

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЩУРКО МАРІЯ МОЙСЕЇВНА

УДК: 612.017.1:616.12-005.4:616-008.9+616-056.5+616.379-
008.64+616.12-008.331.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕЗ ІМУННОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ ПРИ ШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне

джерело _____ М.М. Щурко

Науковий керівник
Лаповець Любов Євгенівна,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Щурко М. М. Патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я) - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2022.

Серцево-судинні захворювання є причиною втрати працездатності серед населення щораз молодшої популяції. Враховуючи частоту серцево-судинних захворювань, тяжкість перебігу та їх летальність, вивчення даної теми залишається однією з найбільших актуальних проблем медицини. З наукових джерел відомо, що метаболічний синдром підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань і збільшує смертність від них у 1,5 – 3 рази. Проте, часто ідентифікувати метаболічний синдром вчасно не вдається, оскільки пацієнтів нічого не турбує, що значно утруднює оцінку його поширеності.

Тому актуальним є пошук нових біохімічних маркерів для ранньої діагностики та прогнозу даної патології.

Дисертація присвячена дослідженню патогенезу ішемічної хвороби серця на тлі метаболічного синдрому та виявлення патогенетичної ролі імунної системи при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Завданнями дослідження було: визначити показники гормонального, ліпідного, вуглеводного спектру сироватки крові, показники клітинного та гуморального імунітету, маркерів запалення та вивчити цитокінову дисфункцію, кореляційні зв'язки досліджуваних показників при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Об'єктом дослідження були ішемічні порушення серця у поєднанні із метаболічним синдромом.

Предмет дослідження – визначення маркерів, пов'язаних із серцево-судинним ризиком.

Застосовані методи: біохімічні, імуноферментні, імунологічні, статистичні.

Для дослідження було відібрано 150 пацієнтів на кафедрі сімейної медицини Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Пацієнти були відібрані на основі клінічних даних у віці 47–67 років (середній вік $56,17 \pm 4,12$ років), з них чоловіків 68,4 %. У 60 пацієнтів була верифікована ІХС без метаболічного синдрому – група 1, у інших 60 пацієнтів була верифікована ішемічна хвороба серця (ІХС) ускладнена метаболічним синдромом (МС) – група 2. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, в яку ввійшли 30 практично здорових осіб чоловічої та жіночої статі у віці від 47 до 67 років без супутньої патології, які були донорами відділення трансфузіології Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Для діагностики функціонального стану серця було проведено визначення рівня N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), а також фактора росту (ST 2) у сироватці крові хворих. Згідно результатів наших досліджень вміст ST 2 в сироватці крові хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищував показники норми у 2,32 раза ($p < 0,05$), у хворих на ІХС - у 2,16 раза ($p < 0,05$), що свідчить про більш глибокі порушення функціонального стану міокарда при ІХС на тлі метаболічного синдрому.

Вміст NT-proBNP у сироватці крові хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищував показник контролю у 2,6 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів з ІХС - знаходився в межах контрольного значення ($p > 0,05$).

Досліджуючи показники гормональної активності, виявлено, що рівень лептину у пацієнтів з ІХС вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок на 16 % ($p < 0,05$), а у чоловіків на 22 % ($p < 0,05$). Показники рівня лептину в пацієнтів з ІХС на тлі МС перевищували показники контрольної групи у жінок у 5,5 раза ($p < 0,05$), а у чоловіків - у 4 рази ($p < 0,05$).

Гендерний показник лептину (ГПЛ) в групі пацієнтів з ІХС становив $1,81 \pm 0,10$, що статистично вірогідно не відрізнялося від показника контролю ($1,95 \pm 0,15$; $p > 0,05$). В групі пацієнтів з ІХС на тлі МС ГПЛ становив $2,75 \pm 0,20$, що статистично вірогідно перевищувало контрольне значення на 41%.

При дослідженні вуглеводного обміну було встановлено, що рівень глюкози в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники контролю на 35 % ($p < 0,05$), при ускладненні МС - на 43 % ($p < 0,05$). Виявлена гіперглікемія у пацієнтів з метаболічним синдромом є одним із патогенетичних чинників, які є підґрунтям розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Вміст глікованого гемоглобіну (Hb A1c) в крові хворих на ІХС та на тлі МС - перевищував контроль на 58% ($p < 0,05$), а між групами даний показник статистично не відрізнявся ($p > 0,05$).

