 47,0)	37,0** (33,0; 45,0)	38,5 (33,0; 40,0)	45,0 ^{*,**} (3,75; 47,0)	38,0* (33,0; 40,0)	47,0 ^{*,**} (40,0; 49,0)	40,0* (35,0; 48,0)
	Гл	0,71 (0,54; 0,85)	0,68 (0,30; 0,88)	0,65** (0,41; 0,72)	0,69 (0,52; 0,93)	0,77 ^{*,**} (0,47; 0,95)	0,62* (0,52; 0,83)	0,74 ^{*,**} (0,71; 0,94)	0,63* (0,50; 0,73)

Продовження таблиці 5.6

1		2	3	4	5	6	7	8	9
CD4 ⁺ акт.	%	15,75 (14,0; 20,5)	17,5 (13,0; 24,0)	18 (15,0; 21,0)	15,0 (13,0; 21,0)	18,0 (15,0; 20,0)	15,0 (13,0; 21,0)	20,5 ^Δ (17,0; 22,0)	19,0 (13,0; 25,0)
	ГЛ	0,3 (0,26; 0,34)	0,24 (0,15; 0,42)	0,34 (0,17; 0,38)	0,26 (0,22; 0,36)	0,28 (0,22; 0,47)	0,26 (0,22; 0,36)	0,42 ^Δ (0,2; 0,5)	0,26 (0,23; 0,44)
CD8 ⁺ заг.	%	24,0 (20,0; 29,5)	24,5 (19,0; 29,0)	21,0 (17,0; 23,0)	21,0 (20,0; 30,0)	22,25 (20,5; 32,0)	28,0 ^{**} (23,0; 30,0)	24,0 (22,0; 29,0)	22,0 (16,0; 30,0)
	ГЛ	0,45 (0,39; 0,48)	0,46 (0,2; 0,56)	0,31 (0,26; 0,37)	0,47 (0,29; 0,60)	0,46 (0,39; 0,57)	0,47 (0,26; 0,60)	0,44 [*] (0,28; 0,59)	0,30 [*] (0,18; 0,71)
CD8 ⁺ акт.	%	6,0 (4,0; 9,0)	8,25 (8,0; 11,0)	6,0 (4,0; 8,0)	12,0 ^Δ (8,0; 15,0)	7,75 [*] (6,5; 9,75)	13,0 ^{*, Δ} (8,0; 15,0)	8,0 ^{*,**} (6,0; 15,0)	13,0 ^{*, Δ} (6,0; 23,0)
	ГЛ	0,12 (0,07; 0,15)	0,16 (0,1; 0,27)	0,07 (0,06; 0,13)	0,25 ^Δ (0,12; 0,36)	0,14 ^{*,**} (0,09; 0,16)	0,25 ^{*, Δ} (0,12; 0,36)	0,17 ^{*,**} (0,05; 0,21)	0,26 ^{*, Δ} (0,11; 0,44)
CD16 ⁺ заг.	%	27,5 (20,0; 30,0)	29,0 (27,0; 32,0)	24,0 (23,5; 27,0)	28,0 (22,0; 32,0)	18,5 ^{*,**, Δ} (17,0; 27,0)	28,0 [*] (22,0; 32,0)	26,0 (23,0; 28,0)	29,0 (21,0; 30,0)
	ГЛ	0,44 (0,33; 0,59)	0,52 (0,22; 0,65)	0,42 (0,29; 0,44)	0,45 (0,39; 0,78)	0,33 ^{*,**, Δ} (0,26; 0,46)	0,45 [*] (0,39; 0,78)	0,47 [*] (0,3; 0,55)	0,39 [*] (0,30; 0,47)
CD16 ⁺ акт.	%	10,0 (6,5; 14,0)	14,0 (8,0; 20,0)	11,0 (10,0; 13,0)	13,0 (10,0; 14,5)	7,75 [*] (4,5; 15,0)	13,0 [*] (10,0; 14,5)	8,0 [*] (7,0; 13,0)	16,0 [*] (8,0; 18,0)
	ГЛ	0,17 (0,08; 0,28)	0,23 (0,1; 0,4)	0,21 (0,11; 0,26)	0,22 (0,14; 0,31)	0,13 [*] (0,09; 0,23)	0,22 [*] (0,15; 0,31)	0,17 (0,1; 0,19)	0,19 (0,14; 0,34)
CD22 ⁺ заг.	%	20,0 (17,0; 26,0)	17,0 (13,0; 24,0)	20,0 (17,0; 21,0)	20,0 ^Δ (16,0; 28,0)	20,5 [*] (16,0; 23,0)	25,0 ^{*, Δ} (18,0; 28,0)	20,0 (19,0; 23,0)	25,0 ^Δ (18,0; 27,0)
	ГЛ	0,27 (0,3; 0,44)	0,22 (0,18; 0,39)	0,25 (0,22; 0,30)	0,42 ^Δ (0,22; 0,60)	0,35 [*] (0,23; 0,49)	0,42 ^{*, Δ} (0,22; 0,60)	0,35 (0,24; 0,42)	0,32 ^Δ (0,22; 0,56)

Продовження таблиці 5.6

1		2	3	4	5	6	7	8	9
CD22 ⁺ _{акт}	%	5,5 (2,0; 9,5)	7,0 (6,0; 10,0)	7,5 (6,0; 8,0)	12,0 ^Δ (6,0; 13,0)	5,5* (3,75; 7,5)	12,0* ^Δ (6,0; 13,0)	8,0 (6,0; 9,0)	11,0 (5,0; 14,0)
	Гл	0,08 (0,03; 0,18)	0,09 (0,05; 0,18)	0,13 (0,11; 0,15)	0,18 ^Δ (0,08; 0,25)	0,1* (0,05; 0,14)	0,18* ^Δ (0,08; 0,25)	0,13 (0,1; 0,16)	0,14 ^Δ (0,07; 0,26)
CD25 ⁺ _{заг.}	%	26,0 (20,5; 32,0)	33,0 (21,0; 37,0)	20,0* ^Δ (19,0; 27,0)	31,0* (29,0; 34,0)	24,5* ^{**} (21,0; 34,5)	31,0* (29,0; 34,0)	27,0* ^{**} (19,0; 30,0)	34,0* (28,0; 39,0)
	Гл	0,43 (0,31; 0,61)	0,45 (0,34; 0,54)	0,31* ^Δ (0,23; 0,43)	0,5* (0,44; 0,72)	0,44* ^{**} (0,29; 0,65)	0,52* (0,44; 0,72)	0,46* ^{**} (0,27; 0,59)	0,57* (0,45; 0,62)
CD25 ⁺ _{акт}	%	8,5 (7,5; 12,0)	12,0 (7,0; 16,0)	8,5* (8,0; 13,0)	16,0* ^Δ (12,0; 19,0)	11,75 (9,5; 13,5)	16,0 ^Δ (12,0; 19,0)	10,0* (9,0; 14,0)	18,0* (16,0; 24,0)
	Гл	0,15 (0,12; 0,21)	0,18 (0,08; 0,25)	0,18* (0,08; 0,2)	0,28* ^Δ (0,18; 0,34)	0,24 (0,12; 0,29)	0,28 ^Δ (0,18; 0,34)	0,15 (0,12; 0,19)	0,14 (0,09; 0,21)
T - PI		1,78 (1,25; 2,25)	1,54 (1,3; 2,0)	1,95* (1,9; 2,0)	1,65* (1,33; 2,0)	1,43* (1,32; 1,84)	1,65* (1,33; 2,08)	1,85* (1,62; 2,47)	1,62* (1,13; 2,08)
CD2 - IPI		0,86 (0,31; 1,0)	0,76 (0,64; 0,88)	0,85 (0,83; 0,88)	0,82 (0,64; 0,89)	0,84 (0,74; 0,98)	0,82 (0,64; 0,89)	0,90 (0,85; 1,02)	0,95 (0,55; 1,02)

Примітки:

- * - достовірна різниця між групами при однаковому типі РЛШ, $p < 0,05$,
- ** - достовірна різниця з КРЛШ в групі, $p < 0,05$,
- Δ - достовірна різниця з НГЛШ в групі, $p < 0,05$.

Зміни ІА також були досліджені окремо в групах залежно від типу РЛШ (табл. 5.7). У жінок 3 – ї групи при формуванні патологічних типів РЛШ відбувалися достовірні зміни тільки показника ІА_{CD25+}. В той же час у жінок 2 – ї групи при КРЛШ та КГЛШ підвищуються показники ІА_{CD22+} та ІА_{CD16+}, тоді як при ЕГЛШ значення ІА аналогічні до показників при НГЛШ. Звертає на себе увагу той факт, що у жінок в постменопаузі (3 – я група) порівняно з жінками в періменопаузі (2 – а група) при КРЛШ та КГЛШ показники ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+} значно вищі ($p < 0,05$). Це ще раз наочно демонструє підвищення активності Т – кілерів та В – лімфоцитів в фазі постменопаузи КП, причому ці зміни супроводжують формування інших патологічних станів в процесі розвитку захворювань.

З метою систематизації та узагальнення отриманих результатів був проведений системний кореляційний аналіз по Спірмену (R). Патологічні типи РЛШ, а саме КРЛШ, КГЛШ та ЕГЛШ, не виявили достовірних зв'язків. Однак встановлені позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили НГЛШ та кількістю моноцитів ($R = 0,209$, $p < 0,05$), а також зворотні зв'язки з кількістю $CD3^{+}_{акт.}$, $CD8^{+}_{акт.}$, $CD16^{+}_{акт.}$, $CD22^{+}_{акт.}$ ($R = -0,285$, $R = -0,266$, $R = -0,215$, $R = -0,245$ відп., $p < 0,05$). Такі результати ще раз підкреслюють участь моноцитів, клітин специфічного та неспецифічного імунітету з кілерною дією та В – лімфоцитів в формуванні патологічних змін міокарда ЛШ при ГХ.

Показники ІА у обстежених жінок, $M \pm m$

Показ- ник	НГЛШ		КРЛШ		КГЛШ		ЕГЛШ	
	2 група	3 група	2 група	3 група	2 група	3 група	2 група	3 група
ІА _{CD3+}	0,45 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,37 ± 0,06	0,45 ± 0,03	0,34 ± 0,07 ^{*, Δ}	0,47 ± 0,03 ^Δ	0,38 ± 0,01	0,43 ± 0,01
ІА _{CD4+}	0,42 ± 0,06	0,44 ± 0,06	0,46 ± 0,05	0,43 ± 0,06	0,46 ± 0,04	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,03
ІА _{CD8+}	0,30 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,28 ± 0,02 ^Δ	0,44 ± 0,02 ^Δ	0,27 ± 0,04 ^Δ	0,50 ± 0,02	0,33 ± 0,01	0,38 ± 0,01
ІА _{CD16+}	0,34 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,45 ± 0,05 [*]	0,41 ± 0,02	0,46 ± 0,04 [*]	0,47 ± 0,02	0,32 ± 0,03 ^Δ	0,45 ± 0,03 ^Δ
ІА _{CD22+}	0,24 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,31 ± 0,03 ^{*, Δ}	0,46 ± 0,04 ^Δ	0,34 ± 0,02 ^{*, Δ}	0,46 ± 0,04 ^Δ	0,38 ± 0,06 [*]	0,36 ± 0,06
ІА _{CD25+}	0,41 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,49 ± 0,03 ^{**}	0,47 ± 0,02	0,48 ± 0,02 ^{**}

Примітка:

- * - достовірна відмінність з НГЛШ в 2 – й групі, $p < 0,05$;
- ** - достовірна відмінність з НГЛШ в 3 – й групі, $p < 0,05$;
- Δ - достовірна відмінність між групами при однаковому типі РЛШ, $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ. ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ

6.1. Особливості розвитку клімактеричного синдрому на тлі гіпертонічної хвороби у жінок в різні фази клімактеричного періоду

Методом анкетування по опитувачу Купермана в модифікації Уварової у обстежених жінок в КП була зроблена сумарна оцінка ММІ загалом та окремо у підгрупах в балах, що подано в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Оцінка в балах КС по ММІ та окремо в підгрупах, $M \pm m$

Показник	ММІ	Підгрупи опитувача		
		ОЕ	ПЕ	НЕ
Група 1, n=27	23,52 ± 1,72	1,11 ± 0,18	6,59 ± 0,85	15,48 ± 1,01
Група 2, n=34	31,51 ± 0,97* ^Δ	3,55 ± 0,22	6,26 ± 1,72 ^Δ	20,56 ± 0,67* ^Δ
Група 3, n=31	37,48 ± 2,31* ^Δ	4,45 ± 0,44	8,19 ± 0,59* ^Δ	26,45 ± 1,32* ^Δ

Примітки:

1. * - відмінність з 1 групою, $p < 0,05$,
2. Δ – відмінність між 2 та 3 групами, $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, найбільші бали загального ММІ та в підгрупах опитувача виявлені в 3 групі, тобто у жінок в постменопаузі з ГХ, причому ці показники вищі, ніж у здорових жінок в періменопаузі (1 група) та жінок з ГХ в періменопаузі (2 група). Слід зазначити,

що важкі форми порушень, що зустрічаються в структурі КС у 6 жінок (19,4%) 3 –ї групі, є показом для психологічної і фармакологічної корекції.

Відомо, що приєднання КС до ГХ погіршує перебіг основного захворювання, а також при ГХ частіше зустрічаються тяжкі форми КС. Це твердження також підтвердилося при аналізі показників КС відповідно до стадії ГХ та ступеня підвищення АТ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Характеристика клімактеричного синдрому на тлі ГХ

Показник	Гіпертонічна хвороба			
	I стадія	II стадія	АГ1 ступ.	АГ 2 ступ.
Кількість, n :	22	43	40	25
Вік, роки	53,8 ± 4,1	54,2 ± 2,9	51,9 ± 5,2	57,4 ± 4,5
Вік менопаузи, роки:	48,9 ± 3,1	48,1 ± 3,9	48,5 ± 4,8	48,2 ± 3,9
Тривалість постменопаузи, роки:	12,9 ± 2,7*	9,9 ± 2,2*	10,1 ± 3,1	11,5 ± 3,0
Розподіл по групах, n (%) :				
2 група	12 (54,5)	22 (51,2)	26 (65)**	8 (22,9)**
3 група	10 (45,5)	21 (48,8)	14 (35)**	17 (77,1)**
Ступінь важкості КС:				
немає, n (%) :	-	-	-	-
легкий, n (%) :	15 (68,2)	29 (67,4)	26 (65,0)	17 (68,0)
середній, n (%) :	7 (31,8)*	8 (18,6)*	9 (22,5)	6 (24,0)
тяжкий, n (%) :	-	6 (14,0)	5 (10,0)	3 (12,0)
Характеристика КС:				
ММІ, бали (M ± m):	30,0 ± 5,6*	38,5 ± 7,8*	32,9 ± 8,1	35,2 ± 6,4
обмінно – ендокринні розлади, бали (M ± m):	3,4 ± 1,1	4,3 ± 1,3	4,2 ± 1,2	3,9 ± 0,9
психо – емоційні розлади, бали (M ± m):	6,3 ± 2,1	7,3 ± 2,5	6,7 ± 2,8	7,1 ± 2,4
нейро – ендокринні розлади, бали (M ± m):	22,2 ± 5,1	23,8 ± 5,8	21,9 ± 4,9	24,2 ± 5,3

Примітки:

1. * - достовірна відмінність показників між стадією ГХ, $p < 0,05$,
2. ** - достовірна відмінність показників між ступ. АГ, $p < 0,05$.

Як видно з поданого матеріалу, в нашому дослідженні КС легкого ступеня тяжкості зустрічався в однаковій відносній кількості випадків залежно від стадії ГХ та ступеня підвищення АТ. Тяжкий ступінь КС не зустрічається при ГХ I ст., тоді як при ГХ II ст. – в 14% випадків, а при АГ 1 та 2 ступ. - майже в однаковій відносній кількості випадків (10,0% та 12,0 % відп.). Середній ступінь важкості КС частіше діагностувався при ГХ I ст. (31,8 %), та частота випадків також не мала різниці залежно від ступеня підвищення АТ. Загальний бал ММІ збільшувався відповідно при ГХ II стадії та 2-му ступені підвищення АТ, проте окремо у підгрупах відмінностей не було.

При кореляційно-регресивному аналізі була виявлена пряма залежність між рівнем АТ та значеннями загального ММІ та окремо в підгрупах (табл 6. 3).

Таблиця 6.3

Кореляція між показниками АТ і характеристиками прояву КС у жінок

Показник	Кореляція (по Спірмену), R				
	ММІ	ОЕ	ПЕ	НЕ	p
САТ, мм рт.ст.	0,365	0,512	0,214	0,325	< 0,01
ДАТ, мм рт.ст.	0,245	0,256	-	-	< 0,05
АТсер. , мм рт.ст.	0,407	0,628	-	0,442	< 0,01

Найтісніший ступінь кореляції віднайден між показниками ММІ та рівнем САТ і сер.АТ ($R = 0,365$ та $R = 0,407$ відп., $p < 0,01$). Також має місце позитивний прямолінійний зв'язок середньої сили між рівнем САТ та АТсер. з показниками в підгрупі обмінно-ендокринних (ОЕ) порушень ($R = 0,512$ та $R = 0,628$ відп., $p < 0,01$). Ступінь ПЕ порушень у складі КС має кореляцію слабкої сили тільки з рівнем САТ ($R = 0,214$, $p < 0,01$). Ступінь нейрон-ендокринних (НЕ) порушень у складі КС має кореляцію середньої сили з рівнем САТ ($R = 0,325$, $p < 0,01$) та сер.АТ ($R = 0,442$, $p < 0,01$).

Також був проведений регресійний аналіз показників ММІ відносно значень АТсер. у обстежених жінок. Отримане рівняння лінійної регресії має наступний вигляд: $ММІ = 0,322 * \text{сер.АТ} - 1,775$. Таким чином, це наочно підтверджується взаємопосилення симптомів КС та ГХ у жінок в КП.

6.2. Зміни деяких показників системного запалення та клітинного складу імунної системи при формуванні клімактеричного синдрому у обстежених жінок

При аналізі вмісту СРБ у всіх жінок в КП, без урахування фази клімактерія та наявності ГХ, було встановлено, що його рівень у жінок без КС нижчий (0,67 (0,44; 0,96), $p < 0,05$) порівняно з КС різних ступеней важкості. Максимальний рівень СРБ отримано у жінок з КС тяжкого ступеня (2,78(0,85; 4,56)), проте достовірних відмінностей в рівні СРБ між різними ступенями важкості КС виявлено не було (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Рівнів СРБ при КС різного ступеня важкості, Me(Q1;Q3)

Показник	СРБ, мг/л		
	n	%	мг/л
Слабкий ⁽¹⁾	64	64,9	1,32(0,9; 1,74)*
Середній ⁽²⁾	15	18,2	1,83 (0,74; 2,56)*
Важкий ⁽³⁾	6	7,8	2,78(0,85; 4,56)*
КС відсутній ⁽⁴⁾	7	9,1	0,67 (0,44; 0,96)

Примітка. * - достовірна відмінність з (4), $p < 0,05$.

Результати динаміки рівня СРБ окремо в групах представлено в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Рівні СРБ при КС різного ступеня важкості в групах, Me(Q1;Q3)

Показник	1 група, n = 27		2 –а група, n = 34		3 група, n = 31	
	n	СРБ, мг/л	n	СРБ, мг/л	n	СРБ, мг/л
легкий	20	0,87* (0,54; 1,12)	27	1,80* (0,87; 2,72)	18	1,62*** (0,76; 1,85)
середній	-	-	7	2,19 (0,61; 4,2)	7	2,1** (0,81; 3,38)
важкий	-	-	-	-	6	2,78 (0,85; 4,56)
КС відсутній	7	0,67 (0,44; 0,96)	-	-	-	-

Примітки:

- 1.* - відмінність з 1 групою, $p < 0,05$,
2. ** - відмінність між показниками в 3 – ій групі, $p < 0,05$.

