



Материал поступил в редакцию: 24-08-2016

Материал принят к печати: 31-10-2016

УДК 616.1

Resveratrol reduces the inflammatory activation of endothelium in patients with coronary heart disease combined with autoimmune thyroiditis

Natalia Chekalina¹¹ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Internal Medicine, Poltava, Ukraine**Abstract**

Objective: to study the effect of polyphenolic antioxidant resveratrol on markers of inflammatory activation of the endothelium (ET) in patients with stable coronary heart disease (CHD) in conjunction with autoimmune thyroiditis (AIT).

Methods. The study involved 30 patients with coronary artery disease: stable angina pectoris, FC II with concomitant autoimmune thyroiditis, euthyroidism (study group), control group consisted of 20 healthy subjects. After 1 month of standard stabilizing therapy (β -blockers, statins, aspirin) for study group, in blood of participants was identified the levels of circulating endothelial microparticles (CEM) CD32+CD40+ by cytofluorometry, after which for study group additionally was appointed resveratrol at a dose of 100 mg per day and after 2 months we re-analyzed these indicators.

Results. In patients with stable coronary artery disease combined with AIT found increased amount of CEM CD32+CD40+. Under the influence of resveratrol in patients with CHD combined with AIT was revealed a significant reduction of the amount of CEM CD32+CD40+ in the peripheral blood, that can be the result of its effect on intracellular molecular cascades associated with nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B).

Conclusion. Resveratrol demonstrates the anti-inflammatory and protective action for endothelium: it reduces the indicator of inflammatory activation ET CEM CD32+CD40+ in the blood in patients with stable CHD combined with AIT.

Keywords: resveratrol - ischemic heart disease - autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation - circulating endothelial microparticles.

J Clin Med Kaz 2016; 3(41):21-26 doi: 10.23950/1812-2892-2016-3-21-26

Автор для корреспонденции: Чекалина Наталья Игоревна, к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины) ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Адрес: 36000 Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. Тел.: +380532688390. E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru

РЕСВЕРАТРОЛ ҮЙЛЕСЕДІ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЭНДОТЕЛИЙ ҚАБЫНУ БЕЛСЕНДІРУДІ АЗАЙТАДЫ АУТОИММУНДЫ ТИРЕОИДИ

Чекалина Н.И.¹¹ Украин медициналық стоматологиялық академиясы, Ішкі аурулар кафедрасы, Полтава, Украина**Тұжырымдама**

Мақсаты: аутоиммунды тиреоидит (АИТ) бірлесе отырып тұрақты жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар науқастарда эндотелием (ЭТ) қабыну жандандыру маркер полифенола антиоксидантты ресвератрол әсерін зерттеу.

Зерттеудің әдістері. зерттеу ЖИА бар 30 науқас қатыстырылған: ілеспелі аутоиммунды тиреоидит, euthyroid кезеңі ағынының (зерттеу тобымен) стенокардия, тұрақты кернеу, FC II, бақылау тобы 20 сау адамдардың тұрды. зерттеуге барлық қатысушылар эндотелий микрочастицы (КЭМ) CD32 + CD40 + цитофлуориметрия әдісі айналым перифериялық қан мазмұны анықталған содан кейін тобы зерттеу, бір ай үшін стандартты терапия (β -блокаторларға, статиндер, аспирин) тұрақтандырушы өткізді. Содан кейін, зерттеу тобы қосымша тәулігіне 100 мг және қайта талдауға сынама деңгейі 2 ай дозада ресвератрол тағайындалды.

Нәтижелері. АИТ ұштастыра тұрақты ЖИА бар науқастарда КЭМ CD32+CD40+ сомасын өсті табылған. АИТ ұштастыра отырып, ЖИА бар науқастарда ресвератрол әсерінен ядролық транскрипциясы фактор каппа В (NF- κ B) байланысты жасушаішілік молекулярлық каскадтардың оның әсер нәтижесі болуы мүмкін перифериялық қанда КЭМ CD32+CD40+, санының айтарлықтай төмендегенін көрсетті.