Було виявлено зниження вмісту С-пептиду в крові пацієнтів з ІХС в 2,7 рази, а пацієнтів з ІХС на тлі МС – в 3,1 рази ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток інсулінорезистентності.

Досліджуючи показники ліпідного обміну при ішемічній хворобі серця на тлі МС було виявлено, що вміст загального холестеролу в крові пацієнтів з ІХС не перевищував показники контролю ($p > 0,05$), а у пацієнтів з ІХС на тлі МС - перевищував показники норми на 28 % ($p < 0,05$).

Вміст триацилгліцеролів у сироватці крові пацієнтів з ІХС вірогідно перевищував показники контролю в 1,75 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів з ІХС на тлі МС у 2,6 рази ($p < 0,05$), що вказує на порушення ліпідного обміну.

Вміст ліпопротеїнів високої щільності (HDL-холестеролу) в сироватці крові був знижений у пацієнтів обох груп в 1,6 рази відносно контрольної групи.

Вміст ліпопротеїнів низької щільності (LDL-холестеролу) в сироватці крові хворих на ІХС перевищував показники контрольної групи на 19 %

($p < 0,05$), у хворих на ІХС на тлі МС - перевищував контроль на 35 %, а показники пацієнтів з ІХС - на 14 % ($p < 0,05$).

Виявили вірогідне перевищення контрольного показника коефіцієнта атерогенності (КА) в пацієнтів з ІХС в 2,2 рази, у пацієнтів з ІХС на тлі МС в 4 рази ($p < 0,05$). КА в пацієнтів з ІХС на тлі МС перевищував показники пацієнтів з ІХС в 1,5 рази ($p < 0,05$).

Отже, було виявлено більш виражені зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому, що свідчить про тяжкість клінічного перебігу у таких хворих.

Для оцінки функціональної здатності нирок при ішемічній хворобі серця на тлі з метаболічним синдромом визначено кліренс креатиніну. Результати даних показали, що у групі хворих на ІХС виявлено ураження нирок із нормальною клубочковою фільтрацією у 50%, а у групі хворих на ІХС на тлі МС - у 39%, що свідчить про більш часті прояви хронічної ниркової недостатності зі зниженою клубочковою фільтрацією при ІХС на тлі МС.

Рівень Ig A в сироватці крові хворих в обох групах перевищував показник контролю у 6,5 рази ($p < 0,05$), а рівень Ig G - в 2 рази, що свідчить про наявність хронічного запального процесу та запалення на слизових оболонках. Рівень Ig M в сироватці крові хворих на ІХС перевищував показники норми в 4 рази, а у хворих на ІХС на тлі МС перевищував показники норми в 3 рази.

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові хворих на ІХС вірогідно перевищував показники контрольної групи в 1,5 рази ($p < 0,05$), у хворих на ІХС на тлі МС - у 2 рази, та показники пацієнтів з ІХС - в 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність реакцій гіперчутливості III типу у пацієнтів з ІХС та при поєднанні з метаболічним синдромом.

Рівень ІЛ 1 β у сироватці крові хворих на ІХС знаходився в межах показника контролю ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому рівень ІЛ 1 β перевищує показник контролю на 65% та у пацієнтів з ІХС - на 54% ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ 6 у хворих на ІХС перевищував рівень в групі контролю на 29% та був у 2,16 рази меншим за вміст у хворих на ІХС, ускладнену МС ($p <$

0,05). Рівень ІЛ 6 в сироватці крові хворих на ІХС, ускладнену МС, перевищував рівень у здорових людей в 2,8 рази ($p < 0,05$).

Рівень загального ІЛ 18 у сироватці крові хворих на ІХС не перевищував показники норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС на тлі МС рівень ІЛ 18 перевищував показники норми на 29% ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ 8 вірогідно зростав в обох обстежуваних групах: вміст у крові пацієнтів з ІХС в 6,7 рази перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$), а у пацієнтів з ІХС на тлі МС - в 22,4 рази перевищував контроль та в 3,33 рази - показники пацієнтів з ІХС ($p < 0,05$).

Вміст TNF- α був вірогідно підвищений у пацієнтів з ІХС у 8 разів порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$), а у пацієнтів з ІХС на тлі МС - у 9 раз та на 13% перевищував показники пацієнтів з ІХС ($p < 0,05$).

Також було визначено рівень С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові, як раннього маркера запального процесу. Рівень СРП у хворих на ІХС статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у групі контролю та був нижчим у 1,3 рази ніж у пацієнтів з ІХС на тлі МС. Отримані результати свідчать про запальний процес, вираженіший на тлі метаболічного синдрому.