Виявлено, що у жінок в КП з ГХ (2 та 3 групи) при КС середнього ступеня важкості має місце зростання його рівня ($p < 0,05$) порівняно з легким ступенем, при цьому різниця між групами відсутня. А також вміст СРБ в 2 та 3 групах при КС легкого ступеня майже в два рази вищий ($p < 0,05$), ніж в 1 групі. КС тяжкого ступеня в 2 групі не діагностувався. В 3 групі у жінок з КС тяжкого ступеня отримані максимальні значення рівня СРБ (2,78 (0,85; 4,56)).

Показники ІЛ - 1β, ФНП - α і ІЛ – 8 спочатку було проаналізовані у жінок в залежності від ступеня важкості КС без розподілу на групи. Отримані дані представлені в таблиці 6.6

Таблиця 6.6

Вміст ІЛ - 1β, ФНО - α і ІЛ - 8 при КС різного ступеня важкості у обстежених жінок, Me(Q1;Q3)

Показник	ІЛ - 1β, пг/мл	ІЛ - 8, пг/мл	ФНП - α, пг/мл
КС слабого ступеня	13,16 (11,23; 15,1)	30,16 (26,4; 33,9)	9,12 (7,0; 11,1)
КС середнього ступеня	12,71 (9,0; 16,38)	29,88 (22,1; 37,6)	9,36 (5,0; 13,6)

Продовження таблиці 6.6

КС тяжкого ступеня	11,97 (4,9; 19,9)	26,28 (19,2; 35,21)	6,33 (2,2; 10,4)
Відсутність КС	12,4 (9,8; 22,1)	26,24 (18,7;39,8)	8,57 (1,69; 15,4)

Як видно з поданого матеріалу, рівні цитокінів не мали достовірної різниці залежно від ступеня важкості КС у жінок в КП без урахування фази. Однак формування КС в періменопаузі і постменопаузі відбувається в різних умовах нейроімуноендокринної регуляції гомеостазу, тому слід було очікувати іншої картини динаміки рівнів цитокінів з урахуванням фази КП та наявності ГХ. Отримані результати представлені в таблиці 6.7. Як і очікувалося, зміни цитокінового профілю при різних ступенях важкості КС залежать від фази КП. При легкому ступені важкості КС, який зустрічався в усіх трьох групах, показники не мали достовірних відмінностей при міжгруповому аналізі.

При середньому ступені важкості КС, який виявлений тільки в 2 і 3 групах, рівні ІЛ - 1 β і ІЛ - 8 були достовірно вище у жінок 2 - ої групи ($p = 0,003$). Рівні ІЛ - 1 β , ФНП - α і ІЛ - 8 у разі відсутності КС (1 група) і при його легкому ступені важкості в усіх трьох групах обстеження при міжгруповому аналізі достовірних відмінностей не мали. Аналіз вивчених показників у жінок в 1-й і 3 групах не виявив відмінностей залежно від ступеня важкості КС, тоді як в 2 групі рівні ІЛ - 1 β , ФНП - α і ІЛ - 8 збільшувалися при середньому ступені важкості ніж при легкому ($p < 0,05$).

Таблиця 6.7

Вміст ІЛ - 1В, ФНО - α і ІЛ - 8 залежно від ступеня важкості КС у обстежених жінок в групах, Me(Q1;Q3)

Показник	Ступінь важкості КС						
	слабкий			середній		тяжкий	КС відсутній
	1 група, n = 20	2 група, n = 26	3 - я група, n = 18	2 група, n = 8	3 - я група, n = 7	2 група, n = 7	1 група, n = 7
ІЛ - 1В, пг/мл	12,86 (7,9; 17,7)	14,1 [*] (11,4; 16,7)	12,15 (9,1; 15,1)	20,94 ^{*Δ} (15,6; 26,28)	9,0 ^Δ (3,4; 14,5)	13,97 (5,8; 22,0)	10,99 (4,6; 17,2)
ІЛ – 8, пг/мл	26,37 (19,0; 33,6)	32,86 [*] (27,6; 38,3)	29,64 (22,2; 37,0)	43,13 ^{*Δ} (35,8; 50,5)	23,74 ^Δ (2,7; 37,6)	26,28 (11,7; 40,8)	26,24 (17,2; 35,2)
ФНП – α , пг/мл	9,88 (5,1; 14,6)	9,88 [*] (6,9; 12,8)	9,40 (6,5; 12,2)	13,6 [*] (11,8; 15,3)	10,37 (4,9; 18,7)	7,33 (4,7; 9,8)	8,57 (1,6; 15,5)

Примітки:

1. * - достовірна відмінність, $p < 0,05$,
2. Δ - достовірна відмінність, $p < 0,005$.

Зміни клітинного складу ІС у обстежених жінок залежно від ступеня важкості КС подано в табл. 6.8 Звертає на себе увагу той факт, що при КС тяжкого ступеня виявлена найменша кількість лімфоцитів (1,36 Г/л), що пояснює в цій підгрупі найменші отримані показники абсолютної кількості (Гл) вивчених субпопуляцій. Причому максимальні показники абсолютної кількості лімфоцитів отримано у жінок з середнім ступенем важкості КС, що також пояснює несиметричні зміни абсолютної та відносної кількості вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів.

Отже виявлені зміни в клітинному складі ІС при різних ступенях важкості КС відбувались за рахунок кількості активованих клітин, а саме $CD3^{+}_{акт.}$, $CD 8^{+}_{акт.}$, $CD22^{+}_{акт.}$, $CD25^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів, що при КС всіх ступеней достовірно вищі порівняно з показниками у жінок без КС. Вийнятком є абсолютна та відносна кількість $CD8^{+}_{заг.}$ -лімфоцитів, що достовірно підвищується ($p < 0,05$) при КС середнього ступеня важкості. Значення ТРІ та $CD2 - IPI$ у жінок з КС різного ступеня важкості знижуються порівняно з показниками у жінок без КС. Всі отримані значення знаходяться в межах норми, однак найнижчі показники виявлені у жінок з КС середнього ступеня важкості.

Таким чином можна зробити висновок, що при збільшенні важкості КС у обстежених жінок в КП без урахування фази має місце підвищення активації Т-кілерів ($CD8^{+}$) та В – лімфоцитів ($CD22^{+}$), а також активованих Т - і В-лімфоцитів ($CD25^{+}$).

Кількість основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів в залежності від ступеня важкості КС, Me(Q1;Q3)

Показник		КС ⁽¹⁾ відсутній, n = 7	КС, ступінь		
			легкий ⁽²⁾ , n = 64	середній ⁽³⁾ , n = 15	тяжкий ⁽⁴⁾ , n = 6
Лімфоцити, ГЛ		1,56 (1,46; 2,35)	1,61 (1,35; 2,1)	1,88(1,52; 1,97)	1,36(1,17; 2,0) *p ₁ **
CD3 ⁺ _{заг.}	%	66,0 (61,0; 74,0)	63,6 (56,25; 66,0)	63,0 (60,0; 65,0)	61,47 (55,0; 68,0)
	ГЛ	1,14 (0,91; 1,35)	1,05(0,77; 1,28)	1,09 (0,97; 1,2)	0,89(0,81; 0,99) *p ₁
CD3 ⁺ _{акт.}	%	17,0 (8,0; 31,0)	24,34 (18,25; 29,0) *p ₁	22,52 (21,5; 28,0) *p ₁	26,0 (25,1; 33,0) *p ₂
	ГЛ	0,36 (0,25; 0,49)	0,42 (0,31; 0,53) *p ₁	0,40 (0,39; 0,49)	0,49 (0,36; 0,51) *p ₂
CD4 ⁺ _{заг.}	%	43,0(39,0; 54,0)	41,1(34,5; 47,0)	41,62 (38,0; 39,0)	39,73 (30,0; 44,0)
	ГЛ	0,84(0,58; 0,94)	0,78 (0,47; 0,87)	0,74 (0,59; 1,03)	0,56(0,50; 0,62) *p ₁ **
CD4 ⁺ _{акт.}	%	18,0 (11,0; 20,0)	18,6(13,0; 22,5)	18,3 (15,0; 24,0)	14,25(13,0; 17,0) *p ₁ **Δ
	ГЛ	0,28(0,15; 0,56)	0,29 (0,2; 0,39)	0,33 (0,24; 0,44)	0,22(0,17; 0,26) *p ₂
CD8 ⁺ _{заг.}	%	18,5 (14,0; 23,0)	22,54 (19,0; 29,0)	24,18 (20,0; 29,0) *p ₁	21,5(16,0; 24,0)
	ГЛ	0,35 (0,21; 0,5)	0,38 (0,26; 0,57)	0,43 (0,37; 0,55) *p ₁	0,30 (0,18; 0,47)
CD8 ⁺ _{акт.}	%	2,0 (1,0; 3,0)	7,0 (4,0; 10,0) *p ₂	9,84 (6,0; 13,0) *p ₂	11,44 (8,0; 13,0) *p ₂
	ГЛ	0,03(0,02; 0,05)	0,11(0,07; 0,18) *p ₂	0,14 (0,11; 0,36) *p ₂	0,16(0,11; 0,26) *p ₂
CD16 ⁺ _{заг.}	%	28,0(22,0; 30,0)	25,0(20,5; 29,5)	28,0(22,0; 30,0)	26,55 (21,0; 28,0)
	ГЛ	0,45(0,34; 0,66)	0,44 (0,28; 0,54)	0,49(0,32; 0,61)	0,41(0,30; 0,45)
CD16 ⁺ _{акт.}	%	10,0(8,0; 18,0)	10,0(7,5; 14,0)	14,0(8,0; 17,0)	10,5(9,0; 14,5)

Показник		КС ⁽¹⁾ відсутній, n = 7	КС, ступінь		
			легкий ⁽²⁾ , n = 64	легкий ⁽²⁾ , n = 64	легкий ⁽²⁾ , n = 64
CD16 ⁺ _{акт}	ГЛ	0,17 (0,12; 0,28)	0,18 (0,1; 0,28)	0,20(0,12; 0,34)	0,15(0,14; 0,22) ^Δ
CD22 ⁺ _{заг.}	%	18,0(16,0; 23,0)	19,87 (17,0; 23,0)	20,28 (17,0; 23,0)	23,75(16,0; 28,0) ^{*p₁}
	ГЛ	0,27(0,25; 0,47)	0,34 (0,25; 0,45)	0,36 (0,23; 0,59) ^{*p₁}	0,34 (0,23; 0,44)
CD22 ⁺ _{акт}	%	2,0(1,0; 5,0)	7,0 (5,0; 9,5) ^{*p₂}	8,0(5,0; 11,0) ^{*p₂}	11,5(6,0; 12,0) ^{*p₂}
	ГЛ	0,05(0,01; 0,07)	0,13 (0,08; 0,17) ^{*p₂}	0,12 (0,06; 0,26) ^{*p₂}	0,16 (0,08; 0,25) ^{*p₂}
CD25 ⁺ _{заг.}	%	35,0(27,0; 42,0)	31,1 (22,0; 34,0)	30,0(21,0; 36,0) ^{*p₁}	29,47 (22,5; 31,0) ^{*p₁}
	ГЛ	0,51(0,48; 0,71)	0,49 (0,31; 0,61) ^{*p₂}	0,46 (0,34; 0,69)	0,45 (0,4; 0,50) ^{*p₂}
CD25 ⁺ _{акт}	%	9,0(7,0; 14,0)	12,57 (8,75; 16,5) ^{*p₁}	11,1 (7,5; 18,0)	14,37 (9,5; 18,0) ^{*p₂}
	ГЛ	0,12 (0,1; 0,23)	0,23 (0,14; 0,31) ^{*p₂}	0,15(0,1; 0,24)	0,20 (0,17; 0,26) ^{*p₂}
T-PI		2,35 (1,78; 2,55)	1,90 (1,72; 2,05)	1,77 (1,58; 1,89) ^{*p₁}	1,87 (1,65; 2,10)
CD 2 - IPI		0,98 (0,85; 1,1)	0,88 (0,69; 0,95)	0,87 (0,65; 0,97) ^{*p₁}	0,92 (0,85; 1,1)

Примітки:

- * - достовірна відмінність з (1), $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$;
- ** - достовірна відмінність з (2), $p < 0,05$;
- Δ - достовірна відмінність з (3), $p < 0,05$.

Таким чином, можна зробити висновок, що при збільшенні важкості КС у обстежених жінок в КП без урахування фази має місце підвищення активації Т-кілерів ($CD8^+$) та В – лімфоцитів ($CD22^+$), а також активованих Т - і В-лімфоцитів ($CD25^+$).

Зміни в кількості активованих клітин у складі основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів більш інформативно можна оцінити по індексу активації (ІА), результати обчислення якого подано в табл. 6.9 Як видно з поданого матеріалу, у жінок з КС має місце підвищення показників IA_{CD3^+} , IA_{CD4^+} , IA_{CD8^+} та IA_{CD22^+} , проте це відбувається по-різному в кожній субпопуляції. А саме, IA_{CD3^+} та IA_{CD4^+} збільшені ($p < 0,05$) приблизно на 30 % при всіх ступенях важкості КС порівняно з аналогічними показниками у жінок без КС, різниці значень залежно від ступеня важкості не виявлено. В той же час, IA_{CD8^+} та IA_{CD22^+} збільшені ($p < 0,01$) майже в 3 рази при всіх ступенях важкості КС порівняно з аналогічними показниками у жінок без КС, проте різниці значень залежно від ступеня важкості також не виявлено.

Таким чином, у жінок в КП з КС незалежно від ступеня важкості відбувається підвищення індексу активації Т – кілерів та В – лімфоцитів, причому ці данні співпадають з попередніми результатами аналізу клітинного складу ІС.

Данні про зміни клітинного складу ІС окремо в групах дослідження в залежності від ступеня важкості КС подано в табл. 6.10 Як видно з поданого матеріалу, в 1 – й групі у жінок з КС порівняно з жінками без КС досліджені показники клітинного складу ІС не мали достовірної різниці, за виключенням відносної та абсолютної кількості клітин $CD8^+_{акт.}$ та $CD22^+_{акт.}$ - лімфоцитів, що вирогідно збільшувалися у жінок цієї групи при КС легкого ступеня ($p < 0,001$), а також відносної та абсолютної кількості $CD25^+_{заг.}$ –лімфоцитів, що знижувалася при КС легкого ступеня. В 2 групі зафіксовано тільки підвищення відносної та абсолютної кількості $CD25^+_{заг.}$ – та $CD4^+_{заг.}$ – лімфоцитів при КС середньої важкості.

**Індекс активації основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів
при КС різного ступеня важкості, $M \pm m$**

Показник	I_{CD3+}	I_{CD4+}	I_{CD8+}	I_{CD16+}	I_{CD22+}	I_{CD25+}
Немає КС	$0,33 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03$
КС слабого ступеня	$0,42 \pm 0,03^{p_1}$	$0,45 \pm 0,04^{*p_1}$	$0,33 \pm 0,02^{*p_2}$	$0,42 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03^{*p_2}$	$0,47 \pm 0,04$
КС середнього ступеня	$0,43 \pm 0,05^{*p_1}$	$0,45 \pm 0,03^{*p_1}$	$0,40 \pm 0,03^{*p_2}$	$0,45 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,04^{*p_2}$	$0,38 \pm 0,02$
КС тяжкого ступеня	$0,45 \pm 0,01^{*p_1}$	$0,44 \pm 0,05^{*p_1}$	$0,49 \pm 0,04^{*p_2}$	$0,43 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,04^{*p_2}$	$0,46 \pm 0,05$

Примітка. * - достовірно відмінність з відповідними показниками без КС при $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$.

Зміни клітинного складу ІС залежно від ступеня важкості КС, Me(Q1;Q3)

Показник	КС відсутній	КС, ступінь						
		легкий			середній		тяжкий	
		1 група, n = 7	1 група, n = 20	2 група	3 група	2 група, n = 8	3 група, n = 7	3 група, n = 6
1	2	3	4	5	6	7	8	
Лімфоцити, ГЛ		1,56 (1,46; 2,35)	1,51* (1,35; 2,1)	1,71* (1,34; 2,1)	1,72* ^Δ (1,46; 2,28)	1,84 (1,56; 1,98)	1,91 ^Δ (1,39; 2,0)	1,36 ^Δ (1,17; 2,0)
CD3 ⁺ заг.	%	66,0 (61,0; 74,0)	62,0 (56, 5; 67,0)	61,6 (56,25; 66,0)	62,0 (58,25; 64,0)	61,47 (55,0; 68,0)	63,47 (59,0; 64,0)	61,47 (55,0; 68,0)
	ГЛ	1,14 (0,91; 1,35)	0,96 (0,77; 1,28)	1,05 (0,77; 1,28)	1,06 ^Δ (0,78; 1,29)	0,89 (0,81; 0,99)	1,12 (0,87; 1,51)	0,99 (0,81; 0,99)
CD3 ⁺ акт.	%	17,0 (8,0; 31,0)	25,0 (18,25; 29,0)	22,0* (18,25; 26,0)	31,0* (21,25; 37,0)	21,52* ^Δ (21,5; 24,0)	29,0* (25,1; 30,0)	26,0 (25,1; 33,0)
	ГЛ	0,36 (0,25; 0,49)	0,42 (0,26; 0,52)	0,37* (0,31; 0,46)	0,47* (0,40; 0,56)	0,40* (0,36; 0,43)	0,55* ^Δ (0,41; 0,61)	0,41 ^Δ (0,36; 0,49)
CD4 ⁺ заг.	%	43,0 (39,0; 54,0)	45,0 (34,5; 48,0)	39,75 ^Δ (34,0; 47,0)	40,62 (38,0; 44,0)	48,62 ^Δ (44,0; 49,0)	42,0 (33,0; 48,0)	39,73 (30,0; 44,0)
	Г/Л	0,84 (0,58; 0,94)	0,70 (0,47; 0,87)	0,71 ^Δ (0,49; 0,85)	0,71 (0,59; 1,03)	0,87 ^Δ (0,69; 1,2)	0,83 ^Δ (0,56; 1,12)	0,56 ^Δ (0,50; 0,62)
CD4 ⁺ акт.	%	18,0 (11,0; 20,0)	18,6 (13,0; 22,5)	19,25 (14,0; 21,0)	15,25 ^Δ (12,0; 18,0)	16,3* (15,0; 25,0)	23,0* ^Δ (18,0; 28,0)	14,25 ^Δ (13,0; 17,0)