Қорытынды: ресвератрол қабынуға қарсы және қорғаныс эндотелий әсерге ие әсер: ол АИТ аралас тұрақты ЖИА бар ЭТ КЭМ CD32+CD40+ қабыну компонентін белсендіруді азайтады.

Маңызды сөздер: ресвератрол - жүректің ишемиялық ауруы - аутоиммунды тиреоидит, созылмалы жүйелі қабынуы - эндотелий микрочастицы айналымда.

РЕСВЕРАТРОЛ СНИЖАЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМЧекалина Н.И.¹¹ «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра внутренней медицины, Полтава, Украина**Резюме**

Цель исследования: изучить влияние полифенольного антиоксиданта ресвератрола на маркеры воспалительной активации эндотелия (ЭТ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Методы. Проведено обследование 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, ФК II с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом, эутиреоидным вариантом течения (группа исследования), группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Группе исследования проводили стабилизирующую стандартную терапию (β-блокаторы, статины, аспирин) в течении месяца, после чего всем участникам исследования определили содержание в периферической крови циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) CD32+CD40+ методом цитофлуориметрии. Затем группе исследования дополнительно назначили ресвератрол в дозе 100 мг в сутки и через 2 месяца повторно проанализировали указанный показатель.

Результаты. У больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ выявлено повышенное количество ЦЭМ CD32+CD40+. Под влиянием ресвератрола у больных ИБС в сочетании с АИТ выявлено достоверное снижение количества ЦЭМ CD32+CD40+ в периферической крови, что может быть результатом его влияния на внутриклеточные молекулярные каскады, связанные с ядерным фактором транскрипции каппа В (NF-κB).

Выводы: ресвератрол оказывает противовоспалительное и эндотелиопротекторное действие: снижает показатель воспалительной активации ЭТ ЦЭМ CD32+CD40+ при стабильной ИБС в сочетании АИТ.

Ключевые слова: ресвератрол - ишемическая болезнь сердца - аутоиммунный тиреоидит - хроническое системное воспаление - циркулирующие эндотелиальные микрочастицы.

Введение

Хроническое системное воспаление (ХСВ) является важнейшим патогенетическим компонентом развития и прогрессирования атеросклероза (АС), составляющего основу ишемической болезни сердца (ИБС). ИБС лидирует в структуре сердечно-сосудистой смертности и является основной причиной смертности в мире (12,8%) [1]. Распространённость ИБС продолжает прогрессивно расти, что обосновывает актуальность поиска новых лечебных и профилактических средств борьбы с этим заболеванием.

В условиях современной экологии, особенностей питания, хронического стресса в обществе отмечается рост эндокринной патологии, занимающей третье место среди причин смертности в мире. В Украине в структуре эндокринной патологии первое место принадлежит заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) (44%), приблизительно четверть которых приходится на аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Хотя клинически выраженные формы АИТ составляют всего 1%, это заболевание является основной причиной гипотиреоза, влекущего за собой сопряжённую патологию и ведущего к инвалидизации населения [2]. Скрытое течение, отсутствие обязательного исследования функции ЩЖ в протоколах профилактических осмотров, отсутствие патогенетически ориентированных средств в украинских стандартах лечения АИТ, за исключением компенсации тиреоидной функции, требуют разработки рациональных лечебно-профилактических схем.

Современная наука рассматривает АИТ как «цитокинную» патологию. Повышение титра анти-тиреоидных антител имеет лишь диагностическое значение и не может характеризовать активность течения заболевания [3]. Главной причиной развития АИТ, наряду с наличием генетической предрасположенности, считается срыв толерантности к собственным антигенам, образование аутореактивных Т-лимфоцитов, клеточно-опосредованная реакция с продукцией цитокинов (ЦК), дифференциация аутореактивных В-клеток с образованием аутоантител. В основе данных иммунологических сдвигов лежит, прежде всего, нарушение образования Т-регуляторных клеток CD4+CD25+. Совместное влияние фактора некроза опухоли α (TNF-α) и интерферона γ (IFNγ), продуцируемых

лимфоцитами, которые инфильтрируют ЩЖ, способствует апоптозу тиреоцитов посредством активации каспаз [4].

