

УДК 615.3+ 616.441+616.438

НЕЙРОЕНДОКРИННІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛОГІВ ГОРМОНУ ТИМУСУ

Якубовська І.О.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна, iren_medical@ukr.net

Резюме. Клітини імунної системи експресують рецептори до нейропептидів і гормонів разом з тим продукують гормони (АКТГ, тиреотропін, пролактин, соматотропін, ендорфіни). Вони виконують роль комунікації між ендокринною та імунною системою, діють ауто і паракринно. Проведене пілотне дослідження започаткувало поглиблене вивчення механізму впливу синтетичного аналогу мо-

ділянки молекули тимопоставу (Тунсфан) на нейроендокринні системи організму. Дослідження проведено у 2009 році на базі ОККД м. Івано-Франківська. Обстежено 45 хворих на ХСН ФКІІІ-ФКІV (25 осіб основна група, 20-контрольна). Обстежені в обох групах не відрізнялися за віком, статтю і тривалістю захворювання. Оцінювали рівень АКТГ, кортизолу, β -ендорфіну, пролактину, СТГ, ТТГ, Тзв, АТ-ТПО. Препарат аналог пептиду гормонів тимусу призначали хворим основної групи–1,0-0,005% внутрішньо м'язово №10 щодня, далі 1,0-0,005 % внутрішньо м'язово через день №5. Встановлено, що даний препарат разом з імунорегулюючою дією, має вплив на рівень продукції АКТГ, кортизолу, пролактину, СТГ, ТТГ, Тз та β -ендорфіну, балансуючи їхнє співвідношення, покращує адаптаційні можливості пацієнтів на ХСН.

Ключові слова: імунна система, нейроендокринна регуляція

Вступ Клітини імунної системи експресують рецептори до нейропептидів і гормонів, зокрема до соматотропного гормону(GH), пролактину(PRL), вазопресину, прогестерону (PG), паратгормону, кортиколіберину (CRH), АКТГ (ACTH), тироліберину (TRH), тиротропіну (TSH), естрогенів, β -ендофінів, судино-активного пептиду (VIP), мет-енкефаліну (Met5 Enkepha) та інших. З іншої сторони, клітини імунної системи продукують гормони, такі як АКТГ, тиреотропін, пролактин, соматотропін, хоріонічний гонадотропін (CHGT), фолікулостимулюючий (FSH) та лютеїнізуючий (LG) гормони[10, 11, 12 16]

Дані гормони виділяються клітинами у відповідь на стимуляцію і виконують роль комунікації між ендокринною та імунною системою, діють ауто і паракринно. Більшість гормонів, вироблені активованими лімфоцитами є гормонами гіпоталамуса і не відрізняються від них хімічною структурою. Проте, імунокомпетентні клітини не можуть замінити ендокринні органи, тому що гормони в лімфоцитах синтезуються *de novo*, а не накопичуються в тканині, їх концентрація є не високою, а синтез спалахоподібним, їх поява є відповіддю імунної системи на вплив цитокінів, антигенів, міогенів. Разом з тим, вони можуть мати певний вплив на регуляцію запального процесу, метаболізму на рівні осей гіпоталамус-щитоподібна залоза-гонади та гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, яка сама по собі є імунорегулюючою і проявляються, зокрема, супресивною дією глюкокортикостероїдів. Останні мають дві дії: пригнічення експресії цитокінів на рівні транскрипції і посттранскрипції генів, а з іншої сторони, посилення експресії рецепторів до цитокінів та гормонів на поверхні імунокомпетентних клітинах[9]. Як це діє на практиці знають багато лікарів. Зокрема, пацієнти з хронічними тривалими запальними захворюваннями мають стани подібні до гіпотиреозу, спостерігають порушення обміну кальцію, метаболізму білків та жирів, порушення процесів адаптації - так званого «емоційного вигорання», синдрому хронічної втоми. Відомим також є прямий вплив цитокінів на функцію гіпоталамуса. Зокрема IL1, IL6, IL10, TNF α тансформуючих факторів росту, інтерферонів, тощо[14, 16, 19, 20. 12]. Ця дія є миттєвою, до однієї секунди, але викликає тривалі зміни у синтезі гормонів та їх нейропептидних регуляторів, а це у свою чергу призводить до зміни поведінкових реакції та вегетативної регуляції.