Продовження таблиці 6.10

1		2	3	4	5	6	7	8
CD4 ⁺ _{акт}	Г/Л	0,28 (0,15; 0,56)	0,29 (0,2; 0,39)	0,30 (0,2; 0,4)	0,26 ^Δ (0,22; 0,36)	0,33 [*] (0,24; 0,37)	0,52 ^{*Δ} (0,44; 0,61)	0,22 ^Δ (0,17; 0,26)
	%	18,5 (14,0; 23,0)	22,54 (19,0; 29,0)	24,5 (20,0; 30,0)	22,0 (19,0; 30,0)	23,18 (21,0; 27,0)	25,18 (21,0; 32,0)	21,5 (16,0; 24,0)
CD8 ⁺ _{заг.}	Г/Л	0,35 (0,21; 0,5)	0,38 (0,17; 0,46)	0,41 (0,21; 0,51)	0,44 ^Δ (0,26; 0,56)	0,43 [*] (0,40; 0,48)	0,52 ^{*Δ} (0,40; 0,58)	0,30 ^Δ (0,18; 0,47)
	%	2,0 ^Δ (1,0; 3,0)	8,0 ^Δ (4,0; 10,0)	6,75 (4,0; 10,0)	8,0 (7,0; 15,0)	8,24 (6,0; 10,0)	8,24 (6,0; 10,0)	11,44 (8,0; 13,0)
CD8 ⁺ _{акт}	Г/Л	0,03 ^Δ (0,02; 0,05)	0,11 ^Δ (0,07; 0,18)	0,13 (0,06; 0,17)	0,13 (0,06; 0,17)	0,13 (0,11; 0,18)	0,13 (0,11; 0,18)	0,16 (0,11; 0,26)
	%	28,0 (22,0; 30,0)	25,0 (20,5; 29,5)	22,75 [*] (21,5; 28,5)	29,75 [*] (21,5; 31,5)	23,0 [*] (20,0; 30,0)	34,0 ^{*Δ} (26,0; 38,0)	25,55 ^Δ (21,0; 28,0)
CD16 ⁺ _{заг.}	Г/Л	0,45 (0,34; 0,66)	0,41 (0,28; 0,54)	0,42 [*] (0,30; 0,47)	0,52 [*] (0,40; 0,57)	0,45 [*] (0,30; 0,51)	0,57 ^{*Δ} (0,47; 0,75)	0,41 ^Δ (0,30; 0,45)
	%	10,0 (8,0; 18,0)	10,0 (7,5; 14,0)	9,5 [*] (6,5; 14,0)	13,5 [*] (8,5; 16,0)	10,0 [*] (8,0; 15,0)	18,0 ^{*Δ} (12,0; 21,0)	10,5 ^Δ (9,0; 14,5)
CD16 ⁺ _{акт}	Г/Л	0,17 (0,12; 0,28)	0,19 (0,1; 0,28)	0,16 [*] (0,1; 0,22)	0,22 [*] (0,15; 0,35)	0,20 [*] (0,12; 0,34)	0,38 ^{*Δ} (0,21; 0,54)	0,15 ^Δ (0,14; 0,22)
	%	18,0 (16,0; 23,0)	20,0 (17,0; 23,0)	22,0 (19,0; 23,0)	18,0 (14,0; 22,0)	20,5 (15,0; 23,0)	20,5 (15,0; 23,0)	23,75 (16,0; 28,0) ^{*p₁}
CD22 ⁺ _{заг.}	Г/Л	0,28 (0,25; 0,37)	0,33 (0,25; 0,45)	0,35 (0,25; 0,41)	0,30 (0,20; 0,41)	0,36 (0,23; 0,49)	0,31 (0,23; 0,40)	0,34 (0,23; 0,44)
	%	2,0 ^Δ (1,0; 5,0)	7,0 ^Δ (5,0; 9,5)	7,0 (5,0; 9,5)	8,0 (5,0; 11,5)	7,5 (5,0; 11,0)	8,5 (6,0; 13,0)	11,5 (6,0; 12,0)

1		2	3	4	5	6	7	8
	Г/л	0,05 ^Δ (0,01; 0,07)	0,13 ^Δ (0,11; 0,17)	0,13 (0,07; 0,14)	0,12 (0,07; 0,18)	0,14 (0,1; 0,22)	0,13 (0,1; 0,25)	0,16 (0,08; 0,25)
CD25 ⁺ _{заг.}	%	35,0 ^Δ (27,0; 42,0)	27,75 ^Δ (24,0; 34,0)	23,0 ^{*Δ} (19,0; 31,0)	32,0 [*] (21,0; 35,0)	29,0 ^{*Δ} (21,0; 33,0)	38,0 ^{*Δ} (23,0; 38,0)	29,47 ^Δ (22,5; 31,0)
	Г/л	0,51 ^Δ (0,48; 0,71)	0,44 ^Δ (0,31; 0,61)	0,42 ^{*Δ} (0,27; 0,51)	0,52 [*] (0,46; 0,61)	0,51 ^{*Δ} (0,42; 0,69)	0,65 ^{*Δ} (0,42; 0,79)	0,45 ^Δ (0,4; 0,50)
CD25 ⁺ _{акт.}	%	9,0 (7,0; 14,0)	13,5 (8,75; 16,5)	11,25 [*] (8,75; 14,5)	17,0 [*] (11,5; 19,5)	8,5 [*] (7,5; 10,0)	20,5 ^{*Δ} (10,5; 24,0)	14,37 ^Δ (9,5; 18,0)
	Г/л	0,12 (0,1; 0,23)	0,19 (0,14; 0,29)	0,17 [*] (0,12; 0,28)	0,25 [*] (0,17; 0,34)	0,15 [*] (0,1; 0,19)	0,39 ^{*Δ} (0,2; 0,49)	0,20 ^Δ (0,17; 0,26)
T-PI		2,35 (1,78; 2,55)	2,0 [*] (1,75; 2,35)	1,65 [*] (1,58; 1,78)	1,65 [*] (1,58; 1,71)	2,17 [*] (1,78; 2,29)	1,46 ^{*Δ} (1,38; 1,89)	1,87 ^Δ (1,65; 2,10)
CD2 - IPI		0,98 (0,85; 1,1)	0,89 (0,68; 0,95)	0,84 (0,62; 0,91)	0,89 (0,72; 0,95)	0,90 [*] (0,75; 1,12)	0,73 ^{*Δ} (0,58; 0,89)	0,92 ^Δ (0,85; 1,1)

Примітки:

- * - достовірна різниця між показниками в групах при однаковому ступені важкості КС, $p < 0,05$;
- Δ - достовірна різниця між показниками в одній групі при різному ступені важкості КС, $p < 0,05$.

Найбільші зміни відбуваються у жінок в постменопаузі (3 – я група), де максимальні показники отримані при КС середнього ступеня важкості для абсолютної та відносної кількості $CD4^{+}_{заг.-}$, $CD16^{+}_{заг.-}$, $CD25^{+}_{заг.-}$, $CD16^{+}_{акт.-}$, $CD25^{+}_{акт.-}$ лімфоцитів ($p < 0,05$). Причому вміст вказаних субпопуляцій достовірно знижується при тяжкому КС ($p < 0,05$). Прооте виявлена різниця в абсолютній кількості досліджених субпопуляцій та популяцій лімфоцитів в 3 групі з КС тяжкого ступеня в порівнянні з середнім ступенем важкості більшою мірою пов'язані з низьким вмістом лімфоцитів в периферичній крові (1,36 Гл проти 1,91 Гл відп.).

Також були виявлені достовірні відмінності при КС легкого ступеня в клітинному складі ІС виявлені між 2 та 3 групами. Зокрема відносна та абсолютна кількість клітин $CD16^{+}_{заг.-}$, $CD16^{+}_{акт.-}$, $CD3^{+}_{акт.-}$ та $CD25^{+}_{акт.-}$ лімфоцитів збільшувалися у жінок в 3 групі ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що в 1-й групі порівняно з 2 та 3 групами загальна кількість лімфоцитів були вирогідно меншою (1,51 Г/л, $p < 0,04$). І хоча значення Т - РІ та CD2 - ІРІ знаходяться в межах норми у всіх трьох групах, показники Т - РІ в 2 та 3 групі достовірно нижчі.

Найбільша різниця в клітинному складі ІС виявлена між 2 та 3 групами при КС середнього ступеня. Зокрема загальна кількість лімфоцитів відмінностей між групами не мала. Відносна та абсолютна кількість $CD16^{+}_{заг.-}$ лімфоцитів збільшувалася в 3 групі ($p < 0,04$). Проте здебільшого зміни відбувалися серед активованих лімфоцитів, а саме відносна та абсолютна кількість $CD3^{+}_{акт.-}$, $CD4^{+}_{акт.-}$, $CD16^{+}_{акт.-}$ та $CD25^{+}_{акт.-}$ лімфоцитів стрімко збільшувалась в 3 групі порівняно з 2 групою. Однак, не зважаючи на високу активність клітин в 3 групі, показники Т-РІ та CD2 - ІРІ знижувались (1,47 та 0,73 відп), що відбувалось за рахунок підвищення кількості $CD8^{+}$ - та $CD16^{+}$ - лімфоцитів відп.

Зміни в кількості активованих клітин у складі основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів за результатами ІА в групах залежно від ступеня важкості КС подано в табл. 6.11.

**Індекс активації основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів при КС
різного ступеня важкості в групах, $M \pm m$**

Ступінь КС	Групи	IA _{CD3+}	IA _{CD4+}	IA _{CD8+}	IA _{CD16+}	IA _{CD22+}	IA _{CD25+}
немає	1 група	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,05	0,09 ± 0,05 ^{Δ p1}	0,39 ± 0,05	0,10 ± 0,05 ^{Δ p1}	0,42 ± 0,05
легкий	1 група	0,36 ± 0,05*	0,48 ± 0,04	0,29 ± 0,03 ^{Δ p1}	0,45 ± 0,04	0,36 ± 0,03 ^{*Δ p1}	0,46 ± 0,04
	2 група	0,35 ± 0,04*	0,46 ± 0,03 ^{Δ p2}	0,29 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,34 ± 0,04*	0,45 ± 0,02 ^{Δ p2}
	3 група	0,48 ± 0,05*	0,40 ± 0,05 ^{Δ p2}	0,42 ± 0,02 ^{Δ p2}	0,46 ± 0,03 ^Δ	0,47 ± 0,05*	0,49 ± 0,05
середній	2 група	0,35 ± 0,03*	0,37 ± 0,02 ^{*Δ p2}	0,31 ± 0,03*	0,41 ± 0,05*	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,03 ^{*Δ p2}
	3 група	0,45 ± 0,05*	0,55 ± 0,05 ^{*Δ p2}	0,57 ± 0,05 ^{*Δ p2}	0,55 ± 0,05 ^{*Δ p2}	0,39 ± 0,05	0,47 ± 0,06*
тяжкий	3 група	0,45 ± 0,02	0,41 ± 0,02 ^{Δ p2}	0,49 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,42 ± 0,02	0,46 ± 0,02

Примітки:

- * - достовірна різниця між показниками в групах при однаковому ступені важкості КС, $p < 0,05$,
- Δ - достовірна різниця між показниками в одній групі при різному ступені важкості КС, $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$.

Звертає на себе увагу різке збільшення в 1 групі при КС легкого ступеня порівняно з відповідними показниками без КС для ІА_{CD8+} на 222,2 % ($p < 0,001$) та ІА_{CD22+} на 260 % ($p < 0,001$). Також при КС легкого ступеня збільшується в 3 –й групі порівняно з 1 та 2 групою ІА_{CD3+} на 33,4 % ($p < 0,05$) та 34,8 % ($p < 0,05$) відп., ІА_{CD8+} на 44,8 % ($p < 0,05$) в обох випадках та ІА_{CD22+} на 30,3 % ($p < 0,05$) та 38,2 % ($p < 0,05$) відп. При КС середнього ступеня важкості в 3 групі відбувається збільшення порівняно з показниками 2 групи ІА_{CD3+} на 33,4 % ($p < 0,05$), ІА_{CD4+} на 48,3 % ($p < 0,05$), ІА_{CD8+} на 83,5 % ($p < 0,05$), ІА_{CD16+} на 34,2 % ($p < 0,05$) та ІА_{CD25+} на 34,5 % ($p < 0,05$).

Отже, в 3 групі залежно від ступеня важкості КС відбувається збільшення ІА_{CD4+} та ІА_{CD8+} при середньому ступені важкості порівняно з іншими ступенями КС в цій же групі, тоді як в 2 групі достовірне збільшення порівняно з іншими ступенями важкості КС виявлено тільки для ІА_{CD8+} при КС середнього ступеня.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність прямих позитивних зв'язків слабкої сили між вибраними характеристиками КС та показниками СЗ і субпопуляціями лімфоцитів (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Кореляційний аналіз вибраних характеристик КС у жінок

Показник	Кореляція по Спірмену, R			p
	ММІ	Вік менопаузи	Тривалість менопаузи	
ФНП - α	-	- 0,368	-	< 0,05
CD8 ⁺ _{акт.}	0,328		-0,402	< 0,05
CD16 ⁺ _{заг.}			-0,36	< 0,05
CD16 ⁺ _{акт.}		- 0,378	-0,314	< 0,05
CD22 ⁺ _{заг.}			-0,519	< 0,05
CD22 ⁺ _{акт.}			-0,458	< 0,05

Серед вивчених показників СЗ ФНП – α має зворотній зв'язок з віком настання менопаузи. Серед показників імунограми встановлений прямий зворотній зв'язок між CD8⁺_{акт.}, CD16⁺_{заг.}, CD16⁺_{акт.}, CD22⁺_{акт.}, CD22⁺_{заг.} та тривалість менопаузи, проте показник ММІ корелює тільки з CD8⁺_{акт.} ($R = 0,32$).

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ. АНАЛІЗ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) - це велика медико-соціальна проблема. Вона поступово стає головним чинником ризику серцево-судинної смертності в більшості країн світу, у тому числі і в нашій країні [16, 113]. Згідно статистичним даним Міністерства охорони здоров'я України в 2007 році показник поширеності АГ серед дорослого населення України досяг 24,3 % дорослого населення, що дорівнює 10,2 млн. громадян. Стандартизований за віком показник поширюваності АГ серед працездатного населення України складає 34,1 %, серед жінок – 33,4 % [4, 15]. В Україні частота поширення АГ серед жіночого населення в цілому складає 40,1 %, тоді як у 55-58 % жінок постійно підвищений АТ співпадає з початком статевої інволюції. Причому у жінок захворюваність збільшується удвічі у віковій групі 40-49 років (34,7 %) і втричі – в групі 50-59 років (57,6 %) [32, 51] .

Причинні фактори, що відповідають за підвищений АТ у жінок після менопаузи, на даний момент недостатньо вивчені, проте передбачається, що в процесі розвитку цього стану значну роль грають зміни регулюючого впливу гормональної системи на серцево-судинну систему (ССС) (Сметник В. П., 2002). Причому формування клімактеричного синдрому (КС) погіршує порушення серцево-судинної регуляції (Вихляєва Е. М., 2002). У епідеміологічному дослідженні по вивченню ЕГ в жіночій популяції було виявлено, що ЕГ у жінок з КС спостерігається майже в 2 рази частіше, ніж у жінок із збереженим циклом того ж віку (Шапошнік О. Д., 2005).

Відомо, що стійке підвищення системного АТ призводить до серцево-судинного ремоделювання, тобто до змін розмірів, форм, структури, нейрогуморальних, біохімічних та функціональних особливостей міокарда і судинної стінки (Шляхто Е. В., 2002; Kahonen M., Tolvanen J. P. et al., 1998; Park J.V., Schiffrin E.L. et al., 2001). Однак збільшення резистивності судинної стінки, спостережується також з віком у жінок, що значно зростає в фазу постменопаузи (Давидова І. В., 2006; Nelson H. D. et al., 2008). Несприятливий вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на прогноз певною мірою пов'язаний з розвитком структурно-функціональних змін в серці і, зокрема, з формуванням гіпертензивного серця, що включає різні варіанти геометрії лівого шлуночка (ЛШ), а особливо несприятливий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень (РССУ) спостерігається при формуванні концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (КГЛШ) (Іванов В. П., Денисюк В. І., 2001). Доведено, що у жінок виникає ураження серця вже на ранніх етапах формування стійкої АГ (Заводчикова Е.Н., 2008; Zabalgaitia M. et al., 1997).

Численні дослідження в сучасній науковій практиці присвячені вивченню ролі імунологічних зрушень та системного запалення (СЗ) в розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) (Візир А. Д., Візир В. А., Березин А. Е., 2000; Карпов Р. С., 2001; Grundy S. M., 2003; Guzik T. J., Hoch N. E., 2007; Alexander H. Sprague, Raouf A. Khalil, 2009). У осіб з АГ підвищується рівень С – реактивного білку (СРБ), деяких прозапальних цитокінів, наприклад інтерлейкін - 1 (ІЛ – 1), інтерлейкін – 6 (ІЛ – 6), фактор некрозу пухлин - α (ФНП - α) (Радаєва О.О., 2008; Амбросова Т.Н., 2009; Bautista L.E. et al., 2005), та хемокінів (Moser B., Willimann K., 2004; Boekholdt S.M. et al., 2007). Певні показники СЗ висуваються на роль предикторів розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема СРБ (Koenig W. Et al. 2004) ІЛ – 8 (Herder C. et al., 2006; Berrahmoune H. et al.,

2006) тощо. Однак жінки мають певні особливості імунної реактивності внаслідок особливостей нейроендокринного гомеостазу. Зокрема гендерні відмінності в імунній відповіді, особливостях цитокинового профілю чітко простежуються, починаючи з моменту статевого дозрівання (Кулаков В. І., Сметник В.П., 2001; Caroline C., 1999]. Кількість Т-лімфоцитів у жінок вища, при цьому, на думку деяких авторів, кількість Т-лімфоцитів, їх співвідношення залежить від гормонального фону і віку (Bouman A. V. et al. 2005), а саме абсолютна та відносна кількість CD4⁺-, CD3⁺- лімфоцитів вище у жінок в репродуктивному періоді (РП) (Oner P, Векрinar S, et al., 2002; Maret, A., Coudert J. D. Et al., 2003). Вказані гендерні відмінності імунної системи (ІС) обумовлені наявністю регулюючого впливу статевих гормонів на дозрівання і активацію Т- і В-лімфоцитів, синтез ними антитіл і цитокинів (Muller, D., Chen M., 1995; Burger D. , Dayer J.-M., 2002; Oner P, Векрinar S, Cinar F, 2005).

Експериментальні дані останнього десятиліття також поглибили знання про участь ІС в регуляції АТ (Guzik T. J., Hoch N. E., 2007) а також формування Т – клітинного запального процесу при АГ (Marvar P. J., Salim R., 2010)

Новим в дослідженні імуного статусу людини є визначення профілю аутореактивних антитіл до різних структур, в тому числі при ССЗ, наприклад кардіоліпіну (Nityanand S., Bergmark C. et al., 2008), клітин ендотелію (D`Cruz D, Hughes G. et al., 1996; Aslim E., Hakki Akay T. et al., 2008;) тощо. Найбільш перспективним вважається дослідження ролі антиендотеліальних антитіл (АЕАТ) в розвитку ССЗ з огляду їх участі в процесі апоптозу та пошкодженні клітин ендотелія (Frostegard J. Et al., 1998; Bordron A., Dueymes M., 1998; Lanir N., Zilberman M., 1998). На даному етапі роль АЕАТ вивчена в розвитку фосфоліпідного синдрому (D`Cruz D, Hughes G. et al., 1996), різних васкулопатій

(Salojin K. V., 1996; Praprotnic S., Blank M., 2001) та системних колагенозах (Horvatova M., Jahova E., Nyulassy S., 2002). Дані щодо участі АЕАТ в розвитку ендотеліальної дисфункції вкрай обмежені (Papadopoulos D. P., Makris T. K., 2004), до того ж ці дослідження проведені закордоном та не мають гендерного підходу до вивчення проблеми та аналізу щодо вікової залежності їх вмісту в крові людини .

Таким чином необхідність подальшого вивчення взаємозв'язку гормональної, імунної та ССС в організмі жінок обґрунтована, а результати проведених досліджень стануть основою для розробки нових підходів до діагностики виниклих імунних порушень, методів їх лікування та удосконалення вже існуючих. Отже метою нашої роботи стало виявлення та дослідження імунологічних зрушень в процесі становлення патологічних змін при есенціальній гіпертензії та їх вплив на перебіг основного захворювання на тлі КС в фазі періменопаузи та постменопаузи у жінок

Нами було проведено комплексне обстеження 115 жінок, з яких 65 були хворі на ГХ і у віці від 18 до 69 років.

Основну групу склали 65 жінок з ГХ в КП, розподілені в дві групи: 2 – а групу склали жінки в фазі періменопаузи, 3 – ю групу – жінки в фазі постменопаузи. Здорові жінки теж були розподілені в дві групи: контрольну групи склали 23 здорові жінки в РП, 1 – у групу - 27 здорових жінок в КП.

Використані методи дослідження: анамнестичні для розрахунку ММІ позгідно з опитувачем Купермана в модифікації Уварової; електрокардіографія, доплер - ЕХО – КГ з оцінкою системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки та геометрії ЛШ; метод твердофазного імуноферментного аналізу для визначення вмісту СРБ, ІЛ – 1, ІЛ – 8, ФНП – α ; імунофлюоресцентні та мікроскопічні для типування лімфоцитів за допомогою МКАТ та визначення АЕАТ, розрахункові, статистичні.