При АС в атероматозной бляшке накапливаются дендритные клетки, презентующие антигены в комплексе с молекулами II класса гистосовместимости. CD4+Т-клетки при атерогенезе способствуют повышению экспрессии молекул адгезии, рецепторов для окисленных липопротеинов, активируют продукцию провоспалительных ЦК, опосредованную активацией транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB). Доказано нарушение генерации Т-регуляторных клеток CD4+CD25+ при АС и недостаточная супрессия воспаления [5].

Общность патогенетических механизмов ИБС и АИТ, распространённость этих заболеваний, частота коморбидности и нарастание клинического и субклинического гипотиреоза в обществе с последующим вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой и других систем организма аргументируют поиск патогенетически обоснованных терапевтических подходов, и таковым, на наш взгляд, может быть воздействие на ХСВ.

Одним из современных активно разрабатываемых лечебных подходов в этом направлении является применение растительных полифенольных антиоксидантов, проявивших мощные противовоспалительные свойства при различных патологических состояниях. Представителем полифенолов является флавоноид ресвератрол (3,4,5-тригидрокси-транс-стильбен), обладающий антиоксидантной активностью благодаря наличию трёх гидроксильных групп. Как показали научные исследования, ресвератрол оказывает влияние на различные молекулярные мишени сигнальных провоспалительных каскадов, повышает активность антиоксидантных ферментов, эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижает экспрессию молекул адгезии, образование ЦК [6].

Как известно, активированные патогенными стимулами эндотелиоциты повышают экспрессию на клеточной мембране молекул адгезии и рецепторов, обеспечивающих воспалительную сигнальную трансдукцию. В числе таких молекул важное место занимают CD40 — рецептор суперсемейства TNF-α (TNFRSF5), и CD32 (FcγRII) — рецептор иммуноглобулина G II типа [7].

Активация ЭТ, как и ряда других клеток, приводит, также, к образованию микрокапсул (микровезикул), отшнуровывающихся от клеточной мембраны и имеющих в своей структуре молекулярные маркеры патологического процесса, в который вовлечена клетка. Так, идентифицированы маркеры апоптоза ЭТ (CD31, CD105), маркеры воспалительной активации CD32, CD40, CD54 (ICAM-1), CD62 (E- та P-селектины), CD64 (FCGR1B), CD146 [8]. Патолофизиологическая роль циркулирующих микрокапсул вызывает противоречия в науке. Доказана положительная коррелятивная связь между количеством циркулирующих эндотелиальных микрокапсул (ЦЭМ) и уровнем белков-реактантов острой фазы при системном васкулите и ревматоидном артрите [9]. По данным разных исследователей, микрокапсулы различного происхождения не только свидетельствуют о нарушенном метаболизме клеток, но и потенцируют активацию ЭТ, участвуют в провоспалительной сигнализации, способствуют межклеточному взаимодействию, поддерживая системную воспалительную реакцию [10].

Цель исследования - изучение влияния ресвератрола на количество циркулирующих эндотелиальных микрокапсул (ЦЭМ) с молекулярными маркерами воспалительной активации ЭТ CD32 и CD40 в крови у больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ.

