

УДК: 616.12-008.1

Чекаліна Н. І.

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

chn.med.ua@gmail.com

Дана робота являється фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», 2014-2016 рр. (номер державної реєстрації 0114U000784).

**Вступ.** У світі, як і в Україні, серед причин смертності населення вже багато років поспіль перше місце займає ішемічна хвороба серця (ІХС) [13]. Сучасні наукові дослідження доводять провідну роль хронічного системного запалення (ХСЗ) у виникненні і прогресуванні атеросклерозу (АС), що є морфологічною основою ІХС [1,12,14]. У стандартах лікування ІХС засобами, що впливають на компоненти запального процесу, є статини за рахунок плейотропної дії [3,11]. Також, опосередкованим протизапальним ефектом володіють інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту [17]. Проте, захворюваність на АС та ІХС прогресивно зростає, що, також, пов'язано з зовнішніми факторами: надлишком вживання ксенобіотиків, висококалорійним раціоном, гіподинамією, екологічним забрудненням, зростанням радіаційних, мікрохвильових впливів, тощо [13,14]. Враховуючи зазначене, є актуальним вивчення взаємодії компонентів патогенетичного процесу при АС та ІХС, факторів розвитку та прогресування зазначеної патології з метою розробки раціональних лікувальних підходів.

**Мета дослідження.** Вивчення взаємозв'язків між показниками системного запалення, ліпідного спектру крові та структурно-функціонального стану серця у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та пошук предикторів її прогресування.

**Об'єкт і методи дослідження.** У одномоментному відкритому клінічному дослідженні single group study взяли участь 30 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, II ФК, СН 0-I (62 чоловіки та 53 жінки віком 54±6,2 років (табл. 1).

Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог Гельсінської декларації 1975 року, її перегляду 1983 року та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» і «Типового положення про

комісії з питань етики». Критеріями включення у дослідження були вік чоловіків та жінок 40-74 роки, наявність ІХС: стенокардії напруги II ФК за відсутності дестабілізації перебігу протягом, якнайменше, двох місяців, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, його готовність до співпраці. Критеріями не включення були наявність артеріальної гіпертензії АГ вище II стадії, хронічної серцевої недостатності вище I стадії, складні порушення ритму та провідності, інфаркт міокарду в анамнезі, вроджені та набуті вади серця, ревматичні захворювання, анемія, цукровий діабет, хронічні захворювання печінки та нирок з недостатністю функції, онкологічні захворювання.

Хворим були проведені лабораторні та інструментальні дослідження, результати яких склали основу подальшого наукового пошуку. Показники ліпідного спектру крові (загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) визначали шляхом фотоколориметрії на приладі «Stat Fax 1904» із застосуванням наборів реагентів «ДИАКОН-ДС» (Росія) при довжині хвилі 500 нм [8]. Визначення рівню фібриногену (ФГ) у крові здійснювали ваговим методом [2]. Вивчення рівнів цитокінів (ЦК) у крові (інтерлейкіну 1β (IL-1β), фактору некрозу пухлини (TNFα), інтерлейкіну 10 (IL-10))

Таблиця 1.

### Клініко-демографічна характеристика хворих на стабільну ІХС

Показник	Хворі на стабільну ІХС	
	Абс. число	%
Чоловіки	62	53,9
Жінки	53	46,1
Вік	58±8,1	-
Тривалість ІХС	8±5,6	-
Курці	51	44,3
Тривалість паління, роки	31±12,3	-
Обтяжена спадковість з ІХС	98	85,2
Наявність СН I стадії	84	73
Наявність АГ I стадії	78	67,8
Наявність АГ II стадії	11	9,6
Надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м <sup>2</sup> )	73	63,5
Ожиріння (I ступеня –ІМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )	6	5,2

Примітка: М – середнє значення, σ – вибіркєвє стандартнє відхилення. ІМТ – індекс маси тіла.