Результати дослідження та обговорення.

Перебіг ГХ на тлі клімактеричного синдрому у жінок обумовлює виникнення певних особливостей клінічних проявів залежно від фази КП. Зокрема за результатами загального значення ММІ та окремо отриманих значень в підгрупах опитувача найбільші показники виявлені у жінок в постменопаузі з ГХ порівняно з періменопаузою ($37,48 \pm 2,31$ проти $31,50 \pm 0,97$ відп.), причому у 19,4 % жінок в постменопаузі КС тяжкого ступеня, що є показом для фармакологічної корекції. У жінок в КП з супутньою ГХ незалежно від фази частота виявлення та ступінь важкості обмінно-ендокринні та нейро - ендокринних порушень в складі КС вищий, ніж у клінічно здорових жінок. Наведені факти свідчать, що про більш тяжкий перебіг КС на тлі ГХ. Причому загальний бал ММІ мав тенденцію до збільшення при ГХ II стадії. Отримані висновки збігаються з результатами досліджень Сметник В.П. та ін. [53] та Віхляєвої О. М. [9], які свідчать, що у 57% хворих на ЕГ при приєднанні КС хвороба має більш тяжкий перебіг, стає більш лабільною, збільшуючи частоту гіпертонічного кризу, а з іншого боку, у хворих на ЕГ частіше зустрічаються важкі форми КС. Нами встановлені прямі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем АТ та ММІ, а саме: ММІ - САТ ($r = 0,365$), ММІ - ДАТ ($r = 0,245, p < 0,05$), ОЕ – САТ ($r = 0,512, p < 0,01$), ПЕ – САТ ($r = 0,214, p < 0,01$), НЕ - САТ ($r = 0,325, p < 0,01$). Також виявлена кореляція ММІ – вік ($r = 0,333, p < 0,05$). Наведені дані, дозволяють нам запропонувати віднести показник ММІ у жінок в КП до переліку загальних факторів ризику ССЗ та прогресування ГХ поряд з вже відомими, таким як вага тіла, паління, гіподинамія та інш. Розрахунок ММІ у жінок з ГХ та своєчасна медикаментозна корекція порушень внаслідок виниклого естроген - дефіцитного стану дозволить покращити надання допомоги зазначеному контингенту хворих та полегшить подальший перебіг основного захворювання.

Як відомо, настання КП супроводжується значними змінами нейроендо-криноімунного гомеостазу. Проте більшість дослідників вказують на певні зміни показників СЗ (СРБ, ІЛ – 1, ІЛ – 6, ФНО – α та інш.) [7, 12, 115, 144], а також лімфоцитарного складу ІС [147, 204] вже в постменопаузі. Проте нами встановлено, що у жінок в КП, починаючм з фази періменопаузи, виникає стан СЗ низького ступеня інтенсивності та зміни в субпопуляціях лімфоцитів та ступіні активації клітин. Причому рівень СРБ у здорових жінок не мав відмінностей в репродуктивному (контрольна група) та клімактеричному (1 група) періодах, знаходився нижче показника базового рівня (1 мг/л), а саме 0,33(0,21; 0,65)мг/л та 0,67(0,27; 1,11) мг/л. Згідно з отриманими даними, в РП у обстежених здорових жінок показники вмісту ІЛ - 1 β , ФНП – α та ІЛ – 8 наближаються до нуля в 47,8 % випадків, що наближається до результатів негендерних популяційних досліджень зарубіжних авторів [143, 194]. Проте у здорових жінок в фазі періменопаузи КП, які брали участь в нашому дослідженні, виникає підвищення рівнів ІЛ - 1 β і ФНП - α більш, ніж в 100 разів (11,8 (5,5; 19,1) пг/мл та 7,9(3,5; 11,5) пг/мл, $p < 0,001$ відп.); рівня ІЛ - 8 – в 15 разів (24,2 (15,3; 23,6) пг/мл, $p < 0,001$ відп.). Проте слід зазначити, що отримані рівні ІЛ - 1 β , ФНП - α і ІЛ – 8 у здорових жінок в КП перевищують рекомендовані нормальні показники в зарубіжних виданнях [143, 160, 194], тоді як отримані дані щодо вмісту вивчених цитокінів у здорових жінок репродуктивного періоду – не перевищують норми в зазначених літературних джерелах. Отже можна зробити висновок, що настання КП супроводжується підвищенням вмісту вивчених прозапальних цитокінів, що свідчить про формування стану СЗ низького ступеня інтенсивності. Таким чином, нами пропонується при аналізі вмісту окремих цитокінів у жінок враховувати період життєвого циклу для визначення наявних відхилень від нормальних показників.

Відомо, що підвищення вмісту прозапальних цитокінів ініціює подальші клітинні зміни в імунній системі [76, 77]. Тому отримані дані щодо змін лімфоцитарного складу ІС у здорових жінок в КП свідчить про збалансовану регуляцію імунного гомеостазу. Зокрема у обстежених здорових жінок в КП спостерігається достовірно збільшення загальної кількості ($p < 0,01$), а також кількості активованих клітин $CD3^+$ - , $CD4^+$ - , $CD16^+$ - , $CD22^+$ - і $CD25^+$ - лімофцитів ($p < 0,01$). Таким чином, нами пропонується при аналізі клітинного складу ІС у жінок враховувати період життєвого циклу для визначення наявних відхилень від нормальних показників.

На сучасному етапі широко вивчається питання залучення імунних механізмів в патогенез ГХ [2, 8, 33, 120, 123, 154, 161, 230]. В нашому дослідженні у жінок з ГХ в КП вміст СРБ перевищує нормальний базовий рівень. Також рівень СРБ варіює залежно від стадії ГХ та рівня підвищення АТ. Зокрема при ГХ II ст. рівень СРБ достовірно вище ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник при ГХ I ст. Підвищення рівня СРБ спостерігалось при нормально високих цифрах САТ та ДАТ, і далі при АГ 1 та 2 ступеней відповідно, досягаючи максимального рівня 1,81(0,69;2,13) мг/л при САТ 160 – 179 мм рт. ст ($p < 0,01$) та 1,81(0,59;2,83) мг/л при ДАТ 100 – 109 мм рт. ст ($p < 0,01$). Виявлений кореляційний зв'язок помірного ступеню між рівнем СРБ та віком жінок ($R = 0,365$, $p < 0,05$), ІМТ ($R = 0,326$, $p < 0,05$), ДАТ ($R = 0,379$, $p < 0,05$) та САТ ($R = 0,521$, $p < 0,05$).

Отримані дані щодо динаміки вмісту СРБ у жінок з ГХ збігаються з результатами інших досліджень [55, 70, 92, 178]. Однак слід зауважити, що КС, який формувався на тлі ГХ, мав вплив на зміни рівня СРБ, а саме відбувалося зростання його значень відносно жінок без КС, досягаючи максимального рівня 1,64 (0,66; 2,3) при КС важкого ступеня.

Також у обстежених жінок був обчислений РССУ по рівню СРБ. Отримані дані, що для здорових жінок незалежно від періоду життєвого циклу характерні низькі ступені РССУ, тоді як при ГХ – середні та високі ступені РССУ. До того ж в нашому дослідженні жінки в періменопаузі з супутньою АГ мають найбільш несприятливий прогноз щодо РССУ, де відсоток осіб з високим ступенем РССУ (рівень СРБ > 3 мг/л) досягає 14,2%. Проте ступінь РССУ має залежність від деяких чинників, на які можна впливати профілактично – лікувальними методами, а саме вага тіла (РССУ- ІМТ: $R = 0,457$, $p < 0,05$) та рівень САТ (РССУ – САТ: $R = 0,364$, $p < 0,05$).

Як відомо, рівень СРБ є загально прийнятим та широко вправданим в клініку стандартизованим маркером СЗ в організмі людини [59]. Однак в процесі розвитку запального процесу його синтез гепатоцитами ініціюється та контролюється прозапальними цитокінами, тому саме оцінка змін цитокінів дозволяє на більш ранньому етапі виявляти виникнення запального процесу [58, 76]. В літературних джерелах вказується про підвищення ІЛ - 1 β та ФНП – α у осіб з ГХ відносно показників у здорових обстежених [2, 7, 46, 235], однак в зазначених дослідженнях порівняння показників проводиться у чоловіків та жінок разом або у здорових жінок без розподілення на періоди життєвого циклу. Так як в нашому дослідженні виявлено, що настання КП має самостійний вплив на цитокіновий профіль, порівняння значень вивчених показників проводилося у здорових жінок та з ГХ, що всі знаходяться в КП. Такий вживаний підхід пояснює різницю в отриманих нами результатах. Отже, в нашому дослідженні у жінок з ГХ порівняно зі здоровими жінками в КП рівні ІЛ - 1 β та ФНП – α не змінюються, однак підвищується вміст ІЛ – 8 в періменопаузі та постменопаузі. Різниці показників між жінками з ГХ, що знаходяться в періменопаузі та постменопаузі, нами виявлено не

було. Рівні вивчених цитокінів при ГХ II ст. були вище тільки у жінок в фазі періменопаузи ($p < 0,05$). Також у жінок в періменопаузі отримані максимальні значення ІЛ - 1 β , ІЛ - 8 і ФНП - α при САТ 160 - 179 мм рт.ст., ІЛ - 1 β та ФНП - α - з ДАТ 85 - 89 мм рт.ст., тоді як для ІЛ - 8 - максимальні значення характерні при рівні 100 - 109 мм рт.ст.

Наші дослідження також показали, що жінки мають різні показники цитокінового профілю залежно від ступеня важкості КС, що чіткіше простежується у жінок в періменопаузі (2-а група), де рівні ІЛ - 1 β , ФНП - α і ІЛ - 8 виявили чітку тенденцію до збільшення при помірному ступені важкості КС порівняно з легким ступенем ($p < 0,05$).

Нами виявлені прямі позитивні зв'язки різної сили між вивченими цитокінами: ІЛ - 1 β - ІЛ - 8 ($R = 0,823$, $p < 0,05$), ІЛ - 1 β - ФНП - α ($R = 0,591$, $p < 0,05$), ІЛ - 8 - ФНП - α ($R = 0,7$). Звертає на себе увагу той факт, що ІЛ - 8 має зв'язок тісної сили з іншими прозапальними цитокінами (ІЛ - 1 β та ФНП - α) на рівні $R = 0,823$ та $R = 0,7$ відп., $p < 0,05$. Отриманий результат збігається з даними, вказаними Соловйовим та авт. [54] про індукцію синтезу ІЛ - 8 в лейкоцитах через первинну активацію прозапальними цитокінами, а також результатами інших досліджень [103, 160]. Також ІЛ - 8 серед інших вивчених цитокінів має найтісніший прямий кореляційний зв'язок середньої сили з віком ($R = 0,512$, $p < 0,05$) та рівнем САТ ($R = 0,52$, $p < 0,05$). Найменший зв'язок з віком, рівнем САТ та ІМТ отримано для ФНП - α ($R = 0,296$, $R = 0,327$, $R = 0,284$ відп., $p < 0,05$), а ІЛ - 1 β - має з вказаними показниками зв'язок помірної сили ($R = 0,429$, $R = 0,432$, $R = 0,371$ відп., $p < 0,05$).

З огляду на те, що показник СРБ в клініці використовується як стандартизований маркер активності СЗ та РССУ, були проаналізовані кореляційні зв'язки між СРБ, ступенем РССУ та вивченими цитокінами. Отже, рівень СРБ має прямий кореляційний зв'язок слабкої сили з ІЛ - 1 β

($R = 0,249$, $p < 0,05$) та ФНП $-\alpha$ ($R = 0,264$, $p < 0,05$), тоді як з ІЛ – 8 – середньої сили ($R = 0,414$, $p < 0,05$). ІЛ – 8 має найтісніший зв'язок з ступенем РССУ на рівні середньої сили ($R = 0,437$, $p < 0,05$), тоді як з ІЛ - 1 β та ФНП – α – слабкої ($R = 0,286$ та $R = 0,273$, $p < 0,05$).

Таким чином при ГХ виникає судинне запалення що супроводжується збільшенням вмісту в крові прозапальних цитокінів, які секретуються, в тому числі, ендотеліальними клітинами (ІЛ - 8). З огляду на те, що під впливом цитокінів відбувається регуляція синтезу вазоконстрикторів (ендотелін, АТ II) та вазорелаксантів (оксид азоту, простациклін, брадкінін) (Sprague A. H., Khalil R. A., 2010) можна припустити, що постійно підвищений вміст прозапальних цитокінів веде до поглиблення ендотеліальної дисфункції та судинної стінки, а це в свою чергу погіршує перебіг ГХ. Отже вивчення динаміки вмісту прозапальних цитокінів та медикаментозна корекція виниклих зрушень стають новою ціллю лікування ендотеліальної дисфункції.

Експериментальні дані останнього десятиліття поглибили знання про участь клітин ІС в регуляції АТ. Зокрема роботами Guzik T. [154] і Marvar P. та спів.[185].та спів. продемонстрований Т – клітинний запальний процес при АГ. Таким чином, згідно з останніми світовими науковими публікаціями на сучасному етапі судинне запалення включає в себе взаємозв'язок трьох ланок: 1) лейкоцити (нейтрофіли, лімфоцити, моноцитита макрофаги), 2) ендотеліальні та гладком'язові клітини, 3) екстрацелюлярний матрикс [230]. Отже вивчення особливостей участі клітин ІС в процесі розвитку ГХ стає невідомою частиною дослідження особливостей патогенезу хвороби. Доведеним є факт, що кількість Т-лімфоцитів, їх співвідношення залежить від гормонального фону і віку [198], що пояснюється наявністю регулюючого впливу статевих гормонів на дозрівання і активацію Т- і В-лімфоцитів, синтез ними антитіл і цитокінів [188, 198, 238]. Тому нами

спочатку були проаналізовані зміни клітинного складу ІС у здорових жінок в репродуктивному та клімактеричному періодах. Слід підкреслити, що показники кількості популяцій лімфоцитів, отримані в 1-й групі і групі контролю, незважаючи на існуючі відмінності, знаходилися в межах норми, запропонованої різними авторами [24, 91]. За результатами нашого дослідження в порівнянні з репродуктивним періодом у здорових жінок в періменопаузі спостерігається достовірне збільшення відносної (%) та абсолютної (Гл) кількості субпопуляцій лімфоцитів $CD3^{+}_{заг.}$, $CD4^{+}_{заг.}$, $CD16^{+}_{заг.}$, $CD25^{+}_{заг.}$, а також відносної і абсолютної кількості $CD3^{+}_{акт.}$, $CD4^{+}_{акт.}$, $CD16^{+}_{акт.}$, $CD22^{+}_{акт.}$ і $CD25^{+}_{акт.}$. Значення Т – РІ знаходяться в межах норми та не мають різниці. Таким чином, при настанні КП у здорових жінок порівняно з репродуктивним періодом виникає підвищення активації всіх вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, окрім клітин $CD8^{+}$, що супроводжується збільшенням загальної кількості Т-хелперів ($CD4^{+}$) та натуральних кілерів ($CD16^{+}$).

Отже настання КП має самостійний вплив на зміни складу та ступені активації лімфоцитів, тому подальше порівняння значень вивчених показників проводилося у здорових жінок та з ГХ, що всі знаходяться в КП. Нами виявлено, що у жінок з ГХ в фазі періменопаузи та постменопаузи підвищується кількість ($p < 0,01$) $CD8^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів. При цьому Т – РІ зі значеннями нижче (1,5) в 2 -й групі виявлений у 11 жінок (31,4 %), а в 3 – й групі - у 12 жінок (38,7 %). Достовірні зміни в загальній кількості вивчених субпопуляцій лімфоцитів залежно від стадії ГХ в групах відсутні. Однак нами виявлені високодостовірні зміни абсолютної та відносної кількості активованих клітин, а саме $CD3^{+}_{акт.}$, $CD8^{+}_{акт.}$, $CD16^{+}_{акт.}$, $CD25^{+}_{акт.}$, які збільшені ($p < 0,05$) в 3 – й групі порівняно з 2 – ю групою незалежно від стадії захворювання. Таким чином, досліджені зміни лімфоцитів пов'язані з різними фазами КП. Більш показові зміни

залежно від рівня САТ виявлені також при аналізі активованих клітин в складі вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Зокрема при САТ вище 130 мм рт.ст. - підвищення $CD25^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів в порівнянні з нормальним рівнем САТ (менше 130 мм рт. ст.), а при САТ вище 140 мм рт.ст. - підвищення $CD8^{+}_{акт.}$ - лімфоцитів.

Також нами продемонстровано, що саме кількість активованих клітин у всіх досліджених популяціях та субпопуляціях лімфоцитів має прямі позитивні кореляційні зв'язки з показниками віку, рівнем САТ, ДАТ, причому сила зв'язку варіює від дуже слабкої до помірної. Також кількість активованих клітин у всіх досліджених популяціях та субпопуляціях лімфоцитів має прямі позитивних кореляційні зв'язки з ІЛ - 8, ІЛ - 1 β та ФНП - α . В той же час рівень СРБ має прямі зв'язки з абсолютною кількістю $CD3^{+}_{заг.}$ -, $CD8^{+}_{заг.}$ -, $CD16^{+}_{заг.}$ - лімфоцитів. Мають місце зв'язки слабкої сили між РССУ та $CD3^{+}_{заг.}$ -, $CD4^{+}_{акт.}$ -, $CD8^{+}_{заг.}$ -, $CD16^{+}_{заг.}$ - та $CD22^{+}_{заг.}$ - лімфоцитами. Таким чином, зп результатами отриманих даних можна зробити висновок, що показники СЗ та РССУ мають певні патогенетичні зв'язки з В - лімфоцитами ($CD22^{+}$) та клітинами специфічного та неспецифічного імунітету з кілерною дією ($CD8^{+}$ та $CD16^{+}$).

Таким чином, при ГХ відбувається Т - клітинний реакція на виниклий судинний запальний процес, що збігається з результати експериментальних та клінічних досліджень [154, 204, 230, 233, 236] інших науковців. Проте клітинна реакція ІС на виникле СЗ при ГХ має свої особливості порівняно із змінами, що характерні для інфекційного процесу, а саме зміни більшою частиною торкаються не абсолютної кількості лімфоцитів, а ступеня активації клітин в кожній дослідженій субпопуляції окремо.

Погіршення перебігу та подальшого прогнозу ГХ пов'язано з виникненням патоморфологічних змін в органах – мішенях, зокрема в міокарді [18, 20, 210, 249]. РЛШ може проходити з формуванням різних типів, які встановлюються за результатами ЕХО-КГ. Однак на характер перебудови серця при ГХ залежить не тільки від рівня АТ, генетичних та вікових особливостей, а також рівня системної прозапальної активації [120, 131, 153]. Крім того ці зміни в КП у жінок виникають в змінених умовах нейроімуноендокринного гомеостазу, що впливає на процеси серцево-судинного ремоделювання [166, 186]. Отже нами були досліджені зміни показників СЗ та клітинного складу ІС залежно від типів РЛШ. Нами встановлено, що при всіх патологічних типах РЛШ, особливо КГЛШ і ЕГЛШ, має місце формування СЗ низького ступеня інтенсивності. Вміст СРБ та вивчених цитокінів був більший у жінок з патологічним типом РЛШ в фазі періменопаузи порівняно з фазою постменопаузи. Найбільше зростання вмісту СРБ та вивчених цитокінів виявлено у жінок з ЕГЛШ незалежно від фази клімактеричного періоду. Причому рівень СРБ, ІЛ - 1 β та ІЛ - 8 достовірно збільшувались ($p < 0,05$) при КГЛШ та ЕГЛШ, тоді як рівень ФНП - α - ще при початкових змінах морфології ЛШ, тобто при КРЛШ ($p < 0,05$). Формування НГЛШ показало наявність негативних прямих зв'язків слабкої сили з показниками ІЛ- 1 β , ІЛ- 8, ФНП - α та РССУ ($p < 0,05$), тоді як ЕГЛШ - позитивних прямих зв'язків слабкої сили з цими показниками ($p < 0,05$).