Материалы и методы

Проведено обследование 50 человек. В группу исследования были включены 30 пациентов (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте от 48 до 64 лет с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения стабильная, ФК II, СН 0-I, риск средний с сопутствующим АИТ, эутиреоидным вариантом течения. Критериями исключения были артериальная гипертензия выше II стадии, ревматические заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания печени и почек, заболевания опорно-двигательного аппарата воспалительного генеза в стадии обострения, онкологические заболевания. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании, соответственно требованиям Хельсинской декларации 1975 года. Диагноз ИБС устанавливали согласно стандартам Европейского общества кардиологов и унифицированному стандартному протоколу медицинской помощи при стабильной ИБС Министерства здоровья Украины [11]. Диагноз АИТ устанавливали согласно стандартным протоколам Министерства здоровья Украины, базирующимся на международных протоколах ведения больных с АИТ [12]. По данным лабораторных методов исследования, у 5 пациентов диагностирован субклинический гипотиреоз, у 2-х — гипотиреоз. Накануне включения в группу исследования было достигнуто эутиреоидное состояние путем назначения соответствующих доз L-тироксина (25-75 мкг в сутки).

С целью стабилизации клинического течения ИБС всем больным назначена стандартная терапия: наряду с рекомендациями по образу жизни (диетотерапия, дозированные физические нагрузки, отказ от курения), медикаментозная терапия — бета-блокаторы (биспролол, 5-10 мг в сутки), статины (аторвастатин, 10 мг в сутки), аспирин -100 мг в сутки. Нитраты короткого действия (изосорбида динитрат) пациенты принимали по необходимости. Согласно стандартному протоколу лечения

АИТ, при условии эутиреоза дополнительных назначений пациенты не получали.

Через 1 месяц после начала лечения было изучено количество ЦЭМ в периферической крови путём выявления экспрессии антигенов эндотелиоцитов CD32 и CD40 методом проточной цитофлюориметрии.

Для выполнения исследования у пациентов проводили забор крови из локтевой вены с добавлением 3,8% трёхзамещённого цитрата натрия в соотношении 1:9, центрифугировали при 1000 об./мин. на протяжении 10 минут, затем к 2 мл полученной плазмы добавляли 0,4 мл 2мМ динатриевой соли аденозиндифосфата, необходимой для агрегации тромбоцитов, перемешивая 10 минут с последующим центрифугированием в течение 10 минут для осаждения агрегатов. В надосадочной жидкости определяли CD32+CD40+ микрокапсулы на проточном цитофлюориметре EPIX LX-MCL (Beckman Coulter, США) с помощью программы System II TM software. Для возбуждения флюоресценции использовали аргоновый лазер с длиной волны 488 нм. Фенотипическое идентифицирование эндотелиоцитов проводили с помощью мышиных моноклональных антител (АТ) (иммуноглобулины G (IgG)) к поверхностным антигенам, меченым флюоресцентными красителями (АТ к CD32 — фикоэритрином, АТ к CD40 — флюорисцеинизотиоционатом). Контролем служили меченые флюорисцентными красителями мышиные IgG. Данные подсчёта абсолютного количества частиц, с учётом разведений при выполнении определения, выражали в виде $A \cdot 107/л$ [13].

После определения в крови ЦЭМ CD32+CD40+ больным группы исследования дополнительно назначили ресвератрол в дозе 100 мг в сутки в один прием *per os* после завтрака. Через 2 месяца терапии ресвератролом содержание в крови ЦЭМ CD32+CD40+ проведено повторно.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием лицензированной программы *KyPlot*. Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнении данных групп исследования до и после лечения, при ненормальном характере распределения и отсутствии признаков непрерывного ряда, использовали непараметрический парный критерий Вилкоксона, а также точный критерий Фишера. При сравнении данных между группами использовали критерий Стилл – Двасс (непараметрический аналог Тьюки). Учитывая ненормальный характер распределения, данные представляли в формате $Me + sMe$ (Q1 - Q3), где *Me* – медиана, *sMe* – ошибка медианы, Q1 и Q3 – верхний и нижний квартили. Различия данных считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ выявлено повышенное количество ЦЭМ CD32+CD40+, что достоверно отличалось от данных здоровых людей ($p < 0,05$). Результаты изучения уровня ЦЭМ CD32+CD40+ у больных стабильной ИБС и при сочетании ИБС и АИТ, опубликованные нами ранее, продемонстрировали, что значение этого показателя у больных ИБС в сочетании с АИТ было достоверно выше, чем у больных ИБС ($p < 0,05$) [14]. Интегрируя данные, полученные нами в нескольких предыдущих исследованиях, мы установили, что значение