проводили імуноферментним методом за допомогою моно- та поліклональних антитіл за стандартними методиками за використанням мікросмужкового зчитувача «Stat Fax303 Plus» та тест-системи «Вектор-Бест» (Новосибірськ) [9]. Вміст у крові циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> визначали за допомогою цитофлуориметра «EPIX LX-MCL» (Beckman Coulter, США) та програми «System II™ software» [4]. Експресію гену mRNA інгібітору каппа В $\alpha$  (IkB $\alpha$ ) ядерного фактору транскрипції каппа В (NF- $\kappa$ B) у мононуклеарах периферичної крові визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time PCR) за допомогою детектувального ампліфікатора «ДТ-Лайт» («ДНК-Технологія», Росія), використовували відносний Ct метод з поданням даних за формулою  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  та  $2^{-\Delta Ct}$  [20].

Ехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія) за стандартною методикою за допомогою мікроконвексного мультичастотного датчику (2,5/3,5/5,0 МГц). Визначали лінійні розміри у М- та В-режимі: кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночку (ЛШ), кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, діаметр лівого передсердя (ЛП). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ визначали за модифікованим методом Simpson. Глобальну скоротливу здатність ЛШ оцінювали за ударним об'ємом (УО) та фракцією викиду (ФВ) шляхом автоматизованого розрахунку [15]. Діастолічну функцію ЛШ вивчали шляхом аналізу показників трансмітрального кровотоку, отриманих за допомогою імпульсно-хвильового доплерівського режиму (PWD): оцінювали максимальні швидкості раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ, їхнє співвідношення – Е/А, час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) ЛШ та час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) [15].

Хворим проводилося добове Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ за допомогою діагностичного комплексу «DX-AKM-03 ArNika» версії 8.3.1 та «ЕКГ WebHolter Beecardia» (Україна) версії 8.3.3 (ООО «Діагностичні системи», Харків) в амбулаторних умовах. Оцінювали комплексні показники: «загальний тягар ішемії» — загальна кількість епізодів депресії сегменту ST (ST depr), їхня сумарна тривалість ( $\Sigma t$ ) в усіх трьох відведеннях та максимальна глибина (max) [10]. Підраховували «ектопічні події» — кількість надшлуночкових (НШл) та шлуночкових (Шл) екстрасистол (ЕС).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою ліцензійної програми KyPlot (KyensLab Inc., версія 2.0 beta 15). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за кри-

терієм Шапіро — Уїлка. Пошук взаємозв'язків між змінними виконували шляхом кореляційного аналізу за Пірсоном та применормальному розподілі — із застосуванням рангової кореляції за Спірменом та Кендалом. Кореляційні зв'язки вважалися тісними при коефіцієнті кореляції  $r \geq 0,7$ -1,0, помірної сили — при  $r \geq 0,3$ -0,7, слабкими — при  $r < 0,3$ . Для виявлення незалежних предикторів використовували кроковий та наступний багатофакторний регресійний аналіз даних. Гіпотезу про адекватність регресії перевіряли за допомогою F-статистики Фішера. Відмінності даних вважали достовірними при рівні значимості  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

З метою вивчення взаємозв'язків між маркерами ХСЗ, запальної активації ЕТ та показниками ліпідного спектру крові у хворих на стабільну ІХС, був проведений кореляційний аналіз, результати якого наведені у **таблиці 2**.