Обґрунтування обстежень. Важливість імунорегуляції при хронічних запальних процесах і використання імуноотропних препаратів набуло широкого значення. Тому в

вчення ролі і можливості впливу імунотропних препаратів на ендокринний баланс є актуальним. Впродовж багатьох років у нашій клініці використовувалися препарати гормонів тимусу та їх аналоги. Є напрацьовані схеми і певний досвід при імунозалежній патології. У 2009 році було завершено перший етап пілотного дослідження, у якому було вивчено роль препарату аналогу пептиду гормонів тимусу, відомого на той час під торгівельною назвою «Імунофан», який належить до четвертої генерації тимоміметичних препаратів, синтетичний препарат, який є модифікованим фрагментом біологічно активної ділянки молекули тимічного гормону тимопоетину, зберігає його специфічну активність і на тлі імунodefіцитного стану, здатний відновити продукцію тимічного гормону – тимуліну. Він володіє простагландин-незалежною дією і може застосовуватись в якості регулятора імунзапальних процесів. Активно діючою речовиною препарату є короткий регуляторний гексапептид оригінальної структури з молекулярною масою 836 D (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін). Важливою відмінною особливістю даного препарату є його здатність впливати тільки на клітини зі зміненими показниками їх метаболічної та функціональної активності. Він також зменшує прояви інтоксикації, алергії, потенціює знеболення та посилює дію ліків, долаючи множинну стійкість до ліків, шляхом блокування експресії PGP білків, які відкачують з клітини субстанції пов'язані з глутатіоном. Препарат має адаптогенну, анти-

чним це відбувається, ще ніколи не вивчався вплив даного препарату на нейроендокринну регуляцію. Форма випуску: ампули, що містять 1,0 мл 0,005% стерильного розчину для ін'єкцій [16, 12].

ХСН можна розглядати як хронічний імунзапальний процес, як хронічний стрес на ґрунті тривалої гіпоксії, що приводить до синтезу нейрогормонів і перебудови функціональної активності рецепторів [3, 4, 6, 13, 15, 17, 19]. Припускаємо, що вивчений нами препарат може втручатися у внутрішньо клітинний механізм передачі через інозитол-3-фосфат (IP3) та діацилгліцерол (DAG) або гідрофільний рецептор-ліганд до нейротрансмітерів і опосередковано впливати на синтез трансформуючого фактору росту β (TGF β), β -ендорфінів.

За результатами нашого дослідження було зроблено ряд публікацій про імунотропні властивості даного препарату у хворих на ХРХС, ХСН та обґрунтовано безпечність його застосування у даній групі хворих [12, 16]. Разом з тим не були опу-

бліковані результати впливу даного препарату на гормональний стан пацієнтів. Дана стаття присвячена саме аналізу цих результатів, які можуть змінити погляд лікарів на препарати тимусу і перспективи їх використання.

Мета роботи: дослідження нейроендокринних впливів синтетичного аналогу модифікованого фрагменту біологічно активної ділянки молекули тимічного гормону тимопоетину (Імунофану) у хворих з ХСН.

Методи обстеження. Обстежено 45 хворих на ХСН ФКІІІ-ФКІV, основна група – 25 осіб, контрольна – 20 осіб. Середній вік $53 \pm 6,6$ років, мінімальна тривалість ХСН складала 3, максимальна – 10 років. В обох групах не було достовірної різниці за віком та тривалістю захворювання. 57,7% обстежених складали чоловіки, 42,2% – жінки. ФКІІІ виявлено у 88,8%, ФКІV – 11,2%. У 80% хворих виявлена систолічна дисфункція та у 20% діастолічна дисфункція ЛШ. Клінічні: клініко-анамнестичні дані, 6 хвилинний тест для визначення ФК (NYHA), шкала оцінки стану при ХСН (ШОКС) в модифікації В.Ю. Марєва, 2000р., анкета якості життя EuroQol 5D, індекс маси тіла (ІМТ), ЕКГ, NT-proBNP.

Лабораторні: ліпідограма, рівень АЛТ, АСТ, гомоцистеїну, нейрогормональний статус оцінювали за рівнем в сироватці крові: АКТГ, кортизолу, β -ендорфіну, пролактину, СТГ, ТТГ, Т4, Т3в, АТТПО (імуноферментний аналіз). Препарат аналогу пептиду гормонів тимусу призначали хворим основної групи: 1,0- 0,005% внутрішньо м'язово №10 щодня, далі 1,0- 0,005% внутрішньо м'язово через день №5 (на курс 15 ампул).

Результати та їх обговорення. Як видно з протоколу дослідження, був вибраний все сторонній підхід щоб мати максимальну інформацію про потенціал імунотропного лікування у хворих з проявами ХСН. Динаміка клінічних даних обстежених хворих з ХСН представлена в таблиці (таб.1).

В даній статті ми подаємо виключно результати ендокринного статусу у обстежених хворих. Ендокринний статус обстежених хворих з проявами ХСН виявив цікаві тенденції. При аналізі показників гіпоталамо-наднирникової регуляції у хворих на ХСН не виявлено підвищеного рівня АКТГ і кортизолу в сироватці крові. (таб. 2) Це зумовлено тривалим застосуванням базової терапії (селективні β -адреноблокатори, карведілол, ІАПФ та антагоністи альдостерону) [1, 3, 4, 9, 11, 14]. Так, у 45% обстежених співвідношення АКТГ/кортизол були збалансовані і вони не перевищили норми після лікування в обох