При дослідженні загального аналізу крові показники „червоної крові” в обох групах обстежуваних вірогідно не відрізняються та знаходяться в межах референтних величин. Основні відмінності спостерігаються у складі “білої крові”, елементи якої й здійснюють імунний захист. Загальна кількість лейкоцитів в обстежуваних групах знаходилася в референтних межах, але середні значення вірогідно відрізнялись. У пацієнтів з ІХС загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 44% (відповідно: $7,49 \pm 0,5$ Г/л та $5,2 \pm 0,45$ Г/л, $p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС на тлі МС загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 67% ($8,66 \pm 0,55$ Г/л), а показники пацієнтів з ІХС на 16% ($p < 0,05$).

Виявили абсолютну кількість сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів з ІХС, яка перевищувала контрольний рівень на 25% (відповідно: $4,38 \pm 0,4$ Г/л та $3,5 \pm 0,3$ Г/л, $p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС на тлі МС кількість

сегментоядерних нейтрофілів перевищувала контрольні показники на 45% ($5,09 \pm 0,55$ Г/л), а показники пацієнтів з ІХС - на 16% ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС кількість паличкоядерних нейтрофілів перевищувала середнє значення в контролі в 25 разів (відповідно: $0,25 \pm 0,01$ Г/л та $0,10 \pm 0,2$ Г/л, $p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС на тлі МС кількість нейтрофільних паличкоядерних перевищувала контрольні показники у 31 раз ($0,31 \pm 0,25$ Г/л), а показники пацієнтів з ІХС - на 24 % ($p < 0,05$), що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунітету. Вміст еозинофільних гранулоцитів у пацієнтів з ІХС перевищувала середнє значення в контролі в 1,4 раза (відповідно: $0,10 \pm 0,01$ Г/л та $0,14 \pm 0,01$ Г/л, $p < 0,05$), а у пацієнтів з ІХС на тлі МС - в 1,83 раза ($0,183 \pm 0,25$ Г/л ($p < 0,05$), кількість базофілів перевищувала контроль в 1,4 раза (відповідно: $0,014 \pm 0,001$ Г/л та $0,01 \pm 0,001$ Г/л, $p < 0,05$). Кількість моноцитів в обстежуваних групах вірогідно перевищувала контрольні значення - в 1,9 раза, що свідчить про хронізацію запального процесу.

Вірогідно перевищують значення контрольної групи показники абсолютної кількості лімфоцитів в групах пацієнтів: на 37% та на 48%.

У хворих на ІХС спостерігалось зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) (на 22% нижче, ніж у групі контролю, і на 30% - від показників при ускладненні МС, $p < 0,05$). В групі хворих на ІХС на тлі МС абсолютна кількість Т-лімфоцитів вірогідно не перевищувала показник контролю ($p > 0,05$).

Субпопуляція Т-хелперів (CD 4+) в пацієнтів з ІХС була в 1,53 раза нижчою за показник норми, а при ускладненні МС - на 22% нижче норми ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість Т-ефекторів (CD 8⁺) при ІХС перевищувала показники групи контролю на 18%, а на тлі МС - на 65% ($p < 0,05$).

Вміст активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) у обох обстежуваних групах перевищував контроль більш, ніж у 2,5 раза, що вказує на імунодефіцит.

В обох групах пацієнтів виявлено вірогідне зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) відносно контролю ($p < 0,05$): в пацієнтів з

ІХС на 79%, а при ускладненні МС – вдвічі, що вказує на дисбаланс в регуляції клітинної ланки імунітету.

Рівень В-лімфоцитів (CD 19⁺) у хворих на ІХС був вищим за норму на 43% (p<0,05). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів (CD 23⁺) зростала в 2,6 раза в порівнянні із вмістом у групі контролю (p<0,05).

Абсолютна кількість В-лімфоцитів у хворих на ІХС на тлі МС була на 24% вищою за рівень у групі контролю та на 15% - нижчою за рівень у пацієнтів з ІХС (p<0,05). Вміст активованих В-лімфоцитів у хворих на ІХС, ускладнену МС, був у 3,4 раза вищим від рівня норми та на 22% перевищував показники пацієнтів з ІХС (p<0,05).

Рівень NK-клітин (CD 56⁺) у пацієнтів з ІХС був в 3 рази вищим за показник норми (p<0,05), а у пацієнтів з ІХС на тлі МС - в 3,5 раза більшим за показник норми, що вказує на більш виражену активацію кілерної ланки імунітету у пацієнтів з ІХС на тлі МС.