Виявлені тісні прямі кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру крові (загальним ХС та ХС ЛПНЩ й ТГ), що мають, ймовірно, функціональний характер. Між вмістом ХС ЛПНЩ і ТГ визначався помірної сили прямий кореляційний зв'язок. Вміст ФГ позитивно корелював з усіма показниками ліпідного спектру крові, що досліджувалися, а також, з рівнями TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-10 (**табл. 2**). Рівні TNF $\alpha$  та IL-1 $\beta$  позитивно корелювали з IL-10. Виявлені помірної сили прямі кореляційні зв'язки між рівнем IL-1 $\beta$  й показниками ліпідного спектру, рівнем TNF $\alpha$  та вмістом ХС ЛПНЩ. Між кількістю IL-1 $\beta$  та ЦЕМ CD32<sup>+</sup> CD40<sup>+</sup> також визначався прямий кореляційний зв'язок помірної сили. Рівень експресії mRNA IkB позитивно корелював з рівнями ЦК та ХС — загальним та ЛПНЩ, зв'язки характеризувалися помірною силою, з IL-1 $\beta$  — слабкою (**табл. 2**).

Таблиця 2.

#### Коефіцієнти кореляції між показниками системного запалення, ліпідного спектру крові та тиреоїдної регуляції у хворих на стабільну ІХС

mRN IkB	0,360 **	0,270 *	0,382 **	—	0,327 *	0,312 *	—	—
ЦЕМ CD32 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	—	0,362 **	—	—	—	—	—	—
ТГ	—	0,303 *	—	0,412 **	0,736 ***	0,657 ***		
ХС ЛПНЩ	0,358 **	0,455 ***	0,323 *	0,401 **	0,944 ***			
ХС	0,270 *	0,485 ***	0,323 *	0,355 *				
ФГ	0,352 **	0,440 ***	0,343 **					
IL-10	0,491 **	0,377 **						
IL-1 $\beta$	—							
TNF $\alpha$								
	TNF $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-10	ФГ	ХС	ХС ЛПНЩ	ТГ	ЦЕМ CD32 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .



**Результати однофакторного регресійного аналізу для IVRT у хворих на стабільну ІХС**

Фактор, n=115	B	Standard error	$\beta$ -coefficient	t	p
Constanta	87,440	1,810	-	48,348	0,000124
ЦЕМ CD32 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup>	1,044	0,505	0,281	2,067	0,044

сії для DT трансмітрального потоку мало вигляд: DT=199,17+3,72\*ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> (табл. 5).

Отримано, також, рівняння лінійної регресії: IVRT=87,44+1,04\*ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> (табл. 6).

Для показнику E/A трансмітрального потоку рівняння лінійної регресії мало вигляд: E/A=0,96-0,02\*IL-1 $\beta$  (табл. 7).

**Результати однофакторного регресійного аналізу для співвідношення фаз трансмітрального кровотоку (E/A) у хворих на стабільну ІХС**

Фактор, n=115	B	Standard error	$\beta$ -coefficient	t	p
Constanta	0,957	0,054	-	17,634	0,00042
IL-1 $\beta$	-0,016	0,006	0,333	2,067	0,016

Зазначені регресійні моделі доводять зв'язок маркерів ХСЗ, запальної активації ендотелію (ЕТ) з розвитком і прогресуванням діастолічної дисфункції ЛШ.

**Результати однофакторного регресійного аналізу для ФВ ЛШ у хворих на стабільну ІХС**

Фактор, n=115	B	Standard error	$\beta$ -coefficient	t	p
Constanta	64,957	1,548	-	41,366	2,43E-040
$\Sigma$ tST depr	-0,219	0,032	-0,699	-6,914	8,14E-009

Предиктором і патогенетичним компонентом порушення скоротливої здатності ЛШ, за даними однофакторного регресійного аналізу, є добова ішемія міокарду за показником  $\Sigma$ tST depr (табл. 8).

Рівняння лінійної регресії являло собою: ФВ ЛШ=64,04-0,219\* $\Sigma$ tST depr.