ЦЭМ CD32+CD40+ у больных ИБС составляет $1,82 \pm 0,21$ ($0,94 - 4,93$) $\times 10^7/\text{л}$ (Me + sMe (Q1 - Q3)), у здоровых лиц – $1,3 \pm 0,56 \times 10^7/\text{л}$, доверительный интервал $0,25 - 2,5$, $p = 0,954$ ($p < 0,05$) [15].

Под влиянием ресвератрола у больных ИБС в сочетании с АИТ содержание в крови ЦЭМ CD32+CD40+ достоверно снизилось и составило $1,27 \pm 0,13$ ($0,84 - 2,56$) $\times 10^7/\text{л}$ против $2,62 \pm 0,39$ ($1,5 - 6,10$) $\times 10^7/\text{л}$, (Wilcoxon (U), $p = 0,033$), что соответствовало данным здоровых лиц (рис. 1).

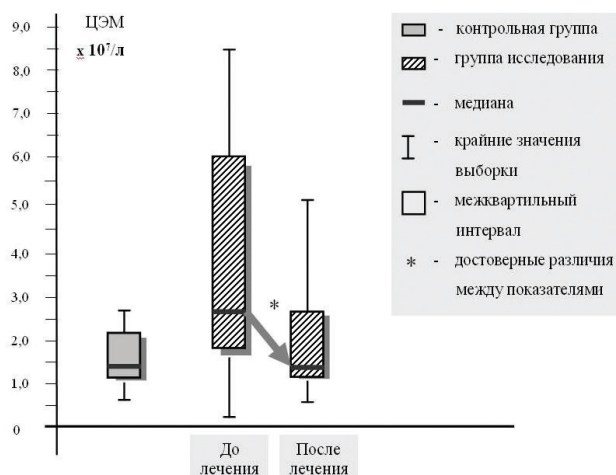


Рисунок 1 - Содержание циркулирующих эндотелиальных микрочастиц в периферической крови пациентов групп исследования

По результатам, полученным нами ранее, не установлено влияния статинов при ИБС на количество в крови ЦЭМ CD32+CD40+, что позволяет причислить выявленный в данном исследовании эффект непосредственно к действию ресвератрола [15].

Обсуждение

CD32 является поверхностным трансмембранным рецептором иммунокомпетентных клеток, также, презентуется активированными эндотелиоцитами. Экспрессия CD32 сопровождается повышением продукции ЭТ ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (IPA-1), что создает условия для повышения гемокоагуляции, а также интерлейкина-8 (IL-8), являющегося провоспалительным хемокином. В лейкоцитах и эндотелиоцитах CD32 является рецептором для С-реактивного белка (CRP). Лигандами CD32 также выступают IgG и сывороточный амилоид P (SAP) (рис. 2) [16]. CRP вызывает повышение экспрессии ET молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 посредством активации NF-κB, способствует моноцитарно-эндотелиальному взаимодействию, вызывает снижение образования eNOS и простаглицлина, следует полагать, путём CD32-сигнализации [17]. Сигнальный каскад, активируемый CD32, включает RAS / RAF / MAPK / ERK сигнализацию, где RAS – мембраносвязанная ГТФ-аза, RAF – серин-треонин-специфическая киназа, ERK

– экстрацеллюлярная сигнал-регулируемая киназа (рис. 2). Другим сигнальным путём, активируемым CD32-рецепторным взаимодействием, является путь с участием SYK (нерецепторной тирозинкиназы), являющейся посредником во взаимодействии с комплексом NF-κB / IκB (ингибитор каппа В) с последующей его деградацией за счёт отщепления IκB и транслокацией субъединицы p65 (Rel A) в ядро, что приводит к транскрипции молекул воспалительного ответа (рис. 2) [16]. Экспрессия CD32 усиливается под влиянием IFNγ и TNF-α, что создаёт порочный круг клеточной активации и хронизации воспаления [18].