Співвідношення CD23⁺ / CD19⁺ у пацієнтів з ІХС було вдвічі вищим, ніж в контролі (p<0,05), а при ускладненні МС даний індекс перевищував контрольний показник в 2,9 раза, а показник пацієнтів з ІХС – на 40% (p<0,05).

Співвідношення CD3⁺ / CD19⁺ в контрольній групі перевищує індекс у пацієнтів з ІХС на 75%, а при ускладненні МС - на 17% (p<0,05), що вказує на Т-клітинний імунодефіцит.

Співідношення CD56⁺ /CD3⁺ у пацієнтів з ІХС перевищує контрольні значення в 3,75 раза, а при ускладненні МС – в 3,25 раза. Цей індекс у пацієнтів з ІХС перевищує показник пацієнтів на ІХС на тлі МС на 15% (p<0,05), що вказує на більш виражену активацію кілерної ланки імунітету на тлі зниження Т-клітинного імунітету у пацієнтів з ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, імунна система, ожиріння, дисліпідемія, лептин, запалення, цитокіни.

ANNOTATION

Shchurko M. M. Pathogenesis of immune dysfunction in the setting of metabolic syndrome in coronary heart disease. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of philosophy in the specialty 222 - Medicine (22 Healthcare). - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

Cardiovascular diseases are the cause of disability among the younger and younger population. Taking into account the frequency of cardiovascular diseases, the severity of the course and their lethality, the study of this topic remains one of the biggest urgent problems of medicine. It is known from scientific sources that metabolic syndrome increases the risk of cardiovascular diseases and mortality from them by 1.5-3 times. However, it is often not possible to identify the metabolic syndrome in time, because nothing bothers the patients, which makes it much more difficult to estimate its prevalence.

Therefore the search for new biochemical markers for early diagnosis and prognosis of this pathology is urgent.

The dissertation studies the pathogenesis of coronary heart disease in the setting of the metabolic syndrome. It also identifies the pathogenic role of the immune system in coronary heart disease in the setting of the metabolic syndrome.

The objectives of the study were: to determine indicators of the hormonal, lipid, carbohydrate spectrum of blood serum, indicators of cellular and humoral immunity, markers of inflammation, and to study cytokine dysfunction, correlations of the studied indicators in coronary heart disease (CHD) in the setting of metabolic syndrome.

The object of the study was ischemic heart disorders in combination with metabolic syndrome.

The subject of the study is the identification of markers associated with cardiovascular risk.

Applied methods: biochemical, immunoenzymatic, immunological, statistical.

150 patients were selected for the study at the Department of Family Medicine of the Communal City Clinical Emergency Medical Hospital of Lviv. Patients were chosen based on their clinical data and age. They were all over 47 years old (mean age (56.17 ± 4.12) years), and 68.4% of them were men.

60 patients had verified coronary heart disease (CHD) without metabolic syndrome - group 1, the other 60 patients had verified CHD with metabolic syndrome - group 2. The obtained laboratory indicators were compared with the control group of 30 practically healthy individuals, which included male and female aged 47 to 67 years without accompanying pathology. They were donors of Lviv Communal City Clinical Hospital of Emergency Medical assistance transfusion department.

The level of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), as well as growth factor (ST 2) in the blood serum of patients was determined to diagnose the functional state of the heart. According to the results of our research, the concentration of ST 2 in the blood serum of patients with ischemic heart disease in the setting of metabolic syndrome (MS) exceeded the normal values by 2.32 times ($p < 0.05$), in patients with coronary heart disease by 2.16 times ($p < 0.05$), which indicates more profound violations of the functional state of the myocardium in coronary heart disease in the setting of metabolic syndrome.

The content of NT-proBNP in the blood serum of patients with coronary heart disease (CHD) in the setting of metabolic syndrome exceeded the normal value by 2.6 times ($p < 0.05$), in patients with coronary heart disease, it was within the normal range ($p > 0.05$).

Examining indicators of hormonal activity, it was found that the level of leptin in patients with coronary heart disease probably exceeded the indicator of the control group in women by 16% ($p < 0.05$), and in men by 22% ($p < 0.05$). Indicators of leptin level in patients with coronary heart disease in the setting of MS exceeded the indicators of the control group in women by 5.5 times ($p < 0.05$), and in men - by 4 times ($p < 0.05$).