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників в обстежених хворих

Показники	Основна група (n=25) до лікування після лікування		Контрольна група (n=20) до лікування після лікування	
	0	18 (72%)	0	8 (40%)
ХСН ФКІІ	22 (88%)	6 (24%)	18 (90%)	11 (55%)
ХСН ФКІІІ	3 (12%)	1 (4%)	2 (10%)	1 (5%)
ХСН ФК ІV				
АТ	138/76	129/80		126/80
ЧСС	83,2±16,3	79,1±15,2	79,9±14,8	77,8±16,1
ФВ ЛПШ	46,9±2,3	51,4±2,1	48,65±4,6	49,4±3,8
УО ЛПШ	78,9±6,9	76,2±8,8	75,8±9,6	76,2±10,5
ІМТ	31,3±2,8	31,0±2,1	32,3±3,1	30,4±2,2
Аритмія:				
А) Екстрасистолія	10 (40%)	7 (28%)	10 (50%)	
Б) Фібриляція передсердь	5 (20%)	2 (8%)	4 (20%)	
	5 (20%)	5 (20%)	6 (30%)	
6 хв тест (м)	225±75	270±62,0	234,5±44,1	248±47,9
Індекс Маресєва (бали)	4,6±1,5	4,09±0,5	4,7±1,5	4,45±1,4
Мінесотське опитування (бали)	52±6,2	44,9±10,0	51,1±4,9	49,5±10,0
EQ5D (якість життя – бали)	5,9±1,3	4,24±1,0	6,5±1,5	5,15±1,4
Загострення основної патології впродовж 21 дня		6 (24%)		5 (25%)
Загострення супутньої патології впродовж 21 дня		4 (16%)		4 (20%)
Дестабілізація впродовж 6 міс		2 (8%)		2 (10%)

Разом з тим, у 42,2% пацієнтів рівень АКТГ в сироватці крові був зниженим. У 11,1% з них низький рівень АКТГ сироватки крові (<19 пг/мл) поєднувався з відповідно підвищеним рівнем кортизолу сироватки крові (понад 100 нг/мл), що може відображати різке напруження адаптивних процесів. Але у 31% обстежених пацієнтів дуже низький рівень АКТГ сироватки крові (<19 пг/мл) поєднувався з дуже низьким рівнем кортизолу сироватки крові (нижче 10 нг/мл), а в одного хворого основної групи взагалі становив 0 нг/мл – синдром «низьких гормонів». Такий стан характерний для глибокого порушення регуляції в системі гіпоталамус – наднирники [9]. Клінічно це були хворі ХСН ФКІІІ-ФКІV з

лікуванні аналогом тимопоєтину у частини

«низьких гормонів» співвідношення АКТГ/кортизол вирівнювалося, але у 5 з них загрозлива тенденція не збалансованої роботи залишалася.

Таблиця 2

Динаміка середніх значень показників гормонального статусу обстежених хворих

Показники та референтні значення	Основна група (n=25) до лікування після		Контрольна група (n=0) до лікування після	
	до лікування	після	до лікування	після
АКТГ 8,3-57,8 пг/мл	26,57±1,6	35,86±2,2*	26,24±1,3	31,32±1,9**
Кортизол 50-230 нг/мл	88,7±12,6	95,4±13,9*	±14,4	94,7±14,4
СТГ 1-5,0 нг/мл		2,9±0,9*	1,8±0,7	1,2±0,8**
Пролактин 1,0-20,0 нг/мл	8,2±3,2	9,5±3,7	8,2±3,1	6,9±2,5**
ТТГ 0,23-4,0 мМО/мл	2,44±0,09	1,34±0,05*	2,27±0,10	1,47±0,12**
ТЗ вільний 2,6-5,1 пг/мл	0,8±0,4	2,6±1,1*	0,77±0,8	1,6±0,3**
АТНО 40,0 МО/мл	255,9±117,9	401,4±186,3	373,6±163,6	477,4±199,2
β-ендорфін 1000 пг/мл	53,4±4,8	163,19±5,0*	60,5±4,1	60,3±1,7**

* достовірні дані різниці до і після лікування хворих основної групи p<0,05

** достовірні дані різниці основної та контрольної групи після лікування p<0,05

У хворих контрольної групи з синдромом «низьких гормонів» покращання не відбулося. Можливо, саме цей момент є відправною прогностичною точкою настання фатальних подій. Дане дослідження показало, що застосування аналогів пептиду гормонів тимусу у частини хворих ХСН-ФКІІІ-ІV сприяє відновленню регуляції співвідношення АКТГ/кортизол на тлі базової терапії без ризику надмірної активації САС (рівні АТ і ЧСС зберігалися нормальними) (рис 1).