В свою чергу, незалежними предикторами для  $\Sigma$ tST depr виявилися маркери запального процесу — TNF $\alpha$  й ФГ (табл. 9). За даними таблиці 9 та по-

**Результати багатофакторного регресійного аналізу для  $\Sigma$ tST depr у хворих на стабільну ІХС**

Фактор, n=115	B	Standard error	$\beta$ -coefficient	t	p
Constanta	23,009	6,911	-	3,330	0,00166
TNF $\alpha$	1,125	0,666	0,235	1,690	0,098
ФГ	4,584	2,052	0,311	2,234	0,030

будованої на її основі регресійної моделі, збільшення рівнів у крові TNF $\alpha$  та ФГ є предикторами систолічної дисфункції ЛШ за показником ФВ ЛШ.

Множинне рівняння регресії, за цими даними, мало наступний вигляд:  $\Sigma$ tST depr=23,01+1,13\*TNF $\alpha$ -4,58\*ФГ.

Прогнозування ішемії міокарду, що виявилось можливим за маркерами ХСЗ — TNF $\alpha$  і ФГ, має суттєву практичну цінність, оскільки рутинні методи — навантажувальні тести, добове ХМ ЕКГ — виявляють невисоку чутливість (48-68% для ВЕМ, за даними різних авторів, та 79-81% для ХМ ЕКГ) [3,7,10]. При цьому виявлення ішемії міокарду при ХМ ЕКГ дещо утруднене через обмежену кількість відведень реєстрації [10].

Дані сучасних наукових досліджень дозволяють провести аналіз отриманих даних, зокрема, характеру зв'язку між показниками ліпідного спектру крові та маркерами ХСЗ.

Природа дисліпідемії при атерогенезі та її патогенетичний вплив широко висвітлені у науковій літературі. Окрім ліпопероксидації, «скевнджер»-захоплення макрофагами, створення депозитів ХС у судинній стінці, активації ЕТ, антитілоутворення проти окислених ЛПНЩ, важливим є механізм кавеоларного сигналіngu, який має суттєве патогенетичне значення у атерогенезі [5].

Насичена ХС та глікофліноліпідами плазматична мембрана створює упорядкований ділянку — рафт — у кавеолах різних клітин. Білки-кавеоліни та кавіни модулюють клітинний гомеостаз. Кавеоліни тісно зв'язані з ХС, при цьому ХС забезпечує існування та функціонування кавеол. Зокрема, кавеолін-1 бере участь у рафт-активації рецепторів інтерлейкіну-6 (IL-6), TNF $\alpha$ , та ряду інших, опосередковуючи сигналізацію JAK-STAT1 (тирозинова кіназа — сигнальний білок-трансдуктор та активатор транскрипції-1), що володіє синергізмом з NF-kB. Це призводить до посилення утворення молекул Th1 (Т-лімфоцити-хелпери субпопуляції 1 типу) імунної відповіді [19].

Взаємодія ліпідних факторів та молекул запалення у хворих на ІХС відображалася у позитивних зв'язках між IL-1 $\beta$  та показниками ліпідного спектру, а також, між TNF $\alpha$  та вмістом ХС ЛПНЩ. Вміст у крові ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> позитивно корелював з рівнем IL-1 $\beta$ , що демонструє роль цього ЦК у активації ЕТ (рис. 2).

Визначені прямі кореляційні зв'язки вмісту загального ХС, ХС ЛПНЩ з рівнем експресії mRNA ІkBa у мононуклеарах крові, що підтверджує роль ліпідних факторів у запальній активації. Відповідно, рівень експресії mRNA

IkB $\alpha$  мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями ЦК, що свідчить про NF- $\kappa$ B-залежні механізми їхнього синтезу (рис. 2). До речі, прозапальні ЦК та IL-10 мали прямі кореляційні зв'язки, оскільки NF- $\kappa$ B трансактивує сигналінг ERK (екстрацелюлярна сигнал-регульована кіназа) – STAT, відповідальний за синтез IL-10 [18].