Leptin gender indicator (LGI) in the group of patients with coronary heart disease was 1.81 ± 0.10 , which was not statistically significantly different from the

control indicator (1.95 ± 0.15 ; $p > 0.05$). In the group of patients with coronary heart disease in the setting of MS, the LGI was 2.75 ± 0.20 , which was statistically significantly higher than the control value by 41%.

During the study of carbohydrate metabolism, it was established that the level of glucose in the blood plasma of patients with coronary heart disease exceeded the normal values by 35% ($p < 0.05$) and in patients with MS by 43% ($p < 0.05$). Detected hyperglycemia in patients with metabolic syndrome is one of the pathogenetic factors underlying the development of diseases of the cardiovascular system.

The level of glycated hemoglobin (Hb A1c) in the blood of patients with coronary heart disease and in the setting of MS - exceeded the control by 58% ($p < 0.05$), and this indicator does not differ statistically between the groups ($p > 0.05$).

A 2.7 times decrease in the content of C-peptid in the blood of patients with coronary artery disease was found, and a 3.1 times decrease in patients with coronary artery disease in the setting of MS ($p < 0.05$), which indicates the development of insulin resistance.

A study of lipid metabolism indicators were conducted. It was found that the concentration of total cholesterol in the blood serum of patients with coronary heart disease did not exceed normal values ($p > 0.05$), and in patients with coronary heart disease in the setting of MS, the cholesterol concentration exceeded normal values by 28% ($p < 0.05$).

The concentration triacylglycerols in the blood serum of patients with coronary heart disease probably exceeded the normal values by 1.75 times ($p < 0.05$), in patients with coronary heart disease in the setting of MS by 2.6 times ($p < 0.05$), which indicates a violation of lipid metabolism.

The concentration of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol) in blood serum was reduced in patients of both groups by 1.6 times compared to the control group.

The concentration of low- density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) in the blood serum of patients with coronary heart disease exceeded the indicators of the

control group by 19% ($p < 0.05$), in patients with coronary heart disease in the setting of MS, exceeded the control group by 35%, and the indicators of patients with coronary heart disease - by 14% ($p < 0.05$).

We found a probable excess of the control indicator of Atherogenic Coefficient (AC) in patients with CHD by 2.2 times, in patients with CHD in the setting of MS by 4 times ($p < 0.05$), AC in patients with IHD in the setting of MS exceeded the indicators of patients with CHD by 1, 5 times ($p < 0.05$).

Therefore, more pronounced changes in carbohydrate and lipid metabolism indicators were found in patients with coronary heart disease in the setting of metabolic syndrome, which indicates the severity of the clinical course in such patients.

To assess the functional capacity of the kidneys in ischemic heart disease in combination with metabolic syndrome, the level of creatinine clearance was determined. The results of the data showed that in the group of patients with CHD, kidney damage with normal glomerular filtration was detected in 50%, and in the group of patients with CHD in the setting of MS - in 39%, which indicates more frequent manifestations of chronic renal failure with reduced glomerular filtration in CHD in the setting MS.

The level of Ig A in the blood serum of patients in both groups exceeded the normal values by 6.5 times ($p < 0.05$). The level of Ig G in the blood serum of patients in both groups exceeded the normal values by 2 times, which indicates the presence of a chronic inflammatory process. The level of Ig M in the blood serum of patients with coronary heart disease exceeded the normal values by 4 times, and in patients with coronary heart disease in the setting of MS, it exceeded the normal values by 3 times.

The level of circulating immune complexes (CIC) in the blood serum of patients with coronary heart disease probably exceeded the indicators of the control group by 1.5 times ($p < 0.05$), in patients with coronary heart disease in the setting of MS - by 2 times, in patients with coronary heart disease - by 1, 4 times ($p < 0.05$),

which indicates the presence of type III hypersensitivity reactions in patients with coronary heart disease and in the setting of MS.

The level of interleukin 1 β (IL 1 β) in the blood serum of patients with coronary heart disease was within the normal range ($p > 0.05$), in patients with coronary heart disease of metabolic syndrome, the level of IL 1 β exceeds the normal level by 65% and in patients with coronary heart disease by 54% ($p < 0.05$).

The level of interleukin IL 6 (IL 6) in patients with coronary heart disease exceeded the control group by 29% and was 2.16 times lower than in patients with coronary heart disease complicated by MS ($p < 0.05$). The level of IL 6 in the blood serum of patients with coronary heart disease complicated by MS exceeded the level in healthy people by 2.8 times ($p < 0.05$).