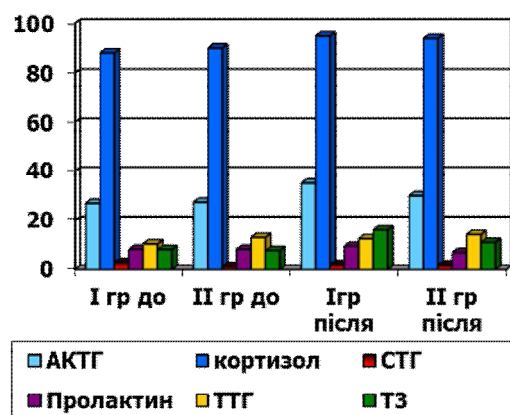


Рис. 1. Динаміка ендокринного статусу (АКТГ, кортизол, СТГ, пролактин, ТТГ, ТЗ в крові) хворих на ХСН під впливом синтетичного аналогу тимопоєтину (Імунофан)

Можна припустити, що синтетичний аналог гормонів тимусу впливаючи на імуні-компетентні клітини, активує синтез ними додаткового власного АКТГ та кортизолу. Співвідношення АКТГ/Кортизол в межах 0,5-0,7 було характерним для пацієнтів із задовільним і прогностично сприятливим перебігом ХСН (45% обстежених). Вищі і нижчі співвідношення значення АКТГ/Кортизол відображали порушення адаптації і ускладнений перебіг захворювання (55%).

У 73,3% обстежених хворих до лікування було виявлено клінічні ознаки субклінічного гіпотиреозу. За даними літератури до 40% хворих ССЗ та ХСН мають субклінічні форми гіпотиреозу, особливо в складі метаболічного синдрому [4, 8, 9, 10, 13]. З імуні патологічної точки зору – це можливо в тому числі і за рахунок підвищеної продукції ІЛ6. Таке порушення підтримує негативний енергетичний тканинний метаболізм і може сприяти прогресуванню ХСН [14, 18]. Після імунотропного лікування у 24% хворих вірогідно зростає рівень ТЗв, у групі контролю покращання мало місце лише у 5% хворих. Таким чином, синтетичний аналог гормонів тимусу може впливати на дисбаланс гіпоталамо-тиреоїдної взаємодії. (рис.1.) У 20% з ХСН до лікування було встановлено вперше виявлений аутоімунний тиреоїдит (АІТ). Після лікування в основній групі у 2 хворих рівень антитіл до пероксидази (АТТПО) зріс, у 2 хворих – знизився. У контрольній групі у 2 хворих рівень АТТПО зріс, а у 3 – знизився. Проте, різниця у двох досліджуваних групах не достовірна. Отже, на сьогодні ми не можемо відповісти на запитання чи сприяє синтетичний аналог гормонів тимусу прогресуванню АІТ, але твердо переконані, що застосування даного препарату у хворих на аутоімунний тиреоїдит є небажаним, його слід уникати.

Дослідження ролі СТГ при ХСН є не чисельними, проте доведена його анаболічна дія на кардіоміоцити та процеси гіпертрофії міокарду. Активовані імунотропні клітини продукують соматоліберин який стимулює утворення ССТ, таким чином виявляє кардіо-метаболічний ефект. Підвищення СТГ в обстежених хворих до лікування не виявлено. У частини (46%) хворих він дорівнював 0 нг/мл (при нормі 1-5нг/мл). Тобто, метаболічні резерви були знижені. Після лікування в основній групі середні значення рівня СТГ достовірно зросли, але не перевищуючи норму в контрольній групі – не змінювалися (рис.1).

Рецептори до пролактину є серці. Секреція пролактину гіпофізом регулюється до-

паміном, ангіотензином II, вазоактивним інтестинальним пептидом (ВІП) і традиційно соматотропіном, тиреотропним релізінг-гормоном, естрогенами. Існують загальні клітини-попередники, які секретують пролактин і СТГ. Рецептор пролактину – це трансмембранний рецептор, який відноситься до родини рецепторів цитокінів. Він містить позаклітинний домен, яким він включає янус-киназний (JAK-Stat) шлях активації митоген-активуючої протеїнкінази ядра клітини, діє подібно до інсуліну, інсулін подібних ростових факторів, TgFβ, цитокінів, СТГ.

Підвищення рівня пролактину не спостерігалось у жодного з обстежених хворих. У 13(28%) рівень пролактину до лікування був зниженим. В основній групі, на фоні лікування синтетичним аналогом тімопестину (Імунофаном), рівень пролактину достовірно підвищувався, але не перевищував норму, в контрольній групі – знижувався. (таб.2, рис.1) Зростання рівня пролактину на тлі імунотропної терапії можна пояснити активацією Т-лімфоцитів, які в активованому стані продукують пролактин, а також, активацією тиреотропін-релізінг пептиду гіпоталамуса під впливом цитокінів лімфоцитів. Отже, виявленим є факт впливу імунотропної терапії на продукцію АКТГ, кортизолу, СТГ, пролактину, ТТГ, ТЗв, відновлення гормонального балансу. Можливо саме ці ефекти зумовлюють адаптивний і знеболюючий ефект синтетичного аналогу тімопестину (Імунофану). Подальші дослідження в цьому напрямі можуть розширити уявлення про дані процеси.