Формування патологічних типів РЛШ супроводжується змінами, більшою частиною, CD8⁺-, CD22⁺- та CD25⁺ - лімфоцитів, вміст яких вище у жінок в постменопаузі (3 – я група). Також в 3 – й групі вищі показники активованих клітин в складі всіх вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Також встановлені позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили НГЛШ та кількістю моноцитів ($R = 0,209$, $P < 0,05$), а також зворотні

зв'язки з кількістю $CD3^{+}_{акт.}$, $CD8^{+}_{акт.}$, $CD16^{+}_{акт.}$, $CD22^{+}_{акт.}$ ($R = -0,285$, $R = -0,266$, $R = -0,215$, $R = -0,245$ відп.), що підкреслює участь моноцитів, клітин специфічного та неспецифічного імунітету з кілерною дією та В – лімфоцитів в формуванні патологічних змін міокарда ЛШ при ГХ. Нами зроблено висновок, що у жінок в клімактеричному найбільш несприятливим типом РЛШ можна вважати ЕГЛШ, що супроводжується значним погіршенням системної гемодинаміки, більш високими показниками СЗ та РССУ, причому наявність негативних зв'язків з вивченими цитокінами та СРБ вказує на їх участь в патогенезі цього типу ремоделювання. Додатково при всіх патологічних типах РЛШ виникають зміни в кількості та ступені активності В – лімфоцитів ($CD22^{+}$) та клітин специфічного та неспецифічного імунітету з кілерною дією ($CD8^{+}$ та $CD16^{+}$).

Відомо, що рецептори до статевих гормонів представлені на всіх клітках ІС [85, 108, 112]. Порушення, що виникають в КП обумовлені дефіцитом естрогенів, здебільшого тих, що не мають екстароваріального механізму синтезу, як наприклад, 17β -естрадіол [53]. А саме для 17β -естрадіолу доведена його здатність збільшувати індуковану проліферацію селезінкових макрофагах [184], модулювати секреторну активність $CD4^{+}$ -лімфоцитів [124, 128, 132]. Отже нами очікувалося отримати певні зміни клітинного складу ІС, ступені активації лімфоцитів залежно від важкості КС. Нами виявлено, що зміни в клітинному складі ІС при різних ступенях важкості КС відбуваються здебільшого за рахунок кількості активованих клітин в складі основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а саме виникає підвищення активації Т-кілерів ($CD8^{+}$) та В – лімфоцитів ($CD22^{+}$), а також активованих Т - і В-лімфоцитів ($CD25^{+}$). Також виявлені певні особливості окремо в кожній фазі КП, тобто в періменопаузі та постменопаузі. Зокрема кількість $CD4^{+}_{заг.-}$,

CD16⁺_{заг.}-, CD25⁺_{заг.}- лімфоцитів та активованих CD3⁺_{акт.} -, CD4⁺_{акт.} - , CD16⁺_{акт.} - та CD25⁺_{акт.} - лімфоцитів значно вища ($p < 0,05$) в постменопаузі при КС, однак незважаючи на це показник Т-PI нижче, ніж в періменопаузі. Серед показників імунограми встановлений прямий зворотній зв'язок між CD8⁺_{акт.}, CD16⁺_{заг.}, CD16⁺_{акт.}, CD22⁺_{акт.}, CD22⁺_{заг.} та тривалістю менопаузи, показник ММІ корелює тільки з CD8⁺_{акт.} ($R = 0,32$). Таким чином, в процесі розвитку та поважчення симптомів КС виникають певні зміни в імунній системі, що проявляються підвищенням вмісту та активності Т-кілерів, натуральних кілерів та В-лімфоцитів, а в постменопаузі – також Т-хелперів.

Аналізуючи результати дослідження, ми звернули увагу на той факт, що в процесі розвитку ГХ в КП та самого КС виникають зміни кількості та активації CD16⁺- лімфоцитів, проте в опрацьованій літературі не було знайдено розрахунку імунорегуляторних індексів оцінки співвідношення хелперної та кілерно-супресорної ланок, що включали б кількість наутральних кілерів. Спираючись на те, що популяції CD8⁺- та CD16⁺-лімфоцитів мають спільний тип реагування та мембранні маркери (CD2) [14], нами був розрахований CD2 – імунорегуляторний індекс (CD2 – IPI), який враховує кількість CD8⁺_{заг.}- , CD4⁺_{заг.}- та CD16⁺_{заг.}- лімфоцитів та обчислюється за формулою: $CD2 - IPI = CD4^{+} / (CD8^{+} + CD16^{+})$.

CD2 – IPI був розрахований у всіх обстежених жінок. Його значення у здорових жінок (1 – я група і контроль) знаходяться в межах 1,0 (0,9;1,2), тоді як у жінок з ГХ (2 - а и 3 – я групи) - 0,85(0,65;0,95) . Тому значення CD2 – IPI, які знаходяться в інтервалі (0,9 – 1,2), нами запропоновано вважати нормальними. Крайні значення CD2 - IPI у здорових осіб склали 0,5, що відповідає ($Me - 2\sigma$), та 1,5, що відповідає ($Me + 2\sigma$). Отже у здорових жінок в РП (контроль) значення CD2 - IPI в межах норми, зустрічаються в 43,5 % випадків, показник CD2 - IPI вищий за норму

(> 1,2) - в 30,4 % випадків. У жінок з ГХ в клімактеричному періоді (2- а та 3 – я групи) кількість випадків зі значеннями CD2 - ІРІ нижче норми (< 0,9) набагато вища (58,8 % и 70,9 % відп.), ніж у здорових жінок групи контролю та 1 – ї групи (33,3 % и 26,1 % відп). При розрахунку CD2 - ІРІ у 58,8 % обстежених жінок з 2 – ї групи та 70,96 % з 3 – ї діагностувалося підвищення кілерно-супресорної ланки імунітету. Чутливість CD2 - ІРІ для оцінки співвідношення хелперної та кілерно-супресорної ланок ІС у жінок в КП склала 67,7 % (критерій Фішера: $D = 67,7\%$; $55,7\% \leq D \leq 78,6\%$, $p=0,05$), тоді як для Т – РІ відповідна чутливість тесту дорівнює 35,4 % (критерій Фішера: $D = 35,4\%$; $24,1\% \leq D \leq 47,6\%$, $p=0,05$). Таким чином, розроблений нами CD2 – ІРІ дозволяє з більшою точністю проводити оцінку співвідношення хелперної та кілерно-супресорної ланок ІС у жінок в КП.

Нашими дослідженнями показано, що зміни в клітинному складі ІС при ГХ, в процесі розвитку КС торкаються не тільки загальної кількості популяцій лімфоцитів, а також кількості активованії клітин в складі вивчених популяцій та субпопуляцій. Тому з метою покращення аналізу стану активації лімфоцитів певної субпопуляції нами запропоновано проводити розрахунок індекса активації (ІА), що визначається по співвідношенню кількості активованих клітин певної популяції лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів цієї популяції [патент]. Результати обчислення ІА показали, що у здорових жінок в КП підвищуються показники IA_{CD3+} , IA_{CD4+} , IA_{CD22+} та IA_{CD25+} порівняно зі здоровими жінками в РП. При появі ГХ в КП отримані достовірно вищі показники IA_{CD8+} та IA_{CD16+} . Виявлені певні відмінності ІА при ГХ залежно від фази КП, зокрема жінки з ГХ в постменопаузі мають достовірно вищі значення IA_{CD3+} , IA_{CD8+} , IA_{CD16+} , IA_{CD22+} . Знайдені зміни ІА залежно від стадії ГХ, а саме підвищення значень при ГХ II стадії IA_{CD22+} та IA_{CD25+} .

ІА також змінюється при підвищенні АТ: при рівні САТ вище 140 мм рт. ст. виявлено достовірне збільшення показників ІА_{CD3+}, ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+}. А також у жінок з патологічними типами РЛШ виявлено підвищення ІА_{CD8+}, ІА_{CD22+}, ІА_{CD16+} та ІА_{CD25+}, причому показники ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+} більші в постменопаузі ($p < 0,05$). Також простежені зміни ІА залежно при розвитку КС, зокрема відбувається істотне збільшення ($p < 0,01$) майже в 3 рази ІА_{CD8+} та ІА_{CD22+} при всіх ступенях важкості КС порівняно з аналогічними показниками у жінок без КС. Таким чином за результатами обчислення ІА, становлення патологічних змін при ГХ та КС в КП у жінок призводить до підвищення активації Т-кілерів, натуральних кілерів та В – лімфоцитів, що збігається з попередньо отриманими нами даними.

Насьогодні доведеним є факт, що ендотелій судин відіграє ключову роль в ініціюванні клітинно опосередкованого імунного запалення [11, 24, 47, 107, 126, 225]. Зважаючи на те, що ЕК приймають участь в процесах запалення, здатні безпосередньо взаємодіяти з лімфоцитами, увагу багатьох вчених привертає вивчення ролі антиендотеліальних аутоантитіл (АЕАТ) в нормі та при розвитку числених захворювань [105, 129, 163, 215], в тому числі ГХ [146, 213, 214].

В нашому дослідженні при аналізі показників без розподілу на періоди фіттевого циклу у здорових жінок та при ГХ позитивний результат вмісту АЕАТ визначається приблизно в однакових відсотках випадків (23,1 % та 30,15 % відп.). При цьому титр АЕАТ 1: 10 виявляється в однаковому відсотку у здорових жінок та з ГХ (20,51 % та 20,63 % відп.), проте титр 1: 32 значно вищий ($p < 0,02$) при ГХ (2,56 % та 9,52 % відп.). При ГХ II стадії відсоток позитивних результатів наявності АЕАТ майже втричі більше порівняно з I стадією. У жінок в КП при рівні САТ < 120 мм рт.ст. АЕАТ в плазмі крові не виявлялися, а починаючи з рівня САТ 120 - 129 мм.рт.ст. позитивний результат вмісту АЕАТ

фіксувався майже в 27,3 % випадків, досягаючи максимального відсотка (50,0 %) у жінок з предгіпертензією (САТ 130 - 139 мм.рт.ст.), що знижується до 38,25 % при САТ 140 – 159 мм. рт. ст. та 29,2 % при САТ 160 – 179 мм. рт. ст. Однак титр АЕАТ 1:32 з'являється при САТ вище 140 мм рт. ст. в 13,3 % випадків в періменопаузі та 37,5 % випадків в постменопаузі.

Однак при аналізі АЕАТ окремо у здорових жінок в репродуктивному віці виявлена відсутність антитіл у всіх 100 % випадків, тоді як в КП – відсоток позитивних результатів склав 33,3 %. Проте у здорових жінок в репродуктивному періоді рівень САТ був менше 120 мм рт. ст., а в КП - включалися жінки з рівнем САТ менше 140 мм рт. ст., тобто в тому числі в стані предгіпертензії. Подібне зростання вмісту АЕАТ у осіб з предгіпертензією продемонстровано в роботах зарубіжних авторів [213, 214].

Нами віднайдені прямі позитивні кореляційні зв'язки між вмістом АЕАТ та віком ($R = 0,236$, $p < 0,05$), рівнем ІЛ - 8 ($R = 0,203$, $p < 0,05$), кількістю нейтрофілів ($R = 0,188$, $p < 0,05$) та $CD4^{+}_{акт.}$ ($R = 0,243$, $p < 0,05$). Такі результати дають змогу припустити, що АЕАТ приймають участь в регуляції трансдотеліальної міграції клітин, на що вказує виявлений зв'язок з центральним хемокіном цього процесу – ІЛ – 8, та нейтрофілами, міграцію яких він контролює.

Отже наші дослідження показали залучення ІС в процес гормональної перебудови жіночого організму, що виникає в умовах естрогенного дефіциту в КП, та участь ІС в формуванні гіпертонічної хвороби на тлі КС.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішене конкретне актуальне фундаментальне наукове завдання - дослідження питання залучення імунної системи в формуванні гіпертонічної хвороби на тлі клімактеричного синдрому, який виникає в процесі гормональної перебудови жіночого організму. Вивчені зміни клітинного складу імунної системи, показників системного запалення та профілю аутореактивних антитіл при гіпертонічній хворобі в клімактеричному періоді та простежена динаміка вказаних показників у здорових жінок в репродуктивному та клімактеричному періодах.

1. В клімактеричному періоді у здорових жінок порівняно з репродуктивним періодом формується стан системного запалення низького ступеня інтенсивності, який проявляється підвищенням рівнів ІЛ-1 β та ФНП – α у 100 разів ($p < 0,001$), ІЛ – 8 – в 15 разів ($p < 0,01$). Приєднання гіпертонічної хвороби в клімактеричному періоді супроводжується збільшенням вмісту в крові СРБ та ІЛ - 8 ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими жінками в цьому ж періоді. Причому вміст СРБ, ІЛ – 8, ІЛ - 1 β та ФНП - α вищі при ГХ II ст., ніж при ГХ I ст. ($p < 0,05$), та при рівні САТ більше 140 мм рт. ст. ($p < 0,05$). ІЛ – 8 показав найтісніші прямі кореляційні зв'язки серед інших вивчених показників системного запалення з віком ($r = 0,512$, $p < 0,05$), рівнем САТ ($r = 0,52$, $p < 0,05$) та ступенем РССУ ($r = 0,537$, $p < 0,05$).

2. В клімактеричному періоді у здорових жінок порівняно з репродуктивним періодом збільшується ($p < 0,05$) кількість та відсоток активованих клітин Т – хелперів (CD4⁺), натуральних кілерів (CD16⁺), В – лімфоцитів (CD22⁺), активованих Т– і В–лімфоцитів (CD25⁺). при гіпертонічній хворобі в клімактеричному періоді підвищується вміст активованих клітин в складі CD8⁺ - (Т - кілери) та CD25⁺ - лімфоцитів

(активовані Т- і В –лімфоцити) ($p < 0,05$). У жінок в постменопаузі при гіпертонічній хворобі кількість активованих клітин в складі $CD3^+$ -, $CD8^+$ -, $CD16^+$ -, $CD25^+$ - лімфоцитів збільшена порівняно з показниками в періменопаузі ($p < 0,05$). Причому активовані клітини в складі всіх досліджених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів мають прямі позитивні кореляційні зв'язки з рівнем САТ та ДАТ ($p < 0,05$).

3. Найбільші бали загального ММІ у жінок в постменопаузі з ГХ ($37,48 \pm 2,31$). Тяжкий ступінь КС не зустрічається при ГХ I ст., тоді як при ГХ II ст. – в 14 % випадків. Виявлений кореляційний зв'язок ММІ та Сер.АТ ($R = 407$, $p < 0,01$), отримано рівняння регресії у вигляді ($MMI = 0,332 * Сер.АТ - 1,775$). Наведені дані дозволяють запропонувати оцінку показника ММІ для прогнозу появи підвищеного АТ та перебігу наявної гіпертонічної хвороби у жінок в клімактеричному періоді. Рівні СРБ, ІЛ - 1 β , ФНП - α і ІЛ - 8 збільшувалися відповідно до зростання ступеня важкості клімактеричного синдрому ($p < 0,05$). При збільшенні важкості клімактеричного синдрому відбувається підвищення активації Т - кілерів ($CD8^+$) та В – лімфоцитів ($CD22^+$), а також активованих Т - і В-лімфоцитів ($CD25^+$).

4. Найбільш несприятливим типом ремоделювання лівого шлуночка за результатами нашого дослідження у жінок в клімактеричному періоді можна вважати ЕГЛШ, при якій виявлено максимальне зниження показників систолічної функції ЛШ та системної гемодинаміки ($p < 0,05$). Ремоделювання лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі у жінок в клімактеричному періоді супроводжується підвищенням показників системного запалення: рівні СРБ, ІЛ - 1 β , ІЛ – 8 достовірно збільшувались при КГЛШ та ЕГЛШ ($p < 0,05$), а рівень ФНП – α – ще при початкових змінах, тобто при КРЛШ ($p < 0,05$). При всіх патологічних типах ремоделювання лівого шлуночка виникає збільшення загальної кількості

та кількості активованих клітин CD22⁺ (В – лімфоцити), CD8⁺ (Т – кілери), CD16⁺ (натуральні кілери). Формування НГЛШ має прямі негативні, ЕГЛШ – прямі позитивні зв'язки з вмістом СРБ, ІЛ - 1β, ІЛ – 8 та ФНП – α (p < 0,05) та кількістю CD8⁺ -, CD16⁺ -, CD22⁺ - лімфоцитів (p < 0,05).

5. У здорових жінок в репродуктивному періоді та клімактеричному періоді при рівні САТ менше 120 мм рт. ст. АЕАТ відсутні. У жінок з САТ 130 - 139 мм рт. ст. АЕАТ виявлялися в титрі 1:10 в 50 % випадків. При гіпертонічній хворобі АЕАТ виявлялись в 30,15 % випадків, причому титр 1:32 з'являється при САТ вище 140 мм рт. ст. в 13,3 % випадків в періменопаузі та 37,5% випадків в постменопаузі. При ГХ II стадії АЕАТ виявлялися втричі частіше порівняно з I стадією (p < 0,05). Виявлені кореляційні зв'язки між загальним вмістом АЕАТ і титром АЕАТ з віком (R = 0,336 та R = 0,336, p < 0,05 відп.).

6. Для поліпшення діагностики імунних зрушень нами обчислені нові індекси: CD2 – ІРІ та ІА. Індекс CD2 – ІРІ враховує кількість CD8⁺_{заг.-}, CD4⁺_{заг.-} та CD16⁺_{заг.-} лімфоцитів, обчислюється за формулою: $CD2 - IPI = CD4^+ / (CD8^+ + CD16^+)$ (поз. рішення № 24829/ЗУ/11 від 02.12.2011). Розрахунку індексу CD2 - ІРІ дозволяє з чутливістю 67,7 % проводити оцінку співвідношення хелперної та кілерно-супресорної ланок імунної системи (D=67,7 %; 55,7%<=D<=78,6%, p=0,05). Значення CD2 – ІРІ, які знаходяться в інтервалі (0,9 – 1,2), нами запропоновано вважати нормальними. При гіпертонічній хворобі у 58,8 % обстежених жінок в фазі періменопаузи та у жінок 70,96 % жінок в фазі постменопаузи діагностувалося зниження CD2 – ІРІ (p < 0,05). Аналіз стану активації лімфоцитів певної субпопуляції нами проводився по розрахунку індекса активації (ІА), що визначається по співвідношенню кількості активованих клітин певної популяції лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів цієї популяції (патент України № 62663). У здорових жінок в клімактеричному

періоді підвищуються показники IA_{CD3+} , IA_{CD4+} , IA_{CD22+} та IA_{CD25+} порівняно з репродуктивним періодом ($p < 0,05$). Жінки з ГХ в постменопаузі мають достовірно вищі значення IA_{CD3+} , IA_{CD8+} , IA_{CD16+} , IA_{CD22+} ($p < 0,05$). При ГХ в клімактеричному періоді отримані достовірно вищі показники IA_{CD8+} та IA_{CD16+} ($p < 0,05$). У жінок з патологічними типами ремоделювання ЛШ виявлено підвищення IA_{CD8+} , IA_{CD22+} , IA_{CD16+} та IA_{CD25+} , причому показники IA_{CD8+} та IA_{CD22+} більші в постменопаузі ($p < 0,05$). Показники IA_{CD8+} та IA_{CD22+} вищі у жінок з діагностованим КС ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Аналіз показників системного запалення та змін клітинного складу імунної системи у жінок необхідно проводити диференційовано залежно від періоду життєвого циклу, тобто окремо у жінок в репродуктивному та клімактеричному періодах, адже, внаслідок різних умов нейроімуноендокринного гомеостазу вказаних періодів, кожному з них притаманні свої рівні показників, які вважаються нормальними, що продемонстровано в проведеному нами дослідженні.