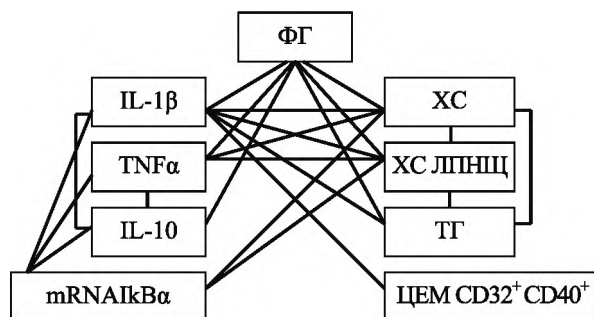


Рис. 2. Кореляційні зв'язки у хворих на ІХС.  
– прямий зв'язок помірної сили.

Цікавим був той факт, що вміст ФГ у крові хворих на ІХС мав прямі кореляційні зв'язки з усіма досліджуваними показниками ліпідного спектру крові та ЦК (рис. 2). Будучи реактантом гострої фази запалення, ФГ, також, плейотропно активує NF- $\kappa$ B та активуючий протеїн 1 (AP-1), підтримуючи суттєво підвищену транскрипцію NF- $\kappa$ B-регульованих генів. ФГ підвищує експресію моноцитарного хемоаттрактантного білку-1 (MCP-1) посередництвом активації NF- $\kappa$ B, що може впливати на рекрутинг моноцитів у судинну стінку [16]. До речі, інфільтрація ЕТ ЛПНЩ, також, стимулює експресію MCP-1.

Виявлені кореляційні зв'язки ФГ демонструють тісний зв'язок дисліпідемії, запалення та, певною мірою, гемокоагуляції, оскільки ФГ є основним протеїном кінцевої фази згортання (I фактор) й визначає коагуляційний потенціал крові.

Кореляційно-регресійний аналіз дозволив виявити незалежні предиктори порушення систолічної й діастолічної функцій ЛШ та розвитку ішемії міокарду (рис. 3).

Незалежними предикторами розвитку ішемії міокарду та порушення систолічної функції ЛШ при ІХС виявилися збільшені рівні у крові ФГ та TNF $\alpha$ , що демонструє значення ХСЗ у розвитку й прогресуванні ішемії міокарду та порушенні насосної функції ЛШ (рис. 3).

Ішемія міокарду є провідною патогенетичною основою систолічної дисфункції ЛШ при ІХС, що знайшло підтвердження у визначенні її у якості незалежного предиктору порушення насосної функції серця (рис. 3). Серед механізмів, шляхом яких ішемія погіршує скоротливу здатність міокарду — порушення функції мітохондрій, що проявляється у пригніченні тканинного дихання зі зменшенням утворення макроергів й підвищенням продукції активних форм кисню, які ушкоджують ЕТ та міокардіоцити. Це активація імунокомпетентних клітин з утворенням прозапальних ЦК та подальшою сигнальною

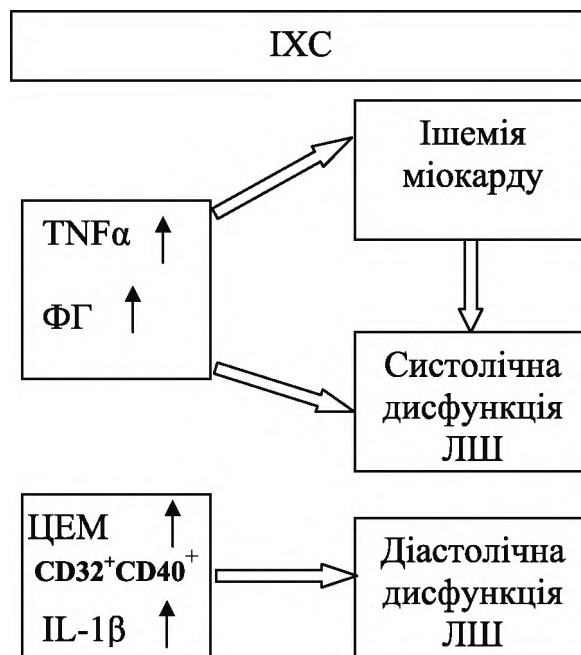


Рис. 3. Незалежні предиктори ішемії міокарду та порушень центральної гемодинаміки у хворих на ІХС.