В усіх обстежених виявлено низькі рівні β-ендорфіну в середньому на два порядки нижче від референтного значення (таб.2). Після лікування в основній групі середній рівень β-ендорфіну достовірно зростає, а в групі контролю залишався практично без змін. Аналізуючи індивідуальні показники хворих, встановлено, що підвищення β-ендорфіну на тлі застосування Імунофану спостерігалось у 80% хворих, в той час як у групі контролю цей показник незначно зростає тільки у 30% хворих (рис.1).

Таким чином, доведено здатність імунотерапії впливати на рівень нейропептидів гіпоталамуса. Внаслідок чого виникає антидепресивний та знеболюючий ефект. Підсумовуючи отримані результати, можна припустити, що механізми впливу Імунофану на нейрогормональний статус є регулюючим на вісь гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, гіпофіз – щитоподібна залоза, і як наслідок – мета-

ефект. Застереженням до застосування даного

щодо подібної заклади. Позитивним є той факт, що Імунофан не викликає гіперпролактинемії.

кореляційні зв'язки між ФК ХСН та рівнем продукції гормонів (рис.2).

Це демонструє, що нейроендокринні взаємодії у хворих на хронічну серцеву недостатність можуть мати суттєвий вплив на перебіг та прогноз захворювання. З іншої сторони, можливість корегувати ці взаємодії, є додатковим потенційним механізмом у лікуванні даних хворих. Всі узагальнення, які випливають із даного дослідження ми подаємо у вигляді гіпотези (рис.3).

	Spearman R	t(N-2)	p-level
ФК і АКТГ	-0,443813	-2,37541	0,02
ФК і кортизол	-0,563301	-3,26958	0,00
ФК і ТТГ	0,423153	2,23978	0,03
ФК і NT pro BNP	0,529161	2,99081	0,00
ФК і СТГ	0,440530	2,35337	0,02
ФК і ендорфін	-0,256301	-1,27166	0,21

Рис. 2. Кореляція між ФК ХСН та рівнем гормонів (Spearman Rank Order Correlations ($p < 0,05000$).