2. Для оцінки виниклих змін в імунній системі при гіпертонічній хворобі в клімактеричному періоді необхідно додатково до стандартизованого типування лімфоцитів (наприклад МКАТ) проводити визначення кількості активованих клітин в кожній популяції та субпопуляції лімфоцитів окремо. Оцінку стану активації певної популяції або субпопуляції лімфоцитів рекомендовано проводити по результатах обчислення ІА (патент України № 62663).

3. Натуральні кілери та Т – кілери являються єдиним реагуючим пулом клітинного імунітету, тому для оцінки співвідношення хелперної та кілерно-супресорної ланок імунної системи вважаємо необхідним обчислювати CD2 – ІРІ, який включає в розрахунок кількість Т-хелперів, Т – кілерів/супресорів та натуральних кілерів (поз. рішення № 24829/ЗУ/11 від 02.12.2011). Значення CD2 – ІРІ, які знаходяться в інтервалі (0,9 – 1,2), нами запропоновано вважати нормою.

Рівень хемокіна ІЛ – 8, з огляду на високовирогідні тісні кореляційні зв'язки з віком, рівнем САТ та ДАТ, РССУ відображає ступінь вираженості системного запалення при гіпертонічній хворобі та може бути використаний в клініці як додатковий до СРБ маркер системного запалення для динамічного спостереження та прогнозування подальшого перебігу захворювання ССС, в тому числ ГХ, у жінок в клімактеричному періоді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амбросова Т. Н. Нарушения углеводного обмена и активности фактора некроза опухоли α у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. - 2009. - № 3. – С. 34- 39.
2. Ауэзова А. Н. Некоторые параметры иммунной системы при гипертонической болезни/ Ауэзова А.Н., Абдуллаев Т.А., Камалов З.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. – Т. 7, № 6. – С. 36.
3. Ащеулова Т. В. Модуляция активности фактора некроза опухоли альфа его растворимым рецептором в зависимости от возраста пациентов с артериальной гипертензией // Укр. мед. Часопис. – 2007. – Т. 3, № 59. – С. 78-81.
4. Бабаева А.Г. Ещё раз о морфогенетической или строительной функции лимфоцитов. // Вестник Российской Академии Естественных наук. – 2010. - № 4 – С.70-74.
5. Беркало Л. В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О. і др. [Під ред. Кайдашева І.П.]. - Полтава: Полімет, 2003. - 320 с.
6. Біловол О. М. Визначення впливу менопаузи на метаболічні показники та чинники імунозапалення у жінок з артеріальною гіпертензією / Біловол О.М., Пієцька Н. І. // Ліки України. – 2009. - № 4(130). – С. 98-101.
7. Бочарова К. А. Изучение показателей цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью / Бочарова К. А., Князева Л. А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. – Т. 7, № 6. – С. 14.
8. Візир А. Д. Імунна і запальна активація як нова концептуальна модель формування і прогресу серцевої недостатності/ А. Д. Візир, В. А. Візир, А. Е. Березин // Журн. Акад. мед. наук. України. - 2000. - Т. 6, №2. - С. 264-278.
9. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. - М.: МИА, 2002. – С. 768 с.

10. Гоженко А. И., Бабий В. П., Котюжинская С. Г., Картавенко Н. П. Механізмі хемотаксиса лейкоцитів при воспаленні / Гоженко А. И., Бабий В. П., Котюжинская С. Г., Картавенко Н. П. // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. - № 3 (5). – С. 57-65.
11. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // CONSILIUM MEDICUM. – 2008. - №11. – С. 38 - 43.
12. Давыдова И. В. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в аспекте гормонального континуума / Давыдова И. В. // Therapia.- 2006. - № 9. – С. 44-48.
13. Дегтярьова О. В. Клініко-діагностичне значення неоптерину у хворих на гострий коронарний синдром: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Дегтярьова О. В. – Харьков, 2008. – 23 с.
14. Дранник Г. Н. Клінічна імунологія. / Дранник Г. Н. - Одеса: «Астро Принт», 1999. - С. 186-189.
15. Єна Л. М. Структурно- функціональний стан серця та судин, системна та інтракардіальна гемодинаміка в осіб різного віку без проявів серцево - судинної патології / Єна Л. М., Кондратюк В. Є. // Проблеми старения и долголетия. -2008. – Т. 17. - № 1. – М. 56 – 65.
16. Жуковский Г. С Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах / Жуковский Г. С, Константинов. В. В., Варламова Т.А., Капустина А.В. // Русский медицинский журнал. - 1997. - №5. – С. 551-558.
17. Заводчикова Е. Н. Стаценко М. Е., Попова А. С. Заболевания сердечно-сосудистой системы в условиях эстрогенного дефицита (методические рекомендации для врачей)/ Заводчикова Е. Н., Стаценко М. Е., Попова А. С. – Волгоград, 2000. – 89 с.

18. Иванов В. П., Денисюк В. И., Коновалова Н. В., Гаврилова Е. В. Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка сердца при гипертонической болезни. // Укр. кард. журнал.– 2001.- №4.– С.90-93.
19. Казмирчук В. Е., Ковальчук Л. В., Мальцев Д. В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями 2-е изд., переработ. и доп. / Казмирчук В.Е. и др. – К.: ВСИ Медицина, 2012. – 520 с.
20. Карпов Р. С., Пузырев К. В., Павлюкова Е. Н., Степанов В. А. Молекулярно – генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. // Кардиология.– 2001.- № 6.– С.25-30.
21. Кетлинский С.А. Цитокины. / Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. - СПб:Фолиант, 2008. - 552с.
22. Кирковский Л. В., Акалович С. Т., Чалый Ю. В., Кирковский В. В. Роль интерлейкина - 8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции.// Медицинский журнал. - 2011. - вып. № 2.- с. 25-29.
23. Клаус Д. Лимфоциты: Методы (Пер. с англ.) / Под ред. Д, Клауса. - М.: Мир, 1990. - 393с.
24. Корж А. Н. Современное представление о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / Корж А.Н. // Межд. Мед. Журнал. – 2003. -№ 4. - С.130-135.
25. Королева О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / Королева О. С., Затейщиков Д. А. // Фарматека. - 2007. - №8-9. - С. 30 -36.
26. Красникова Т. Л. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез / Красникова Т. Л., Арефьева Т. И., Кухтина Н. Б. // Успехи современной биологии. - 2003. - Т. 123, №5. - С. 506–514.
27. Кулакова В. И. Руководство по климактерию / Сметник В. П., В. И. Кулакова. [Под ред. В. П. Сметник].– М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – С. 12-25, 85-89, 128-136.

28. Лях Ю. Е. анализ результатов медико – биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT/ Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – Т. 8, №1. - 2004. - С. 155 – 167.
29. Лях Ю. Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Лях Ю. Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. - Д.: Папакица Е.К., 2006. - 214 с.
30. Маловичко Г.М. Зміни рівнів цитокінів – ІЛ - 1 β , ІЛ - 4 та ФНП α у хворих на гіпертонічну хворобу з різним ступенем сумарного серцево – судинного ризику / Маловичко Г.М. // Практична медицина. – 2009. - № 4. – С. 14 – 18.
31. Манак Н. А., Карпова И. С., Барбук О. А, Соловей С. П., Мацкевич С. А., Кароза А. Е. Воспалительный и иммунологические маркеры атеросклероза у женщин со стабильной стенокардией в разных фазах климакса / Манак Н. А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008 - № 7 (6). - С. 233-234.
32. Митченко Е. И. Артериальная гипертензия у женщин в перименопаузальном периоде / Митченко Е. И. // Практична ангіологія. - 2006 - № 3 (04) - С. 22-27.
33. Мухетдинова Г. А. Стан імунної системи у хворих гіпертонічною хворобою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія»/ Г. А. Мухетдинова. - К., 1996.- 32с.
34. Насонов Е. Л. Нові аспекти патогенезу серцевої недостатності : роль чинника некрозу пухлини / Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. //Серцева недостатність. - 2000. - Т. 1, №4. - С. 139-143.
35. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. — М.: ГЭС ТАР Медиа, 2008.- 376 с.

36. Новиков Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. - Москва: Витебск. - 1996. - 282с.
37. Новиков Д. К. Методы определения Т- и В- лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Новиков Д. К., Новиков П. Д., Янченко В. В. // Иммунопатология, аллергол., инфектол. - 2000. - № 2. - С. 31-33.
38. Новиков П. Д., Коневалова Н. Ю., Титова Н. Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней / Новиков П. Д., Коневалова Н. Ю., Титова Н. Д. // Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2005. - №2 . – С. 8-22.
39. Овод Н.С. Иммунные нарушения и их коррекция у больных артериальной гипертензией почечного генеза: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Овод Н. С. – Курск, 2005.- 22с.
40. Ольбинская Л. И. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. Динамика под влиянием лечения/ Ольбинская Л. И., Игнатенко С.Б., Маркин С.С. // Терапевтический архив. – 2003. – №2. - С. 54–58
41. Ольбинская Л. И. Роль: системи цитокінів в патогенезі хронічної серцевої недостатності / Л. И. Ольбинская, С. Б. Игнатенко //Терапевт, арх. - 2001. - №12. – С. 82-84.
42. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях/ Пальцев М.А. //Архив патологии – 1996 - Т. 58, №6. - С. 3-7.
43. Подзолков В. И Кардиологические аспекты менопаузы/ Подзолков В. И., Можарова Л. Г., Хомгшкая Ю. В., Подзолкова Н. М. // Сердце. - 2004. - Т.2. - № 6. — С. 300-305.

44. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) // – Москва: МИКЛЮШ, 2010. – 220 с.
45. Радаева О. А. Иммунопатофизиологические реакции при эссенциальной артериальной гипертензии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец. 14.00.16. «Патологическая физиология» / Радаева О.А. – Саранск, 2008.- 22 с.
46. Сергеева Е. Г. Маркеры дисфункции эндотелия, уровень гомоцистеина и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезни сердца / Сергеева Е. Г., Жлоба Ф. Ф., Галкина О. В., Шляхто Е. В. // Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума «КАРДИОЛОГИЯ 2008» - 2008. – С. 82.
47. Симбирцев А.С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма/ Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1, № 1. - С. 9 - 16.
48. Сидоренко Б.А Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенности / Сидоренко Б. А Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А, Аляхин М. Н. и др. // Кардиология.– 2003.- №10.– С.99-104.
49. Сидоренко Б. А Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / Сидоренко Б. А Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А, Аляхин М.Н. и др. // Кардиология.– 2003.- № 11.– С.98-101.
50. Сиренко Ю. М. Контроль АГ в Украине и России: нам есть чему учиться друг у друга / Сиренко Ю. М., Шальнова С. А. // -Здоровье Украины. – 2008. - №11, Т. 1. – С. 5 – 6.
51. Сіренко Ю. М. Оцінка втілення програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в практику охорони здоров'я / Сіренко Ю. М., Горбась І. М., Смирнова І. П. // Укр. кардіол. журнал.– 2004.- №1.– С.9-14.

52. Сметник В. П., Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В. П. Сметник // Consilium medicum, экстравыпуск. – 2002. – С. 3-6.
53. Соловьев А. Г. Роль ангиотензина и цитокинов в развитии почечной недостаточности в эксперименте и эффект антицитокиновой терапии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» , 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология»/ Соловьев А. Г. – СПб., 2007 – 23 с.
54. Степченко М. А. Динамика провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией / Степченко М. А. // Научно-мед. Вестник Центр. Черноземья. – 2006 -№ 24 - С. 23-29.
55. Ташбулатова К. Особенности клинических проявлений климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе / Ташбулатова К. // Вестник КРСУ. – 2003. - № 7, 2003. – С. 38 – 44.
56. Тимошкина Е. И., Семенова С. В., Кузовенкова О. Н., Снеговской В. А., Коновалова Н. В. Изучение инцерионно-делеционного полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с семейной артериальной гипертензией// Материалы Национального конгресса кардиологов. - Москва, 2008. – С. 38.
57. Титов В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / Титов В. Н. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №12. - С. 3-10.
58. Фомин В. В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / Фомин В. В., Козловская Л. В. // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С. 34 – 39.

59. Фролов О. К. Аналіз новоутворення та міграції активованих лімфоцитів у світі основних принципів імуногенезного підходу до вивчення імунної системи / Фролов О. К., Копійка В. В., Федотов Є. Р., Фролова Л. О. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2005. – Вип. 5 (68). – С. 68-83.
60. Фролов О. К. Патент України, МПК 62690 А G01N1/28, G01N1/30. Спосіб фарбування мазків венозної крові/ Фролов О. К., Федотов Є. Р., Копійка В.В., Фролова Л. О.; заявл. 12. 07. 2003 ; опубл. 15.12.2003, Бюл. №12.
61. Фролов О. К., Фролова Л. А., Федотов Е. Р., Копейка В. В. Методология оценки состояния иммунной системы по соотношению пулов активированных и неактивированных лимфоцитов крови// Імунологія та алергологія. -2005. - №3. -С. 75-77.
62. Фролова Л. А. Современный взгляд на проблему формирования артериальной гипертензии у женщин (обзор)// Збірник наукових праць ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»: Актуальні питання медичної науки та практики. - 2006. – Вип. 70 – Кн. 1. – С. 92 – 97.
63. Фуштей И. М., Фролов А. К., Фролова Л. А. Характеристика популяций лимфоцитов крови у женщин в перименопаузе на фоне артериальной гипертензии// Зап. медицинский журнал.-2007.-№6. – С. 13-16.
64. Фролова Л. А., Фуштей И. М., Фролов А. К. Особенности состояния иммунитета у женщин в перименопаузном периоде// Збірник наукових праць ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»: Актуальні питання медичної науки та практики. - 2007.-№ 72 (кн.1, т.1). – С.186-192.
65. Фролова Л. А., Фуштей И. М., Фролов А. К., Шикаева Ф. В., Ефименко Н.Ф., Шинкаренко А. А. Уровни метаболитов оксида азота и их связь с некоторыми показателями иммунитета женщин в

перименопаузе // Актуальні питання медичної науки та практики: збірник наукових праць.- Запоріжжя, 2008.- № 73 (кн.1, т.1). - С. 218-224.

66. Фролов О. К., Фролова Л. О., Прилуцький О. С., Майлян Е. А. Взаимодействие клеточных и гуморальных факторов иммунитета при климактерическом синдроме// Імунологія та алергологія. – 2009.- № 1 (1).- С. 44-48.
67. Прилуцький О. С., Фуштей І. М., Фролов О. К., Фролова Л. О. Содержание ИЛ-1 и ФНО-α при гипертонической болезни в разные фазы репродуктивного периода у женщин// Імунологія та алергологія. – 2010.- №1 (1).- С. 33-37.
68. Прилуцький О. С., Фуштей І. М., Фролова Л. О. Содержание ИЛ-8 в плазме крови у женщин разных возрастных групп при климактерическом синдроме и гипертонической болезни// Імунологія та алергологія. – 2010 - № 1 – С. 12-16.
69. Фролова Л. А. Динамика СРБ и ИЛ – 8 при артериальной гипертензии в перименопаузе и постменопаузе// Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології/збірник наукових праць – вип. 6 (107). – Київ-Лугінськ, 2010 – С.180 –189.
70. Фролова Л. А. Изменение содержания СРБ и ИЛ – 8 у женщин в норме и при артериальной гипертензии в зависимости от возраста и фазы климактерия // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Т. 15, № 1-2. – С. 16 – 21.
71. Фуштей І. М. Показники клітинного імунітету у здорових жінок та при артеріальній гіпертензії в репродуктивному і клімактеричному періодах / Фуштей І. М., Фролов О. К., Фролова Л. О. // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Т. 15, № 3-4. – С. 26 – 30. — (Index Copernicus).
72. Фролова Л. О. Вивчення ролі антиендотеліальних антитіл в розвитку гіпертонічної хвороби у жінок в клімактеричному періоді / Фролова Л. О.,

- Фролов О. К., Кольцова И. Г. // Имунологія та алергологія: наука і практика. – 2012. – № 1. – С. 83 – 87.
73. Фролова Л. А. Динамика некоторых маркеров системного воспаления при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у женщин в климактерическом периоде / Фролова Л. А., Фуштей И. М., Фролов А. К // Проблеми екології та медицини. —2012. - Т. 16, № 3-4. — С. 20-22. — (Index Copernicus).
74. Исследование уровней С-РБ, отдельных провоспалительных цитокинов и антиэндотелиальных антител у женщин с артериальной гипертензией в различные периоды климакса / Фролова Л. А., Фролов А. К., Фуштей И. М., Прилуцкий А. С., Кольцова И. Г. // Имунологія та алергологія : наука і практика. — 2013. — № 3. — С. 53-57.
75. Модификация функционального состояния CD2⁺ лимфоцитов крови доноров экстракорпоральной холодовой инкубацией / Фролов А. К., Литвиненко Р. А., Макеева Л. В., Фролова Л. А., Федотов Е. Р., Зверева О. А. // Имунологія та алергологія : наука і практика. – 2013. – № 4. – С. 13-18.
76. Фролова Л. А. Количественные и функциональные изменения показателей лимфоцитов крови у женщин в различные периоды онтогенеза / Л. А. Фролова, А. К. Фролов // Иммунопатология, алергологія, інфектологія. — 2013. — №1. — С. 20-25. – (РИНЦ, НЭБ; Crossref)
77. Изучение динамики гуморальных факторов иммунитета в плазме крови женщин в разные периоды онтогенеза / Фролова Л. А., Фролов А. К., Фуштей И. М. [и др.] // Иммунопатология, алергологія, інфектологія. — 2013. — № 2. — С. 20-24. — (РИНЦ, НЭБ, Crossref)
78. Динамика гомеостатической активации Т-лимфоцитов и натуральных киллеров крови человека после экстракорпоральной краткосрочной холодовой инкубации клеток / Фролов А. К., Литвиненко Р. А.,

- Фролова Л.А. [и др.] / Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 1. — С. 63-70. — (РИНЦ, НЭБ, Crossref)
79. Пат. № 68274, Україна, МПК, G01N 33/49 (2006.01). Спосіб визначення стану імунної системи людини / Фуштей І. М., Фролова Л. О., Фролов О. К.; власник ДВНЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» Міністерства охорони здоров'я України. — опубл. 26.03. 2012, Бюл. №6.
80. Пат. № 79600, Україна, МПК, G01N 33/49 (2006.01). Спосіб визначення функціонального стану лімфоцитів крові людини / Фролова Л. О., Копійка В. В., Федотов Є. Р., Литвиненко Р. О., Фролов О. К.; власник ДВНЗ «Запорізький національний університет» Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України. — опубл. 25.04. 2013, Бюл. № 8.
81. Хавка Н.Н. Определение активности цитокинов и белков острой фаза воспаления у больных артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена / Хавка Н.Н., Чукаева И.И., Орлова Н.В. // Материалы Национального конгресса кардиологов. - Москва, 2008. - С. 388.
82. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. -М.: Медицина, 2000 - 429 с.
83. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Пинегин Б.В. // Иммунология. 2001. - №4. - С. 4 - 6.
84. Хапман М. Э. Структурно-функциональные нарушения сердца у больных гипертонической болезнью с наличием фактора некроза опухоли альфа: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. —с пец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология». – Великий Новгород, 2005 – 24 с.
85. Черний В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях / В. И. Черний, А.Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. - 2007. - № 3. - С. 16 - 34.