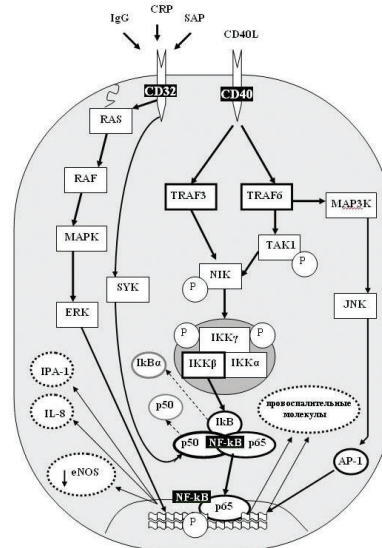


Рисунок 1 - Схема основных сигнальных каскадов, участвующих в воспалительном ответе

Экспрессия эндотелиоцитами CD40 (рецептора суперсемейства TNF-α) регулируется STAT1 (передающий сигнал активатор транскрипции 1) путем синтеза de novo под влиянием IFNγ [19]. Взаимодействие CD40 эндотелиоцитов и лиганда CD40L (CD154) Т-лимфоцитов запускает сигнальные каскады CD40 / CD40L / TRAF3 (TNF-α-ассоциированный фактор 3) / NIK (NF-κB-индуцирующая киназа) / NF-κB и CD40 / CD40L / TRAF6 / TAK1 (киназа, активируемая трансформирующим фактором роста β (TGFβ) 1) из семейства митоген-активируемых протеинкиназ 3 (MAP3K) / NIK / IKK (ингибитор каппа В-киназа) / IκB (ингибитор каппа В) / NF-κB с образованием провоспалительных молекул. Последний указанный сигнальный каскад активируется, также, интерлейкином-1 (IL-1) через соответствующие рецепторы IL-1R и ряд ассоциированных киназ. Посредством транскрипционного фактора TRAF6 CD40/CD40L сигнализация может задействовать каскад MAP3K / JNK (с-Jun-N-терминальная киназа) / AP-1 (активирующий протеин-1), который, в свою очередь, является одним из путей TNF-α-сигнализации (рис. 2) [20,21].

Приведенные данные демонстрируют важное патогенетическое значение экспрессии рецепторных антигенов CD32 и CD40 в формировании воспалительной активации клеток, в данном случае, эндотелия, что является фактором прогрессирования заболеваний, в основе которых лежит ХСВ, в частности, ИБС как клиническое проявление коронарного АС, и АИТ. Активированные эндотелиоциты

способны индуцировать раннюю экспрессию CD40L (CD154) на CD4+ Т-лимфоцитах-эффекторах. Взаимодействие CD40/CD40L (CD154) приводит к активации CD4+ Т-лимфоцитов с последующим В-клеточным ответом. Сигнальный каскад CD40/CD40L активно участвует в формировании, росте и дестабилизации атеросклеротической бляшки [21].

Снижение ресвератролом количества ЦЭМ CD32+CD40+ демонстрирует его противовоспалительные и эндотелиопротекторные свойства.

Известно, что к усиленной везикуляции мембран приводит окислительный стресс. Также, образование ЦЭМ значительно увеличивается при повышении транскрипционной активности NF-κB. CD40-опосредованный сигнальный путь активирует NF-κB, что приводит к усиленной продукции провоспалительных молекул, среди которых IL-1, TNF-α. Эти ЦК, в свою очередь, активируют NF-κB, формируя порочный круг воспаления. IL-1 способствует образованию CRP — лиганда CD32R с активацией соответствующего провоспалительного каскада. CRP, IFNγ и TNF-α повышают экспрессию CD32 на клеточной мембране [16,20].