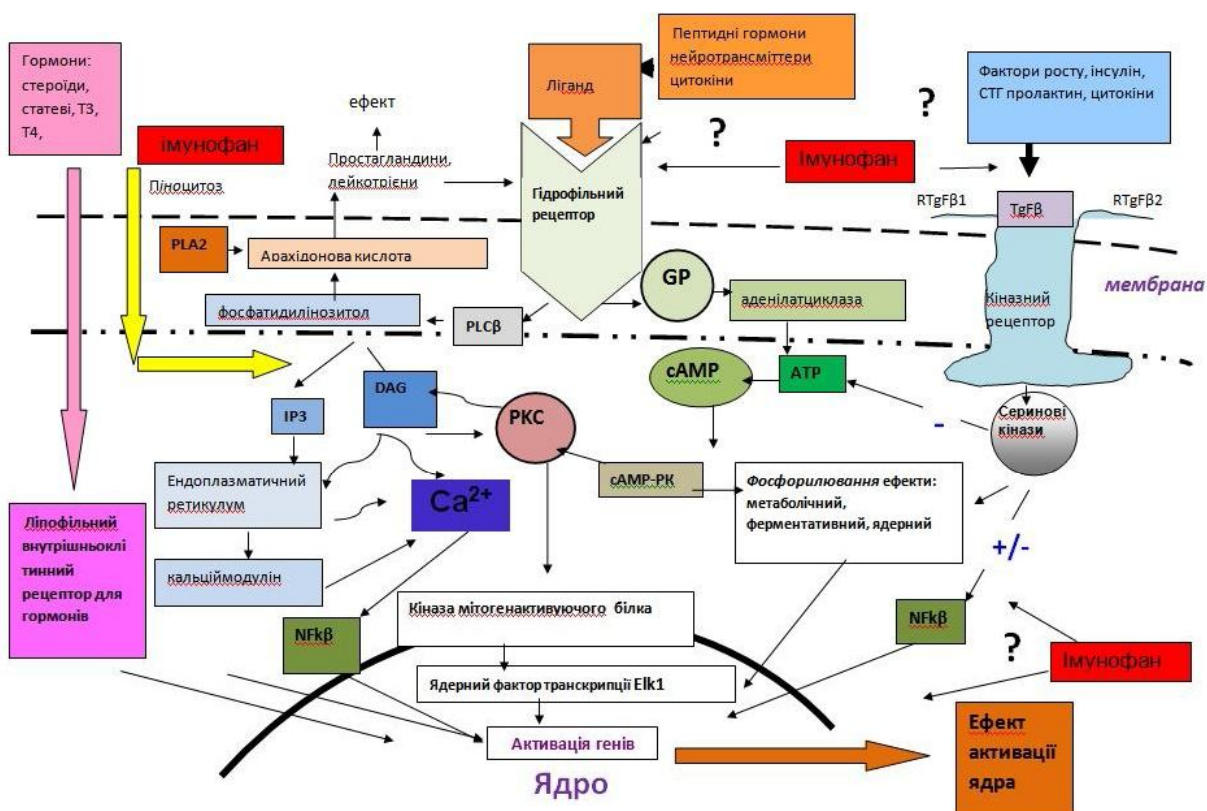


Рис. 3. Можлива модель молекулярно - біохімічної дії імунофану

Гормони, які діють через гідрофільний cAMP залежний рецептор: АКТГ, ТТГ, ЛПГ, МСГ, вазопресин, глюкагон, кальцитонін, катехоламіни - β-адренергічний ефект, простагландин E2, ангіотензин II. Взаємодія з рецепторами активує G-білки, які діють на внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу за допомогою вторинних меседжерів.

Гормони, які діють не через cAMP залежний шлях передачі, а проводять сингали через власні кінзні домени власних рецепторів: інсулін, інсуліноподібний фактор росту, соматомедин, фактори росту, пролактин, СТГ, окситоцин, катехоламіни α-адренергічні ефекти, простагландин F2α.

Гормони, які діють через ліпофільні рецептори: стероїди T3, T4, ретиноїди, статеві гормони. Рецептор внутрішньоклітинно зв'язує ліганд і переносить його в ядро.

Кальційзалежні ферменти: аденілатциклаза, гуанілатциклаза, фосфодіестераза циклічних нуклеотидів, кальціймагній АТФаза, фосфорилаза кіназ, глікогенсинтетаза, піруватдегідрогеназа, кальцій залежна протеїнкіназа.

GP- мембранний білок, зв'язаний з рецептором, який при активації змінює активність іонних каналів, аденілатциклази, гуанілатциклази та ін.

PLA2 – фосфоліпаза A2, PLCβ – Фосфоліпаза Cβ, cAMP-PK – cAMP залежні протеїнкінази, АТФ – АТФ
IP3 – інозитолфосфат3, DAG- діацилгліцерол, RTgFβ1, RTgFβ2 – рецептори трансформуючого фактору росту β
NFκβ, Elk1 – ядерні фактори транскрипції

Висновки. 1. Проведене пілотне дослідження започаткувало поглиблене вивчення механізму впливу аналогів пептидів тимусу на нейромедіаторні системи організму.

2. Синтетичний аналог модифікованого фрагменту біологічно активної ділянки молекули тимопоєтину має не тільки імунорегулюючу але і нейро-ендокринно-регулюючу дію, впливаючи на рівень АКТГ, пролактину, СТГ, ТТГ, ТЗв та β-ендорфіну, балансує їхнє співвідношення.

3. Отримані результати дають підстави розглядати імунотерапію як перспективний метод оптимізації базового лікування у хворих на ХСН, але разом з тим, вимагають продовження подальших фундаментальних досліджень в цьому напрямку.

Література:

1. Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогогой // Український кардіологічний журнал. – 2016, додаток 3. – С 5-14.
2. Амосова К.М. Зміни показників імунного запалення у хворих з ішемічною хворобою серця та при її поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом тривалого лікування метопрололом ретардом / К.М. Амосова і співавт. // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №2. – С.67-71 ?
3. Амосова К.М. Показники системного імунного запалення у хворих з гострим інфарктом міокарда, ускладненим ранньою постінфарктною стенокардією. / К. М. Амосова, В.В. Чоп'як, О.І. Рокита. Український медичний часопис. – 2005. – № 3. – С.90-92.
4. Візир В.А. Метаболічні аспекти та прозапальна активація у хворих з ХСН. / В.А. Візир, А.Е. Березін // Український кардіологічний журнал. – 2008. – додаток 2. – С.163-173.
5. Волкова С. Ю. Диагностические возможности ряда нейрогуморальных медиаторов в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью. / С. Ю. Волкова // Сердечная Недостаточность. – 2009. - № 1. – С.24-30
6. Волков В.И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. / В.И. Волков., Х.Н. Саламех, С.А. Серик //Український кардіологічний журнал. – 2002. - № 2. – С. – 42-44.
7. Волошина О.В. Гіперреактивний тип імунної відповіді у хворих на стабільну стенокардію / О.В. Волошина., О.М. Ломаковський., М.І. Лутай, Т.І. Гавриленко //Український кардіологічний журнал. – 2008. – №5. – С. 96-102?
8. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и

дисметаболический синдром / Л.Г. Воронков // Український терапевтичний журнал. – 2008. – Том 3, №1. – С.7-10.

9. Деміхова Н.В. Імунопатологічні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності. /Н.В. Деміхова і співавт. // Вісник СумДУ. – 2006. – № 8. – С.101-108.

10. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія / Г.М. Драннік. – К.: Здоров'я. – 2009. – 886с.

11. Князеева Л.А. Провоспалительные цитоки-

ИБС на фоне сахарного диабета типа 2. / Л.А. Князеева. // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2005. - №3. – С. – 175-177.