86. Шаврин А. П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления/ Шаврин А. П., Головской Б. В. // Цитокины и воспаление. -2006. - Т. 5. - № 4. - С. 10 - 12.
87. Шапошник О. Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания: Учебное пособие для врачей / О.Д. Шапошник // Челябинск: УГМАДО, 2005. - С. 16 – 34, С. 45 - 51.
88. Шичкин В. П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В. П. Шичкин // Иммунология. - 1998. - №2. - С. 9 -13.
89. Шляхто Е. В. Патогенез гипертонической болезни / Е. В. Шляхто // Сердечная недостаточность. 2002. — Т.3, № 1(11). — С. 12 - 13.
90. Шляхто Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни - патогенетические факторы и прогностическое значение/ Е. В. Шляхто, А. О. Конради //Кардиология СНГ. – 2006. - Вып. 1. - С. 13-18.
91. Щепина Н. В. Маркери дисфункції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо артеріальної гіпертензії / Щепина Н. В., Станиславчук М. А. // Укр. Кардиолог. Журнал – 2007. - № 3. - С. 34-39.
92. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.
93. Юрковский О. И. Общеклинические анализы в практике врача/ Юрковский О. И., Грицюк А. М. - К.: Техніка, 2000. - 112 с.
94. Ярема Н. З. Роль цитокінів / Н.З.Ярема, П. С. Назар // Врачебное дело. - 1997. - №4. - С. 89-90.
95. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. 1997. - № 5. - С. 7-14.

96. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // Иммунология. - 1996.- №6. - С. 10-23.
97. Ярынкина Е. А. Артериальная гипертензия у женщин / Ярынкина Е. А. // Рациональная фармакотерапия . – 2001. - № 3(20). - с. 28-31.
98. Abbas A. K. Functional diversity of helper T lymphocytes / A. K. Abbas, K. M. Murphy, A. Sher // Nature. - 1996 - Vol.6. - P. 331-337.
99. Adler Y. Anti-endothelial cell antibodies: a need for standardization / Adler Y., Salozhin K., Le Tonqueze M., Shoenfeld Y., Youinou P. // Lupus. - 1994 - Vol. 3(2). – P. 77-84.
100. Akishita M. Estrogen attenuates endothelin-1 production by bovine endothelial cells via estrogen receptor / Akishita M., Kozaki K., Eto M., Yoshizumi M., Ishikawa M., Toba K., Orimo H., Ouchi Y. // Biochem Biophys Res Commun. – 1998. - Vol. 251. – P. 17-21.
101. Abergel E. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy/ Abergel E., Tase M., Bohlader J. // Am. J. Cardiol. - 1995. V / 75/ - P.489-503.
102. Andrew P. Miller Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries / Andrew P. Miller // Circulation. – 2004. - Vol. 110. – P. 1664-1669.
103. Annechien B. Sex hormones and the immune response in humans/ Annechien B., Maas J.H., Marijke M. F. // Human Reproduction Update. - 2005. – Vol. 11(4). – P. 411-423.
104. Arenas I. A. Chronic tumor necrosis factor- inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats / Arenas I. A., Armstrong S. J., Davidge S.T. // Hypertension. – 2005. - Vol.46. – P.76 – 88.
105. Aslim E. The role of antiendothelial cell antibodies in the development and follow-up of coronary and peripheral arterial diseases/Aslim E., Hakki A. T., Bastürk B, Ozkan S., Gültekin B. et. all // Angiology. - 2008. - Vol. 59, No. – P. 209-213.

106. August P. Hypertension in women/ August P., Oparil S. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol. 6. – P. 1862-1866.
107. Augustin H.G. Differentiation of endothelial cells analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes / Augustin H. G. Kozian D. H., Jonson R.C. // *Bioessays*. – 1994. – Vol.16. – P. 901-1002.
108. Aukrust P. Chemokines and cardiovascular risk / Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A., Ueland Th. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1909 – 1919.
109. Baggiolini M. Human chemokines: an update/ Baggiolini M., Dewald B., Moser B. // *Annu Rev Immunol*. - 1997. Vol. 15. – P. 675–705.
110. Ballantyne C. M. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study/ Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H., Coresh J., Folsom A.R., Heiss G., Sharrett A.R.// *Circulation*. - 2004. – Vol. 109. – P. 837-842.
111. Barber D. A. Gender differences in endothelium-dependent relaxations do not involve NO in porcine coronary arteries/ Barber D.A., Miller V.M. // *Am. J. Physiol*. 1997. – Vol. 273. –P. H2325 – H2332.
112. Barnathan J. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / Barnathan J. A., McCrae K. R., Hug B. A., Schmidt A.-M. et al// *Blood*. – 1998. - Vol 91, № 10. – P. 3527-3561.
113. Bautista L. E. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., Gamarra G. T.// *J. Hum. Hypertens*. – 2005. – Vol.19, N. 2. – P. 149 - 154.
114. Bayard F. Estrogen synthesis, estrogen metabolism, and functional estrogen receptors in rat arterial smooth muscle cells in culture / Bayard F., Clamens S., Meggetto F., Blaes N., Delsol G., Faye J. C. // *Endocrinology*. – 1995. - Vol. 136. – P. 1523-1529.

115. Bayry J. Natural autoantibodies: immune homeostasis and therapeutic intervention / Bayry J., Misra N, Dasgupta S., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101(10). – P. 2029 - 2035.
116. Beck L.Jr. Vascular development: Cellular and molecular regulation / Beck L.Jr., D'Amore P. // *FASEB J.* – 1997. – Vol.11. – P. 365-369.
117. Bermudez E.A. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women / Bermudez E.A., Rifai N., Buring J., Manson J.E., Ridker P.M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1668-1673.
118. Berrahmoune H. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: results from the STANISLAS cohort / H. Berrahmoune, J. V. Lamont, B. Herbeth, P. S. Fitz-Gerald, S. Visvikis-Siest // *Clinical Chemistry.* – 2006. - Vol. 52. – P. 3504–3510.
119. Bhalla R.C. Estrogen reduces proliferation and agonist-induced calcium increase in coronary artery smooth muscle cells / Bhalla R.C., Toth K.F., Bhatti R.A., Thompson L.P., Sharma R.V. // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. H1996-H2003.
120. Bilsel A.S. 17-Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells / Bilsel A.S., Moini H., Tetik E., Aksungar F., Kaynak B., Ozer A. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 46. – P. 579-584.
121. Boekholdt S.M. Differential leucocyte count and the risk of future coronary artery disease in healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study / Boekholdt S.M., Rana J.S., Ridker P.M. et. al. // *J. Intern. Med.* 2007. - Vol. 262, № 6. - P. 678-689.
122. Boekholdt S. M. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study / S. M. Boekholdt, Ron J. G. Peters, C. E.

- Hack, N.E. Day, R. Luben et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2004. – Vol. 24. – P. 1503 - 1508.
123. Bordron A. The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis / Bordron A., Dueymes M., Levy Y., Jamin C., Leroy J.P., Piette J.C. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 10. – P. 2029 - 2035.
124. Bordron A. Functional heterogeneity of anti-endothelial cell antibodies / Bordron A., Revellen R., D'Arboneau F. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – Vol. 124. – P. 492–501.
125. Boulanger C. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity / Boulanger C., Vanhoutte P.M // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1991. – Vol. 84, № 1. – P. 35–44.
126. Bouman A. B. Sex hormones and the immune response in humans / Bouman A. B., Heineman M. J., Faas M. M. // *Human Reproduction Update* . – 2005. – Vol. 11(4). – P. 411 - 423.
127. Braunersreuther V. The specific role of chemokines in atherosclerosis / Braunersreuther V., Mach F., Steffens S. // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97(5)/ - P. 714-721.
128. Bray G. A. Etiology and pathogenesis of obesity / Bray G. A. // *Clinical Cornerstone.* – 1999. – Vol. 2. – P. 1-15.
129. Bruunsgaard H. Age-related inflammatory cytokines and disease / Bruunsgaard H., Pedersen B.K. // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* - 2003. – Vol. 23. – P. 15-39.
130. Burger D. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes / Burger D. , Dayer J.-M. // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2002. – Vol. 966. – P. 464-473.
131. Burt V.L. Prevalence of hypertension in the US adult population. results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1991 /

- Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. et al // *Hypertension*. - 1995. –Vol. 25. – P. 305-313.
132. Butcher E. C. Lymphocyte homing and homeostasis / Butcher E. C., Picker L. J. // *Science*. – 1996. – Vol. 272. – P. 60 – 75.
133. Calkin A. C. Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase-2 / Calkin A. C., Sudhir K., Honisett S., Williams M. R., Dawood T. Komesaroff P. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 5072-5075.
134. Cardillo C. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension / Cardillo C., Kilcoyne C.M., Waclawiw M., Cannon R.O., Panza J.A. // *Hypertension*. - 1999. – Vol. 33. – P. 753–758.
135. Caroline C. A Gender Gap in Autoimmunity/ Caroline C., Whitacre A., Stephen C. Reingold et al.// *Science* . - 1999. - Vol. 283, № 5406. – P. 1277 – 1278.
136. Case J. Estrogen alters relative contributions of nitric oxide and cyclooxygenase products to endothelium-dependent vasodilation / Case J. and Davison C.A.// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 291. – P. 524-530.
137. Celermajer D. S. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age—related decline in women / Celermajer D. S., Sorensen K. F. et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. – Vol. 24. – P. 471-476.
138. Chae C. U. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men/ Chae C. U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. // *Hypertension*. - 2001. – Vol. 38. – P. 399–403.
139. Chan T. M. Endothelial cell binding by human polyclonal anti_DNA antibodies: relationship to disease activity and endothelial function alteration / Chan T. M., Yu PM, Tsang L.C., Cheng I.K.// *Clin. Exp. Immunol.* - 1995. – Vol. 100. – P. 506—513.

140. Chobanian A. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure / Chobanian A., Bakris G. L., Black H. R. et al. // JAMA. - 2003. – Vol. 289, № 19. – P. 2560-2572.
141. Chrysohoou C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study / Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D. B., Skoumas J., Stefanadis C. // Am. J. Hypertens. - 2004. – Vol. 17. – P. 568–573.
142. Cid M.C. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type I, and vascular cell adhesion molecule type I / Cid M. C., Kleinman H. K., Grant D. S., Schnaper H. W., Fauci A.S., Hoffman G.S. // J. Clin. Invest. - 1994. –Vol.93. – P. 17-25.
143. Cines D. B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / Cines D.B., Pollak E.S. Buck C.A. et al //Blood. – 1998. - Vol. 10. – P. 3527-3562.
144. Clozel M. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension: effect of angiotensin converting enzyme inhibition/ Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. // Hypertension. - 1991. – Vol. 18. – P. 132-141.
145. Costa S.G. Nitric oxide synthase activity in microvessels of SHR and normotensive rats: effects of estrogen / Costa S.G., Anversa P., Scavone C.// Journal of Hypertension. – 1998.- Vol. 25. – P. 80.
146. Curran E. M. Natural killer cells express estrogen receptor and estrogen receptor and can respond to estrogen via a non-estrogen receptor-mediated pathway / Curran E. M., Berghaus L. J., Verneti N. J., Saporita A. J., Lubahn D. B., Estes D. M.// Cell. Immunol. – 2001. – Vol. 214. – P. 12-20.

147. D`Cruz D. Antiendothelial cellantibodies, antiphospholipid antibodies and vas_cular disease / D`Cruz D., Hughes G. // Vasculitis science and practice. – 1996. – Vol. 130. – P. 65 – 82.
148. Dalekos G. N. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? / Dalekos G. N., Elisaf M., Bairaktari E., Tsolas O., Siamopoulos K.C. // Lab. Clin. Med. - 1997. – Vol. 129(3). – P. 300-308.
149. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P. et al // BMJ. - 2000. – Vol. 321. – P. 199-204.
150. Dantas A. V. Estrogen regulation of tumor necrosis factor-: a missing link between menopause and cardiovascular risk in women? / A. V. Dantas, K. Sandberg // Hypertension. - 2005. – Vol. 46. – P. 21-22.
151. De Nuccio I. Physiopathology of the renin-angiotensin system in the ovary/ De Nuccio I., Salvati G., Genovesi G. et al. // Minerva Endocrinol. - 1999. – Vol. 24. – P. 77-81.
152. Dominiczak A. F. Vascular smooth muscle polyploidy and cardiac hypertrophy in genetic hypertension / Dominiczak A. F., Devlin A. M., Lee W. K. et al. // Hypertension. - 1996. – Vol. 27. – P. 752–759.
153. Dorffel Y. Preactivation peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension / Dorffel Y., Latsch C, Stuhlmuller B., Schreiber S., Scholze S., Barmester G.R. // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. – P. 113-117.
154. Elaine W. R. The Immune System and Atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease/ Elaine W. R., Ferri N. // Journal of Lipid Research. – 2005. - Vol. 46. – P. 1081-1092.
155. Esler M. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes/ Esler M., Rumantir M., Wiesner G. et al. //Am. J. Hypertension. - 2001. – Vol. 14. – P. 304S-309S.

156. Fabien X. L. Effects of ovarian steroids on immunoglobulin-secreting cell function in healthy women/ Fabien X. Lü, Zhongmin M., Moser S., Evans Th. G., Miller Ch. J. // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. – 2003. - Vol. 10, № 5. - P. 944-949.
157. Fak A.S. The effects of left ventricular mass and diastolic function in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy/ Fak A.S., Okucu M., Tezcan H. et al // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 1996. - vol. 1, № 2. – P. 95-100.
158. Fesler P. Heterogeneity of cardiorenal characteristics in normotensive subjects / Fesler P., du Cailar G., Ribstein J., Mimran A. // *Hypertension*. – 2004. - V. 43 (2). – P. 219 - 223.
159. Foegh M. L. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury / Foegh M. L., Asotra S., Howell M. H., Ramwell P.W. // *J. Vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 19. – P. 722-726.
160. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension / Folkow B. // *Physiol. Rev.* - 1982. – Vol. 62. – P. 347–504.
161. Forsey R. J. Plasma cytokine profiles in elderly humans / Forsey R. J., Thompson J. M., Ernerudh J. et al. // *Mech. Ageing Dev.* - 2003. - Vol. 124. – P. 487-493.
162. Fortepiani L. A. Characterization of an animal model of postmenopausal hypertension in SHR / Fortepiani L. A., Zhang H., Racusen L. et al. // *Hypertension*. - 2003. – Vol. 41. – P. 460-463.
163. Frazier-Jessen M. R., Kovacs, E. J. Estrogen regulation of JE/MCP-1 mRNA expression in macrophages / Frazier-Jessen M. R., Kovacs, E. J. // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 154. – P. 1838-1845.
164. Frostegard J. Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension / J. Frostegård, R. Wu, C. Gillis-Haegerstrand, C. Lemne, U. de Faire // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1092-1098.

165. Gaillard R.C. Sex- and stress-steroids interactions and the immune system: evidence for a neuroendocrine-immunological sexual dimorphism / Gaillard R.C. Spinedi E. // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 15(5). – P. 345-352.
166. Gambacciani M. Climacteric modifications in body and fat distribution / Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. // *Climacteric.* – 1999. – Vol. 2. – P. 37.
167. Gaufo G. O. Prolactin increases CD4/CD8 cell ratio in thymus-grafted congenitally athymic nude mice/ Gaufo G.O., Diamond M.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 93 - P. 4165-4169.
168. Gerhant M. An Aging progressively impairs endothelial dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans / Gerhant M., Rocfdi M. // *Hypertension* 1996. – Vol. 27. – P. 849 — 853.
169. Gilligan D. M. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women / Gilligan D. M., Badar D. M., Panza J. A., Quyyumi A. A., Cannon R. O. // *Circulation* 1994. – Vol. 90. – P. 786-791.
170. Gobe G. Apoptosis occurs in endothelial cells during hypertension-induced microvascular rarefaction / Gobe G., Browning J., Howard T. et al. // *J. Sructur. Biol.* - 1997. – Vol. 118. – P. 63–72.
171. Grundy S.M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome / Grundy S.M. // *JAMA/* - 2003. – Vol. 290. – P. 3000-3002.
172. Guzik T. J. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II–induced hypertension and vascular dysfunction / T. J. Guzik, N. E. Hoch,, K. A. Brown,, L.A. McCann,, A. Rahman,,S. Dikalov et. al. // *J. Exp. Med.* - Vol. 204(10). – P. 2449–2460.
173. Haller H. Endothelial function. General considerations / Haller H. // *Drugs.* - 1997. – Vol. 53 . – P. 1–10.

174. Hanahan D., Folcman J. Patterns and emerging mechanisms of angiogenetics witch during tumorigenesis / Hanahan D., Folcman J. // Cell. – 1994. – Vol. 86. – P. 757 - 759.
175. Harel M. Predicting and preventing autoimmunity, myth of relity? / Harel M., Shoenfeld Y. // Ann. NY Acad. Sci. - 2006. –Vol. 1069. – P. 322–345.
176. Harrison D. G. Role of the adaptive immune system in hypertension / D. G. Harrison, A. Vinh, H. Lob, . M. S. Madhur// Curr. Opin. Pharmacol. - 2010 April. – Vol. 10(2). – P. 203–207.
177. Hashimoto M. Modulation of endothelium dependent flow mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle / Hashimoto M., Akishita M., Eto M. // Circulation. - 1995. – Vol. 92. –P. 3431 — 3435.
178. Herder C. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002 / Herder C., Baumert J., Thorand B., Martin S., Loewel H., Kolb H., Koenig W. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. –Vol. 26. – P. 2147–2152.
179. Hidker K. M. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view / Hidker K.M., P.M. Ridker // Blood Coagul. Fibrinolysis - 1999. - Vol. 10, Suppl. - P. 9-12.
180. Hiestand P. C. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for prolactin / Hiestand P. C., Mekler P., Nordmann R., Grieder A., Permmmongkol C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1986. – Vol. 83. – P. 2599-2603.
181. Horvatova M. Detection of anti-endothelial cell antibodies in patients with connective tissue diseases by flow cytometry and their relation to endothelial cell activation / Horvatova M., Jahova E., Nyulassy S. // Physiol. Res. - 2002. – Vol. 51. – P. 613–617.
182. Huang G. Association between the interleukin-1beta C(-511)T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population / Huang G., Niu T.,

- Peng S., Ling D., Liu J., Zhang X., Xu X.// Immunol. Lett. - 2004. – Vol. 91(2-3). – P. 159-162.
183. Julius S. Sympathetic Overactivity in Hypertension / Julius S., Nesbitt S. // Am J Hypertens. - 1996. –Vol. 9. – P. 113S-120S.
184. Kahonen M. Influence of gender on control of arterial tone in experimental hypertension / Kahonen M., Tolvanen J.P., Sallinen K., Wu X., Porsti I. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. H15-H22.
185. Kampus P. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension / Kampus P., Muda P., Kals J., Ristimäe T., Fischer K., Teesalu R. et al. // Int. J. Cardiol. - 2005. – Vol. 15. – P. 2443-2449.
186. Keane M. P. The CXC chemokines, IL-8, and IP-10 regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis / Keane M. P., Arenberg D. A., Lynch J.P., Whyte R. I., Iannettoni M. D, et al. // J Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 1437–1443.
187. Kim H. Y. Upregulation of interleukin-8/CXCL8 in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats / Kim H. Y., Kang Y. J., Song I. H., Choi H.C., Kim H.S.// Hypertens. Res. – 2008. –Vol. 31(3). – P. 515-523.
188. Koenig W. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany/ Koenig W., Lowel H., Baumert J., Meisinger C. // Circulation. - 2004. –Vol. 109. – P. 1349-1353.
189. Koenig W. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / Koenig W., Sund M., Frohlich M., Fischer H.G., Lowel H., Doring A. et al. // Circulation. - 1999. – Vol. 99. –P. 237-242.