Ресвератрол влияет на различные молекулярные механизмы, участвующие в воспалительной активации, экспрессии антигенов CD40, CD32 и микровезикуляции: связывает свободные радикалы, активирует ферменты собственной антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазу, каталазу, систему глутатиона), ингибирует циклоксигеназу и липоксигеназу на посттранскрипционном уровне. Ещё одной важной точкой приложения ресвератрола является ИКК. Блокада ресвератролом этого фермента, а именно ИККβ, препятствует деградации комплекса NF-κB/IκB и последующей воспалительной сигнальной трансдукции [22].

Одним из механизмов действия ресвератрола, опосредующего полученные нами результаты, может быть блокада STAT1 или IRF-1 (фактор, регулирующий интерферон 1), поскольку оба эти фактора играют ключевую

роль в синтезе молекулы CD40 на уровне mRNA и белка [23].

Известно свойство ресвератрола повышать активность гистоновых деацетилаз — сиртуинов (Silent Information Regulator II), в частности, гена белка сиртуина 1 (SIRT1), регулирующего метаболизм митохондрий, обеспечивающего антиоксидантную защиту и плотность гистонного каркаса, что предупреждает транскрипцию патогенных генов. SIRT1 взаимодействует с NF-κB, деацетилируя субъединицу p65 по остатку Lys 310, тем самым ослабляя NF-κB-сигнализацию [24,25].

Выводы

Таким образом, наше исследование демонстрирует наличие высокого уровня ХСВ у больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ, что выражается в повышенном количестве в кровотоке ЦЭМ с экспрессией молекул CD32 и CD40.

Ресвератрол уже через 2 месяца терапии существенно снизил образование микровезикул ЭТ и экспрессию молекулярных антигенов его воспалительной активации.

Учитывая ведущую роль ХСВ в патогенезе как ИБС, так и АИТ, полученные нами результаты обосновывают целесообразность применения ресвератрола при этих заболеваниях и в условиях коморбидности как эффективное противовоспалительное и эндотелиопротекторное средство.

Благодарность

Автор благодарит коллектив Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «УМСА» во главе с доктором медицинских наук, профессором Л.С. Весниной, а именно — старшего научного сотрудника, к.мед.н. Т.В. Мамонтову, научного сотрудника М.В. Микитюк за оказанную помощь в проведении лабораторных исследований.

Литература

1. Stres I hvorobi sistemi krovooblogu (poslbnik) // Kovalenko V.M., Kornatskiy V.M. DU «NNTs «Institut kardlogi i Yimeni akad. M.D. Strazheska», KiYiv. 2015. – S. 60-81.
2. Kravchenko V.I., Postol S.V. Dinamika zahvoryuvanosti na patologiyu schitopodlbnoyi zalozhi v Ukraini // Mizhnarodniy endokrinologichniy zhurnal. – 2011. – T. 35. - №3. – S. 26-31.
3. Okayasu I. Transfer of experimental autoimmune thyroiditis to normal syngeneic mice by injection of mouse thyroglobulin-sensitized T lymphocytes after activation with concanavalin A // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1985. – T. 36. – P. 101–109.
4. Hasham A., Tome Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity // Immunology at Immunol. Research. – 2012. – T. 54, № 1-3. – P. 204-213.
5. Hedrick C.C. Lymphocytes in Atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2015. – T. 35. - № 2. – P. 253–257.
6. Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – T. 5. - № 6. – P. 493–506.
7. Peters A.L., Stunz L.L., Bishop G.A. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator // Seminars in Immunology. – 2009. – T. 21. - № 5. – P. 293–300.
8. Meziani F., Tesse A., Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases // Pharmacol. Rep. – 2008. – T. 60. - № 1. – P. 75-84.
9. Distler J.H., Jungel A., Huber L.C. et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2005. – T. 102. - № 8. – P. 2892-2897.
10. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A., Dignat-George F., Freyssinet J.M., Tedgui A. Endothelial microparticles in diseases // Cell. Tissue Res. – 2009. – T. 335. - № 1. – P. 143-151.
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. – 2013. – T. 34. - № 38. – P. 2949–3003.
12. Standarti dIagnostiki ta Ilkuvannya endokrinih zahvoryuvan (dovIdnik) // Tronko M.D. TOV «Doktor-MedIa». KiYiv. 2007. – S. 48-53.2 №3 (41) 2016 Clinical Medicine of Kazakhstan