38.Лаповець Л.Є. Лабораторна імунологія / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик.-К.:2008.-С.20-24

12. Курилів Г.М. Модифікація факторів що впливають на ендотеліальну дисфункцію у хворих на хронічну серцеву недостатність: автореф. канд. мед. наук: / Г.М. курилів ДВНЗ «Івано-Франків. Нац. мед. ун-т.- Івано-Франківськ, 2014.-20.[1]С-укр.

13. Павликова Е.Н. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ИБС. / Е.П. Павликова, Т.А. Мерай. // Кардиология. – 2008. - № 8. – С.68-70.

13. Пархоменко О.М. Виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень при тривалому спостереженні після гострого інфаркту міокарда: значення маркерів системного запалення. / О.М. Пархоменко і співавт. // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №4. – С 46-52

14. Савченкова Л.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: эволюция представлений (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Н.П. Белоусова, Т.В. Афонина // Журнал АМНУ. – 2008. – Том 13, 32. – С.216-229.

15. Фуштей И.М. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании // И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахиная, О.В. Ткаченко, А.И. Паламарчук. Внутрішня медицина. – 2007. - № 4.

16. Якубовська І.О. Імунологічні аспекти хронічної ревматичної хвороби серця та можливості імунорекції / І.О. Якубовська // Архів клінічної медицини.- №1. – 2008. – С.38-44с.

17. Blaxall B.C. Angiotensin II: A devious Activator of Mineralocorticoid Receptor-Dependent Gene Expression / B.C. Blaxall, J.M. Miano, B.C. Berk // Circulation Research. – 2005. – Vol.96. – P. 610-611.

18. Edes I. Effects of inflammation on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure / I. Edes, Z. Gassior, K.

J. Heart Failure. – 2005. – Vol. 26, № 7. – 631-639.

19. Steven M. Shaw Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure / M. Steven, K.H. Mohamed Shah, G. Simon. Williams and James E. Fielders // European Journal of Heart Failure 2009. – Vol.11(2). – P. 113-118.

20. Suzuki H, Sato R, Sato T et al. Time-course of changes in the levels of interleukin 6 in acutely decompensated heart failure / H. Suzuki, R. Sato, T. Sato et al. // Int J Cardiol. – 2005. – Vol.100 (3). – P.415-420.

21. Stumpf C. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction / C. Stumpf, K. Seybold, S. Petzi et al. Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol.10 (8). – P. 733-739.

2. Torre-Amione G. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial / G. Torre-Amione, S.D. Anker, R.C. Bourge, et al. // The Lancet. January 21, 2008. – Vol.371(9608). – P. 228- 236.

УДК 615.3+ 616.441+616.438

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ ГОРМОНОВ ТИМУСА

Якубовская И.А.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина, iren_medical@ukr.net

Резюме. Клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы к нейропептидам и гормонам а также продуцируют гормоны (АКТГ, тиреотропин, пролактин, соматотропин, эндорфины). Они выполняют роль коммуникации между эндокринной и иммунной системой, действуют ауто и паракринно. Проведено пилотное исследование изучения механизма действия синтетического аналога модифицированного фрагмента биологически активного участка молекулы тимопоэтина (Иунофана) на эндокринную систему организма. Исследование проведено в 2009 году на базе ОККД г. Ивано-Франковска. Обследовано 45 больных ХСН ФКIII-ФКIV. Оценивали уровень АКТГ, кортизола, β-эндорфина, пролактин, СТГ, ТТГ, Тз свободного, АТПО. Имунофан назначали больным основной группы 1,0- 0,005% внутримышечно №10 ежедневно, далее 1,0- 0,005% внутримышечно через день

№5. Синтетический аналог модифицированного фрагмента биологически активного участка молекулы тимопоэтина имеет не только иммунорегулирующее но и эндокринно регулирующее воздействие, влияет на уровень АКТГ, пролактина, СТГ, ТТГ, Тз и β-эндорфина, балансирует их соотношение у больных ХСН, улучшая адаптационные возможности пациентов.

Ключевые слова: иммунная система, нейроэндокринная регуляция.

UDC 615.3+ 616.441+616.438

NEUROENDOCRINE ASPECTS OF THYMUS HORMONE ANALOGUES APPLICATION

I.O. Yakubovska

State Educational Establishment “Ivano-Frankivsk National Medical University”, Ivano-Frankivsk, iren_medical@ukr.net

Abstract. Immune system cells express receptors to neuropeptides and hormones (GH, PRL, PG, CRH, ACTH, TRH, TSH, β-endorphin, VIP, Met5-Enkephal). The cells of the immune system also produce hormones (ACTH, GH, PRL, TRH, CGGT, FSH and LG). They are isolated by activated lymphocytes and act as messengers between the endocrine and immune system, and have both auto and paracrine functions.