трансдукцією, перш за все — за NF- $\kappa$ B-шляхом. Також, накопичення кальцію у кардіоміоцитах в умовах ішемії призводить до контрактур міофібрил зі зменшенням скоротливої здатності міокарду [6].

Незалежними предикторами діастолічної дисфункції ЛШ при ІХС виявилися вміст у крові IL-1 $\beta$  та ЦЕМ CD32 $^{+}$ CD40 $^{+}$ . Отримані дані підтвердили роль ХСЗ у патогенезі порушення релаксації та підвищення жорсткості міокарду у хворих на ІХС, а також визначальний вплив ендотеліальної дисфункції на зазначені показники в умовах запальної активації ЕТ.

Кількість НШл ЕС у хворих на ІХС позитивно корелювала з вираженістю систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ, що демонструє роль електричної нестабільності міокарду у порушенні центральної гемодинаміки.

**Висновки.** Таким чином, нами визначена центральна роль ХСЗ та його ключового фактору – NF- $\kappa$ B– у патогенезі ІХС, взаємозв'язок ХСЗ з дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією та коагуляційним потенціалом крові.

За результатами кореляційно-регресійного аналізу виявлено, що ХСЗ впливає на систолічну функцію ЛШ та на складові, що характеризують діастолічну функцію ЛШ (IVRT, DT трансмітрального потоку й співвідношення фаз трансмітрального кровотоку Е/А), відіграє роль у розвитку ішемічних змін та електричної нестабільності міокарду.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані є підґрунтям активного вивчення ефективності засобів з протизапальними властивостями у хворих на ІХС з метою розробки нових патогенетично обґрунтованих лікувальних підходів.