190. Kushner I. C. reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging / Kushner I. // Cleveland Clinic. Journal of Medicine. - 2001. – Vol. 68. – P. 535–537.
191. Lamason R. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty / Lamason R., Zhao Po, Rashmi Rawat et al.// BMC Immunology. – 2006. – Vol. 7. – P. 2.
192. Lanir N. Reactivity patterns of antiphospholipid antibodies and endothelial cells: effect of antiendothelial antibodies on cell migration / Lanir N., Zilberman M., Yron I., Tennenbaum G., Shechter Y., Brenner B.// J. Lab. Clin. Med. - 1998. – Vol. 131(6). – P. 548-556.
193. Lambert K. C. Estrogen receptor- deficiency promotes increased TNF- α secretion and bacterial killing by murine macrophages in response to microbial stimuli in vitro / Lambert K. C., E. M. Curran, B. M. Judy, D. B. Lubahn, D. M. Estes. // J. Leukocyte Biol. – 2004. –Vol. 75. – P. 1166.-1172.
194. Lee E.B. Haplotype association of IL-8 gene with Behcet's disease / Lee E.B., Kim J.Y., Zhao J., Park M.H., Song Y.W. // Tissue Antigens. – 2007. – Vol. 69(2). – P. 128-132.
195. Li J.J. Is hypertension an inflammatory disease? / Li J.J., Fang C.H., Hui R.T. // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 64 - P. 236-240.
196. Li J.J. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease / Li J.J., Fang C.H. // Med. Hypotheses. 2004. – Vol. 62. – P. 499-506.
197. Li S. Vasomotor symptoms and well-being in the climacteric years / Li S., Lanuza D., Gularic enveld F.P., Bareman F.P., Barentsen R. et. al. // Maturitas. - 1996. - Vol. 23. – P.3.
198. Luscher T.F. Endothelial control of vascular tone and growth/ Luscher T.F. // Clin Exp Hypertens. – 1990. –Vol. 12(5). – P. 897–902.

199. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / Mahmud A., Feely J. // *Hypertension*. - 2005. – Vol. 46. – P. 1118-1122.
200. Marcelli-Berg F.M. Major histocompatibility complex class II-expressing endothelial cells induce allospecific non-responsiveness in naive T cells / Marcelli-Berg F.M., Hargreaves R.E.G., Carmichael P., Dorling A., Lombardi G, Lechler R.I. // *J. Exp. Med.*. -1996. – Vol. 183.- P. 1603.
201. Marelli-Berg F.M. Antigen presentation by parenchymal cells: a route to peripheral tolerance? / Marelli-Berg F.M., Lechler R.I. / *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 172. – P. 297–314.
202. Maret A. Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo: essential role of estrogen receptor expression in hematopoietic cells / Maret A., Coudert J. D., Garidou L., Foucras G., Gourdy P., Krust A., et. all // *Eur. J. Immunol.* – 2003. – Vol.33. – P. 512 - 521.
203. Marvar P. Central and peripheral mechanisms of T lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-Induced / Marvar P. J., Salim R. Thabet, Guzik T. J., Heinrich E. et. al. // *Hypertension*. -. 2010. – Vol. 107(2). – P. 263–270.
204. Matthews K. A. Menopause and risk factors for coronary heart disease / Matthews K. A., Meilahn E., Kuller L. H. et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1989. – Vol. 321. –P. 641-646.
205. McGarthy S.A. Heterogeneity of the endothelial cell and its role in organ preference of tumour metastasis / McGarthy S.A., Kuzu I., Gatter K.C. // *TIPS*. – 1991. – Vol.12.– P.462-465/
206. Mc Murray R. W. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions / McMurray R.W. // *Int. Immunopharmacol.* - 2001. – Vol. 6. – P. 995-1008.
207. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature/ Mendelsohn M.E. // *Am. J. Cardiol.* - 2002. – Vol. 90. – P. 3 -6.

208. Mendelsohn M. E. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system / Mendelsohn M. E., Karas R. H. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1801-1811.
209. Merbl Y. Newborn humans manifest autoantibodies to defined self molecules detected by antigen microarray informatics. / Merbl Y., Zucker-Toledano M., Quintana F. J., Cohen I. R. // *The Journal of Clinical Investigation* Volume. – 2007. – Vol. 117, Number. – P. H 2124.
210. Mercurio G. Mechanism of activity of ovarian hormones/ Mercurio G., Zoncus S, Rosano G. // *Eur. Heart. J.* - 2000. – Vol. 2 (suppl. G). – P. G7-G14.
211. Messerli F. H. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension / Messerli F. H., Garavaglia G. E., Schmieder R. E. et al. // *Ann. Intern. Med.* - 1987. – Vol. 107. – P. 158-161.
212. Molteni M. Secretion of cytokines upon allogeneic stimulation: effect of aging / Molteni M., Della Bella S., Mascagni B. et al. // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 1994. – Vol. 8. – P. 41-47.
213. Moser B. Chemokines: role in inflammation and immune surveillance / Moser B., Willmann K. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63 (Suppl 2). – P. 1184–1189.
214. Muiesan M. L. Left ventricular cardiovascular concentric geometry during treatment adversely affects prognosis in hypertensive patients/ Muiesan M. L., Salvetti M., Monteduro C. et al. // *Hypertension.* – 2004. - Vol.43(4). – P. 731–738.
215. Mukherjee P. Prolactin induction of interleukin-2 on rat splenic lymphocytes / Mukherjee P., Mastro A.M., Hymer W.C. // *Endocrinology.* - 1990. – Vol. 26. – P. 88-94.
216. Muller D. Oestrogen influences CD4+ T-lymphocyte activity in vivo and in vitro in β 2-microglobulin-deficient mice / Muller D., Chen M., Vikingsson A., Hildeman D., Peder K. // *Immunology.* – 1995. – Vol. 86. – P. 162-167.

217. Murray A. G. Porcine aortic endothelial cells strongly activate human T cells: Direct presentation of swine MHC antigens and effective costimulation by swine ligands for human CD2 and CD28 / Murray A. G., Khodadoust M. M., Pober J.S., Bothwell A.L.M. // *Immunity*. – 1994. – Vol. 1. -P. 57.
218. Nelson H. D. Menopause / Nelson H.D. // *Lancet*. - 2008. - Vol.371. - P. 760-770.
219. Niskanen L. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / Niskanen L., Laaksonen D. E., Nyysönen K. et al. // *Hypertension*. - 2004. – Vol. 44. – P. 859–865.
220. Nityanand S. Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease / Nityanand S., Bergmark C., de Faire U., Swedenborg J., Holm G., Lefvert A.K. // *Angiology*. - 2008. – Vol. 59(2). – P. 209-213.
221. O'Sullivan B. Sarcomas of the soft tissues / O'Sullivan B., Bell R. S., Bramwell H. C. // N.Y. - 2003. - P. 2495-2523.
222. Olsen F. Immunological factors and high blood pressure in man. Systemic hypertension and raised levels of immunoglobulins in the serum / F. Olsen // *Acta Pathol.Microbiol. Scand*. - 1972. - Vol. 80. - P. 257-259.
223. Oner P. Relationship of some endogenous sex steroid hormones to leukocyte arylsulphatase A activities in pre- and postmenopausal healthy women / Oner P., Bekpınar S., Cınar F., Argun A. // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. - 2002. - Vol. 9, No. 5. - P. 959-965.
224. Orshal J. M. Gender, sex hormones, and vascular tone / Orshal J. M., Khalil R.A. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2004. – Vol. 286. – P. 233 -249.
225. Os I. Related Articles, Links Essential hypertension in women / Os I., Oparil S., Gerds E., Hoieggen A. // *Blood Press*. - 2004. – Vol. 13(5). – P. 272-278.

226. Pai J.K. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women / Pai J.K., Pischon T., Ma J., Manson J.E., Hankinson S.E., Joshipura K. et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2004. –Vol. 351. – P. 2599-2610.
227. Palatini P. Sympathetic overactivity in hypertension: a risk factor for cardiovascular disease / Palatini P. // *Current. Hypertens. Reports.* - 200.- Vol 3 (Suppl. 1). – P. 53.
228. Park J.B. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension / Park J. B., Schiffrin E. L. // *J Hypertens* 2001. – Vol. 19. –P. 921–930.
229. Pober J. S. Cytokinea and endothelial cell biology/ Pober J.S., Cotran R.S. // *Physiol. Rev.* – 1990. – Vol.70. – P. 427-451.
230. Pober J. S. Can graft endothelial cells initiate a host anti-graft immune response? / Pober J.S., Orosz C.G., Rose M.L., Savage C.O.S. // *Transplant.* – 1996. – Vol. 61. – P. 343.
231. Papadopoulos D. P. Antiendothelial cell antibody levels in healthy normotensives with high normal blood pressure / Papadopoulos D. P., Makris T.K., Krespi P., Papazachou U., Stavroulakis G., Hatzizacharias A., Votteas V.// *Clin. Exp. Hypertens.* – 2006. – Vol. 28(8). – P. 663-667.
232. Papadopoulos D. P. Antiendothelial cell antibody levels in patients with masked hypertension / Papadopoulos D. P., Makris T. K., Papazachou U., Daskalaki M., Sanidas E., Votteas V.E.// *Int. J. Cardiol.* - 2008. – Vol. 28, No 130 (3). – P. 405-408.
233. Praprotnic S. Classification of anti_endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells / Praprotnic S., Blank M., Meroni P.L. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1483—1494.
234. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure/ Reckelhoff J.F. // *Hypertension.* – 2001. - №37. – P.1199-1208.

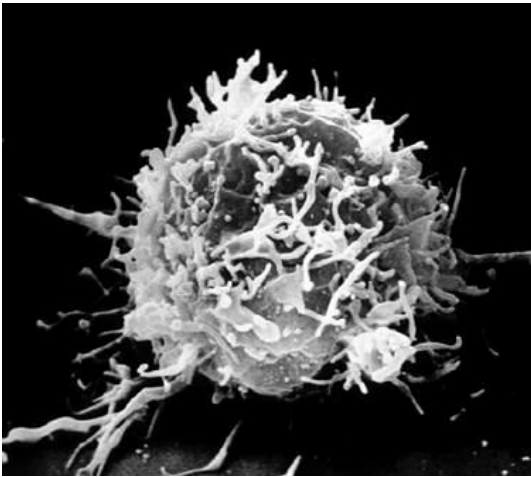
235. Ridker P.M. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-Year follow-up of 14 719 initially healthy american women/ Ridker P.M., Buring J.E., Cook N. R., Rifai N. // *Circulation.* - 2003. – Vol. 107. – P. 391 – 397.
236. Ridker P. C_reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / Ridker P., Hennekens C., Buring J., Rifai N. // *N Engl J Med* 2000;342:836_843.
237. Rizzoni D. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure / Rizzoni D., Porteri E., Castellano M., Bettoni G., Muiesan M.L., Tiberio G. et. al. // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31(pt 2). – P. 335–341.
238. Roitt Ivan M. Roitt's Essential Immunology, Includes Desktop Edition, 12th Edition Burton / Roitt Ivan M., Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. // London: Wiley-Blackwell.- 2011. – C. 205-226.
239. Rosenthal T. Hypertension in women / Rosenthal T., Oparil S. // *J. Hum. Hypertens.* - 2000. – Vol. 14(10-11). – P. 691-704.
240. Roubenoff R. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation / Roubenoff R., Harris T.B., Abad L.W., Wilson P.W., Dallal G.E., Dinarello C.A. // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 1998. –Vol. 53. – P. M20-M26.
241. Salojin K. V. Antiendothelial cell antibodies in patients with various forms of vas-colitis / K. V. Salojin, M. Le Tonquèze, E. L. Nassonov, M. T. Blouch, A. A. Baranov et. al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 1996. – Vol. 14. – P. 163–169.
242. Santagostino A. An Italian national multicenter study for the definition of a reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults / Santagostino A., G. Gargaccio A., Pistorio V., Bolis G., Camisasca P. // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84. –P. 499-504.
243. Schafer A. I. Vascular endothelium: In defense of blood fluidity / Schafer A. I. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol.99. – P. 1143-1147.

244. Schiffrin E.L. The endothelium of resistance arteries: physiology and role in hypertension / Schiffrin E. L. // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids. - 1996 . – Vol. 54(1). – P. 17–25.
245. Sesso H.D. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M. // JAMA. - 2003. - Vol. 290. – P. 2945-2951.
246. Shepshelovich D. Prediction and prevention of autoimmune diseases:additional aspects of the mosaic of autoimmunity/ Shepshelovich D., Shoenfeld Y. // Lupus. - 2006. – Vol. 13.- P. 183–190.
247. Smart S. J. Interleukin-8-induced transcellular neutrophil migration is facilitated by endothelial and pulmonary epithelial cells / Smart S. J., Casale T.B. // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1993.- Vol. 9. – P. 489–495.
248. Sprague A.H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease / Alexander H. Sprague, Raouf A. Khalil// Biochem. Pharmacol. - 2009. – Vol. 15; 78(6). – P. 539–552.
249. Staessen J.A. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease / Staessen J.A., Bieniazewski L., Brosens I., Fagard R. // In Messerli F. (ed): Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause: New York, Marsel Dekker Inc. – 1995. – P. 43-78.
250. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease / Stefanec T. // Chest. - 2000. – Vol. 117. – P. 841–854.
251. Stewart J. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension / Stewart J., Jung F. F., Manning J., Vehaskari V. M. // Kidney. Int. - 2005. – Vol.68. – P. 2180-2188.
252. Strieter R. M. Interleukin-8: a corneal factor that induces neovascularization / Strieter R. M., Kunkel S. L., Elnor V. M., Martonyl C. L., Koch A. E., Polverini P.J., Elnor S.G. // Am. J. Pathol. - 1992. –Vol. 141. – P. 1279–1284.

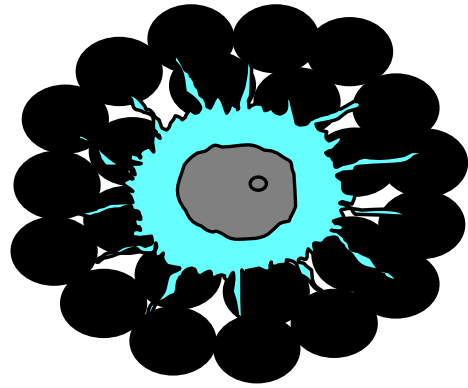
253. Stumpf C. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension / Stumpf C., John S., Jukic J. et al. // *J Hypertens.* - 2005. – Vol. 23. – P. 995–1000.
254. Svendsen U. The importance of thymus in the pathogenesis of the chronic phase of hypertension in mice following partial infarction of the kidney / Svendsen U. // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* - 1977. – Vol. 85(4). – P. 539-547.
255. Taddei S. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension/ Taddei S., Viridic A. // *Circulation.* - 1995. –Vol. 91. – P. 1981 — 1987.
256. Takao S. Tissue compartment-specific role of estrogen receptor subtypes in immune cell cytokine production following trauma-hemorrhage/ Takao S., Tomoharu Sh., Huang-Ping Y., Ya-Ching H. // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 163-168.
257. Takeichi K. Immunological depression in spontaneously hypertensive rats/ Takeichi K., Suzuki T., Kobayashi H.// *Clin. Exp. Immunol.* – 1980. –Vol. 40(1). –P. 120–126.
258. Ukkonen M. Cell surface adhesion molecules and cytokine profiles in primary progressive multiple sclerosis / Ukkonen M., Wu K., Reipert B., Dastidar P., Elovaara I. // *Mult. Scler.* – 2007. – Vol. 13(6). – P. 701-707.
259. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / Vanhoutte P.M. // *J. Hypertens. Suppl.* – 1996. – Vol. 14(5). – P. S83–S93.
260. Wassertheil-Smoller S. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women’s Health Initiative/ Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. // *Hypertension.* - 2000. – Vol. 36. – P. 780-789.
261. Wee J. Chng Establishment of adult peripheral blood lymphocyte subset reference range for an asian population by single-platform flow cytometry:

- influence of age, sex, and race and comparison with other published studies / Wee J. Chng, Guat B. // American Society for Microbiology, 2004. – P. 234.
262. Wei J. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects / Wei J., Xu H., Davies J. L., Hemmings G. P. // Life Sci. - 1992. – Vol. 51. – P. 1953-1956.
263. Wong B.R. TRANCE (tumor necrosis factor (TNF) - related activation induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell - specific survival factor / B. R. Wong, R. Josien, S. Y. Lee et al. // J. Exp. Med. - 1997. - Vol.186. - P. 2075-2080.
264. Yasmin-McEniery C.M. C - reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals/ Yasmin-McEniery C. M., Wallace S., Mackenzie I. S., Cockcroft J. R., Wilkinson I. B. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2004. - Vol. 24. – P. 969 - 974.
265. Yokoyama T. Tumor necrosis factor - alfa provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes / Yokoyama T., Nakano M., Bednarczyk J. L. et al. // Circulation. - 1997. - Vol. 95. - P. 1247-1252.
266. Yue, T. L. Apoptosis: a potential target for discovering novel therapies for cardiovascular diseases / T. L. Yue, E. H. Ohlstein, R. R. Ruffolo //Current opinion in chemical biology. - 1999. - N3. - P. 474-480.
267. Zabalgoitia M., Rahman S.N., Haley W.E.et al. (1997) Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women >50 years of age with systemic hypertension/ Zabalgoitia M., Rahman S.N., Haley W.E.et al.// Am. J. Cardiol. – 1997. - , Vol. 80(5). – P. 648–654.

ДОДАТОК

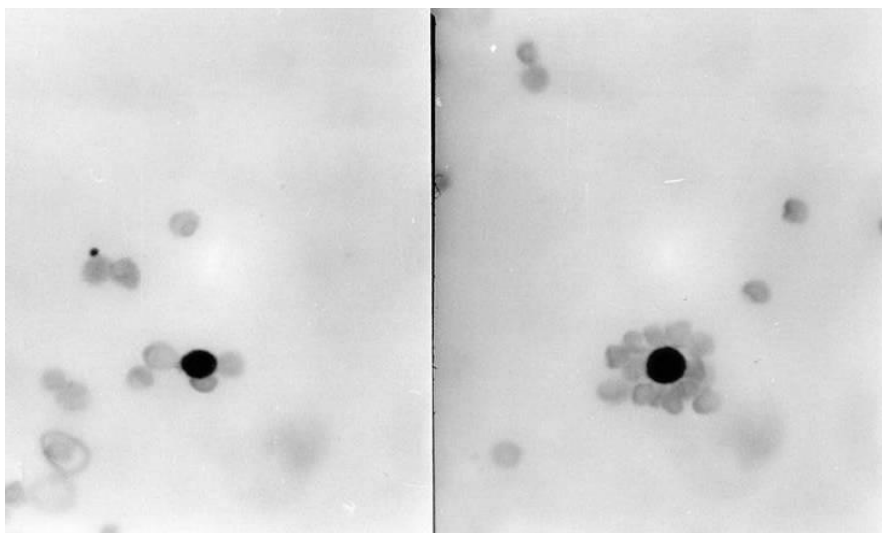


А



Б

Рисунок 1. Визначення активованих лімфоцитів серед пулу циркулюючих клітин крові з застосуванням маркерних еритроцитів кон'югованих моноклональними антитілами (МКАТ) проти відповідних CD структур: А) електронна мікрофото активованого лімфоцита з цитоплазматичними мікротрихіями, які перевищують його діаметр в 2-3 та більше разів (www.sciencephoto.com); Б) схема багатошарової фігури активованого Т-хелпера з маркерними еритроцитами кон'югованими МКАТ проти CD4 структури.



А

Б

Рисунок 2. Мікрофото світловим мікроскопом (об. x90; ок. x10) фігур лімфоцитів з маркерними еритроцитами, кон'югованими МКАТ проти CD4 структури: А) не активований Т-хелпер; Б) активований Т-хелпер.

Наукове видання
(українською мовою)

Монографія

Фролова Лідія Олександрівна
Фролов Олександр Кирилович
Фуштей Іван Михайлович

**ІМУНОЛОГІЧНІ ЗРУШЕННЯ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК**

Редактор
Коректор

*Амінов Р. Ф.
Циткіна Л. М.*

*Малюнок на обкладинці: Приклад реакції імунолюмінесценції
аутоендотеліальних антитіл крові жінок в клімактеричному періоді
з чіпированими ендотеліальними клітинами (реактив EUROIMMUN, Германия).*

Підписано до друку 22.06.2021. Формат 60×90/16.
Папір офсетний. Друк ризографічний. Гарнітура Times.
Умовн. друк. арк. 7,4. Тираж 300 прим. Зам. № 101.

Запорізький національний університет
69600, м. Запоріжжя, МСП-41
вул. Жуковського, 66.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 5229 від 11.10.2016.