The objective of the study is to detect the neuroendocrine effects of the synthetic analogue of the modified fragment of the biologically active part of the thymus hormone molecule thymopoietin (Immunophane). Clinical model was selected from the patients with CHF. The research was conducted on the basis of Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital in 2009. We examined 45 patients with CHF FCIII-FCIV: the main group included 25 people, the control one - 20 people.

The patients in both groups were randomized by age, sex, and the duration of the disease.

Methods. Clinical Examination: A 6-Minute NFP Test (NYHA), a CHO Rating Scale, a Biomass Index, an ECG, an EchoCS, an NT-

AST, homocysteine. Neurohormonal status was evaluated in terms of: ACTH, cortisol, β-endorphin, prolactin, STH, TTH, free thyroxine, TPOAb (IFA - tests performed in the Certified Diamed Laboratory). The synthetic analogue of

of patients with doses 1.0-0.005% intramuscularly (1 ampoule daily within 10 days), then 5 ampoules with doses 1.0- 0.005% intramuscularly every second day, 1 ampoule at a time (15 ampoules totally for the course of treatment).

Results. In both groups of patients, 45% of them revealed balanced correlation of ACTH/cortisol and they did not exceed the norm after treatment. At the same time, 42.2% of patients revealed the reduced level of ACTH (<19p / ml). 11.1% of them, low levels of ACTH (<19p / ml) were combined with a correspondingly elevated cortisol level (greater than 100ng / ml),

However, 31% of patients showed very low levels

a very low level of cortisol (below 10 ng / ml); one patient had cortisol level equal to 0 ng / ml - a "low hormones syndrome". Clinically, they were patients CHF FIII-FC IV with a complicated disease course.

During the immunotropic treatment, the part of patients (10 people) of the main group with a syndrome of "inappropriate hormones secretion" revealed that the correlation of ACTH / cortisol became more equable, but in 5 of them the threatening tendency persisted. Patients' condition with the syndrome of "inappropriate hormones secretion" in the control group did not improve. Perhaps this moment is the starting point of the fatal event onset. This study showed that the combination of basic therapy with a synthetic analogue of thymopoietin in some patients with CHF contributes to the restoration of ACTH / cortisol regulation without the risk of excessive sympathetic adrenal system activation.

The correlation of ACTH / cortisol within the range of 0.5-0.7 was characteristic to patients with satisfactory and prognostically favourable course of CHF (45% of the surveyed). Higher and lower correlations of ACTH / cortisol showed incomplete adaptation and complicated course of the disease (55%). The signs of subclinical hypothyroidism were identified in 73.3% of the examined patients before treatment for the first time.

After immunotropic treatment, 24% of patients had their T3 levels higher and their TTH/T3 correlation improved while only 5% of patients in the control group felt some improvements. In the 20% of the newly diagnosed autoimmune thyroiditis (AIT) examined before treatment. After treatment 2 patients of the main group revealed the increased level of TPOAb, and 2 patients had their levels decreased. In the control group, 2 patients revealed the increased level of TPOAb and 3 patients- a decreased one (the difference is not reliable). The use of this drug for the patients with concomitant autoimmune thyroiditis is undesirable

and should be avoided. It has a potentially metabolic effect on the patients with CHF, CVD. The examined patients did not reveal the increased STH. In some patients (46%) it was 0 ng / ml (within the range of 1-5ng / ml). After treatment in the main group, the average values of the level of STH increased significantly, but they did not exceed the norm, in the control group they remained unchanged. Hyperprolactinemia was not detected in the examined patients. 28% of the examined patients had a decreased prolactin level

background of treatment with a synthetic analogue of thymopoietin, patients' level of prolactin significantly increased, but it did not exceed the norm, however, it decreased in the patients of the

and of STH on the background of immunotherapy therapy can be explained by the fact that they were produced by the activated T lymphocytes. The role of prolactin in this case is potentiation of analgesia. All patients had twice lower level of β -endorphin than the reference value. The main group patients' average β -endorphin level before treatment was significantly lower than in the control group ones. After the treatment, the main group patients' average β -endorphin level increased significantly, while in the control group ones, it remained practically unchanged. Analyzing individual patients' parameters, it was found out that increase of β -endorphin on the background of immunotropic therapy was observed in 80% of patients, while in the control group this indicator increased slightly only in 30% of patients. The synthetic analogue of the modified fragment of the biologically active part of the thymopoietin molecule has proved to have not only immunocorrective but also neuroendocrine controlling activity.

Conclusion. The conducted pilot investigation initiated an extensive mechanism study of the synthetic analogue of the modified fragment of the thymopoietin molecule (immunophan), biologically active part, on the neuroendocrine system of the body. It has been established that this medication, together with immunocorrective action, has an effect on the level of ACTH, cortisol, prolactin, STH, TTH, free thyroxine and β -endorphin production, balancing their correlation. It is not advisable to use this drug in case of autoimmune thyroiditis.

Key words: immune system, neuroendocrine regulation, thymus hormones.