### Література

1. Kajdashev I.P. Rol' NF-kB v funkcionirovanii otdel'nykh tkanej, razvitii i sintropii zabolovanij osnovnykh sistem organizma / I.P. Kajdashev // Zhurnal Nacional'noi akademii medichnih nauk Ukraïni. — 2012. — T. 18, № 2. — S. 186-198.
2. Metodi klinichnih ta eksperimental'nykh doslidzhen' v medicini / L.V. Berkalo, O.V. Bobovich, N.O. Bobrova [ta in.]; za red. I.P. Kajdasheva. — Poltava: Polimet, 2003. — 320 s.
3. Netjazhenko V.Z. Vpliv terapii statinami na virazhenist' ishemii miokarda za danimi holterivs'kogo monitoringu EKG ta tolerantnist' do fizichnogo navantazhennja u hvorih na nestabil'nu stenokardiju / V.Z. Netjazhenko, B.M. Jurochko // Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal. — 2005. — № 3. — S. 77-83.
4. Opredelenie soderzhanija cirkulirujushchih CD32+CD40+-mikrochastic — modifikacija metoda ocenki destrukcii jendotelial'nykh kletok / N.L. Kucenko, L.G. Savchenko, Je.I. Kajdasheva [i dr.] // Klin. lab. diagnostika. — 2011. — № 7. — S. 20-23.
5. Petrov A.M. Holesterin i lipidnye plotiki biologicheskikh membran. Rol' v sekrecii, recepcii i funkcionirovanii ionnykh kanalov / A.M. Petrov, A.L. Zefirov // Uspehi fiziologicheskikh nauk. — 2013. — T. 44, № 1. — S. 17-38.
6. Reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda / N.T. Vatutin, N.V. Kalinkin, E.V. Eshhenko [i dr.] // Kardiologicheskij zhurnal ta intervencionna kardiologija. — 2013. — № 1. — S. 15-22.
7. Tavrovskaja T.V. Velozhometrija: [posobie dlja vrachej] / T.V. Tavrovskaja. — SPb., 2007. — 134 s.
8. Tvorogova M.G. Laboratornaja diagnostika narushenij lipidnogo obmena / M.G. Tvorogova // Laboratornaja medicina. — 2001. — № 4. — S. 67-74.
9. Teorija i praktika immunofermentnogo analiza / A.M. Egorov, A.P. Osipov, B.B. Dzantiev, E.M. Gavrilova. — M.: Izdatel'stvo "Vysshaja shkola", 1991. — 288 s.
10. Zharinov O.J. Holterovskoe i fragmentarnoe monitorirovanie JeKG / O.J. Zharinov, V.O. Kuc'. — Kiïv: Medicina svitu, 2010. — 128 s.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // European Heart Journal. — 2013. — № 34. — P. 2949-3003.
12. Atherosclerosis research from past to present — on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow / C. Mayerl, M. Lukasser, R. Sedivy [et al.] // Virchows Arch. — 2006. — Vol. 449. — P. 96-103.
13. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // European Heart Journal [Електронний ресурс]. — Access mode: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>.
14. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management / Cassar D.R. Holmes, C.S. Rihal [et al.] // Mayo Clin Proc. — 2009. — Vol. 84, № 12. — P. 1130-1146.
15. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2008. — Vol. 9. — P. 438-448.
16. Factors in mononuclear phagocytes fibrinogen activates NF-kB transcription / R.G. Sitrin, P.M. Pan, S. Srikanth [et al.] // J Immunol. — 1998. — Vol. 161. — P. 1462-1470.
17. Gavras H. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure / H. Gavras, H.R. Brunner // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 342-345.
18. Groux H. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity / H. Groux, F.J. Cottrez // Autoimmunity. — 2003. — 20, № 4. — P. 281-285.
19. Knight R.A. STAT transcription in the ischemic heart / R.A. Knight, T.M. Scarabelli, A. Stephanou // JAKSTAT. — 2012. — Vol. 1, № 2. — P. 111-117.
20. Livak K.J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // Methods. — 2001. — Vol. 25. — P. 402-408.

УДК 616.12-008.1

#### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

**Чекаліна Н. І.**

**Резюме.** *Мета:* дослідити взаємозв'язки між показниками системного запалення, ліпідного спектра крові й структурно-функціонального стану серця у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

*Об'єкт і методи.* Проведено одномоментне відкрите клінічне дослідження за участю 30 пацієнтів з діагнозом ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН 0-I. Вивчено кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектра крові, маркерами хронічного системного запалення, запальної активації ендотелію, показниками ішемії міокарда та параметрами центральної гемодинаміки. Проведено багатофакторний регресійний аналіз даних.

*Результати.* Дані кореляційного аналізу дозволили виявити взаємозв'язок хронічного системного запалення, дисліпідемії та запальної активації ендотелію, негативний вплив зазначених чинників на систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка, їх взаємозв'язок з ішемією міокарда. За результатами регресійного аналізу визначено предиктори ішемії міокарда і порушень центральної гемодинаміки у пацієнтів зі стабільною ІХС.

*Висновки.* Отримані результати визначають хронічне системне запалення як провідний чинник розвитку і прогресування ІХС, що є підґрунтям розробки патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, ліпідний спектр крові, хронічне системне запалення, центральна гемодинаміка, кореляційно-регресійний аналіз.

УДК 616.12-008.1

### **ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**Чекалина Н. И.**

**Резюме.** *Цель:* исследовать взаимосвязи между показателями системного воспаления, липидного спектра крови и структурно-функционального состояния сердца у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

*Объект и методы.* Проведено одномоментное открытое клиническое исследование с участием 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, II ФК, СН 0-I. Изучены корреляционные связи между показателями липидного спектра крови, маркерами хронического системного воспаления, воспалительной активации эндотелия, показателями ишемии миокарда и параметрами центральной гемодинамики. Проведен многофакторный регрессионный анализ данных.