13. Kutsenko N.L., Savchenko L.G., Kaydasheva E.I. i dr. Opredelenie soderzhaniya tsirkuliruyuschih CD32 CD40 - mikrochastits — modifikatsiya metoda otsenki destrukttsii endotelialnykh kletok // *Klin. lab. dIagnostika*. - 2011. - № 7. – S. 20-23.
14. Chekallina N.I. Pokazniki endotelialnoyi disfunktsiyyi u hvorih na autoImunniy tireoYidit u spoluchenni z IshemIchnoyu hvoroboyu sertsya // *Zhurnal klinIchnih ta eksperimentalnih medichnih doslidzhen*. – 2016. – T. 4. - № 2. – S. 293–302.
15. Chekallina N.I., Kazakov Yu.M., Burmak Yu.G. i dr. DIagnostika endotelialnoyi disfunktsiyyi u hvorih na autoImunniy tireoYidit za nayavnostI aterosklerotichnogo urazhennya sudin // *VseukraYinska nauk.-prakt. konf. z mIzhnar. uchastyu «Aktualni pitannya dIagnostiki, Iikuvannya, ratsionalnoyi farmakoterapiyyi, dispanserizatsiyyi ta reabIltatsiyyi v praktitsi smeynogo Iikarya» 12-13 travnya 2016 r.* - Ternopil. 2016. – S. 144.
16. Tanigaki K., Sundgren N., Khera A., et al. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease // *Circ Res*. – 2015. – T. 116. - № 2. – P. 368–384.
17. Ridker P.M. From C-Reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection // *Circ. Res*. – 2016. – T. 118. - № 1. – P. 145-156.
18. Pan L., Kreisler R.A., Shi Y. Expression of endothelial cell IgG Fc receptors and markers on various cultures // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 1999. – T. 112. - № 2. – P. 157-161.
19. Wagner A.H., Gebauer M., Pollok-Kopp B., Hecker M. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 // *Blood*. – 2002. – T. 99. - № 2. – P. 520-525.
20. Kawabe T., Matsushima M., Hashimoto N., et al. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity // *Nagoya J. Med. Sci*. – 2011. – T. 73. - № 3-4. – C. 69–78.
21. Dongari-Bagtzoglou A.I., Thienel U., Yellin M.J. CD40 ligation triggers COX-2 expression in endothelial cells: evidence that CD40-mediated IL-6 synthesis is COX-2-dependent // *Inflamm Res*. – 2003. – T. 52. - № 1. – P. 18-25.
22. Ren Z., Wang L., Cui J., et al. Resveratrol inhibits NF-κB signaling through suppression of p65 and IκappaB kinase activities // *Pharmazie*. – 2013. – T. 68. - № 8. – P. 689-694.
23. Knight R.A., Scarabelli T.M., Stephanou A. STAT transcription in the ischemic heart // *JAKSTAT*. – 2012. – T. 1. - № 2. – P. 111–117.
24. Kaydashev I.P. Sistema sirtuinov i vozmozhnosti regulirovaniya eYo sostoyaniya v klinicheskoy praktike (obzor literaturyi) // *Zhurnal NAMN Ukrainyi* 2012. – T. 18. - № 4. – R. 418-429.
25. Price N.L., Gomes A.P., Alvin J.Y. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function // *Cell Metabolism*. – 2012. – T. 15. - № 5. – P. 675–690.