*Результаты.* Данные корреляционного анализа позволили выявить взаимосвязь хронического системного воспаления, дислипидемии и воспалительной активации эндотелия, негативное влияние указанных факторов на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, их взаимосвязь с ишемией миокарда. По результатам регрессионного анализа определены предикторы ишемии миокарда и нарушений центральной гемодинамики у пациентов со стабильной ИБС.

*Выводы.* Полученные результаты демонстрируют значение хронического системного воспаления как ведущего фактора в развитии и прогрессировании ИБС, что является основанием для разработки патогенетически обоснованных лечебных подходов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, липидный спектр крови, хроническое системное воспаление, центральная гемодинамика, корреляционно-регрессионный анализ.

UDC 616.12-008.1

### **INTERRELATIONS OF THE INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID SPECTRUM OF BLOOD AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE**

**Chekalina N. I.**

**Abstract.** *Introduction.* Among the causes of mortality in the world, the first place is ischemic heart disease (CHD). Modern scientific researches prove the leading role of chronic systemic inflammation (CSI) in the onset and progression of atherosclerosis (AS), which is the morphological basis of CHD.

*Objective:* to investigate the relationship between the indicators of systemic inflammation, the lipid spectrum of the blood and the structural and functional state of the heart in patients with stable coronary heart disease.

*Object and methods.* A one-stage open clinical trial was conducted with the participation of 30 patients with CHD diagnosis: stable angina pectoris, II FC, CH 0-I. Correlation links between the indices of the lipid spectrum of the blood, markers of chronic systemic inflammation, inflammatory activation of the endothelium, indices of myocardial ischemia and parameters of central hemodynamics were studied. Multivariate regression analysis of data was carried out.

*Results.* Identified closely direct correlation between the lipid profile of the blood — total cholesterol (CH) and LDL cholesterol (LDL) and triglycerides (TG). Between the content of LDL cholesterol and TG, moderate power was determined by direct correlation. The content of fibrinogen (FG) positively correlated with all indices of the studied lipid profile and also with levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-10. The levels of TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were positively correlated with IL-10. Direct correlation bonds between the level of IL-1 $\beta$  and lipid spectrum, TNF $\alpha$  levels and LDL cholesterol levels were found to be moderate. A direct correlation between moderate strength was also determined between the amount of IL-1 $\beta$  and the number of circulating endothelial microparticles of CD32 + CD40 +. The level of mRNA expression of Kappa B inhibitor (I $\kappa$ B) positively correlated with levels of cytokines and cholesterol — total and LDL, the bonds were moderate, with IL-1 $\beta$  — weak.

Correlation analysis of indicators of central hemodynamics revealed the relationship between systolic and diastolic function of left ventricle (LV) and the negative effect of CSI on the systolic and diastolic function of LV. The data of the correlation analysis allowed to reveal the interrelation of chronic systemic inflammation, dyslipidemia and inflammatory activation of the endothelium, the negative influence of these factors on the systolic and diastolic function of the left ventricle, their relationship with myocardial ischemia. By the results of the regression analysis, predictors of myocardial ischemia and violations of central hemodynamics were determined in patients with stable ischemic heart disease. Regression models have shown a link between CSI markers, inflammatory endothelial activation and LV progression of diastolic dysfunction. The predictor and pathogenetic component of the contractile ability of heart, according to regression analysis, as the daily myocardial ischemia.

*Conclusions.* The obtained results demonstrate the importance of chronic systemic inflammation as a leading factor in the development and progression of CHD, which is the basis for the pathogenetically substantiated therapeutic approaches.

**Keywords:** ischemic heart disease, lipid spectrum of blood, chronic systemic inflammation, central hemodynamics, correlation and regression analysis.

*Рецензент — проф. Козаков Ю. М.*

*Статья надійшла 11.06.2017 року*