The level of total interleukin IL 18 (IL 18) in the blood serum of patients with coronary heart disease did not exceed the normal values ($p > 0.05$), in patients with coronary heart disease in the setting of MS the level of IL 18 exceeded the normal values by 29% ($p < 0.05$).

The level of interleukin IL 8 (IL 8) was likely to increase in both examined groups: its content in the blood of patients with coronary heart disease was 6.7 times higher than that of the control group ($p < 0.05$), and in patients with coronary heart disease on the background of MS, it was 22.4 times higher than the control and 3.33 times the indicators of patients with coronary heart disease ($p < 0.05$).

The level of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) was significantly increased in patients with coronary heart disease by 8 times, compared to the values of healthy people ($p < 0.05$), and in patients with coronary heart disease in the setting of MS - by 9 times and by the 13% of the values of patients with coronary heart disease ($p < 0.05$).

Also the level of C-reactive protein (CRP) in blood serum was determined as an early marker of the inflammatory process. The level of C-reactive protein in patients with coronary heart disease did not differ statistically significantly from the level in the control group and was 1.3 times lower than in patients with coronary

heart disease in the setting of MS. The obtained results indicate an inflammatory process, more pronounced against in the setting of metabolic syndrome.

The indicators of "red blood" in both groups of examinees probably do not differ and were within the reference values. The main differences are observed in the composition of "white blood", the elements of which provide immune protection. The total number of leukocytes in the examined groups was within the reference limits, but the average values probably differed. In patients with coronary heart disease, the total number of leukocytes exceeded the control indicators by 44% (respectively: 7.49 ± 0.5 G/l and 5.2 ± 0.45 G/l, $p < 0.05$). In patients with coronary heart disease in the setting of MS, the total number of leukocytes exceeded the control indicators by 67% (8.66 ± 0.55 G/l), and the indicators of patients with coronary heart disease by 16% ($p < 0.05$).

In patients with coronary heart disease, the absolute number of segmented neutrophils exceeded the control level by 25% (respectively: 4.38 ± 0.4 G/l and 3.5 ± 0.3 G/l, $p < 0.05$). In patients with coronary heart disease in the setting of MS, the number of neutrophil segments exceeded the control indicators by 45% (5.09 ± 0.55 G/l), and the indicators of patients with coronary heart disease - by 16% ($p < 0.05$).

In patients with coronary heart disease, the number of band neutrophils exceeded the average value in controls by 25 times (respectively: 0.25 ± 0.01 G/l and 0.10 ± 0.2 G/l, $p < 0.05$). In patients with coronary heart disease in the setting of MS, the number of band neutrophils exceeded the control by 31 times (0.31 ± 0.25 G/l), and the indicators of patients with coronary heart disease - by 24% ($p < 0.05$), which indicates the activation of nonspecific immunity. The content of eosinophilic granulocytes in patients with coronary heart disease exceeded the average value in controls by 1.4 times (respectively: 0.10 ± 0.01 G/l and 0.14 ± 0.01 G/l, $p < 0.05$), and in patients with coronary heart disease in the setting of MS - by 1.83 times (0.183 ± 0.25 G/l ($p < 0.05$), the number of basophils exceeded the control by 1.4 times (respectively: 0.014 ± 0.001 G/l and 0.01 ± 0.001 G/l, $p < 0.05$). The number of monocytes in the examined groups probably exceeds the control values: by 1.9 times, which indicates the chronicity of the inflammatory process.

The indicators of the absolute number of lymphocytes in the patient groups probably exceed the values of the control group: by 37% and by 48%.

A decrease in the absolute number of T-lymphocytes (CD3+) was observed in patients with coronary heart disease (by 22% lower than in the control group and by 30% of the indicators in complicated MS, $p < 0.05$). In the group of patients with coronary heart disease in the setting of MS, the absolute number of T-lymphocytes probably did not exceed the control indicator ($p > 0.05$).

The subpopulation of T-helpers (CD 4+) in patients with coronary heart disease was 1.53 times lower than the normal rate, and in the case of complications of MS - 22% lower than normal ($p < 0.05$).

The absolute number of T-effectors (CD 8+) in CHD exceeded the indicators of the control group by 18%, and in the setting of MS - by 65% ($p < 0.05$).

The level of activated T-lymphocytes (CD 25+) in both examined groups exceeded the control by more than 2.5 times, which indicates immunodeficiency.

In both groups of patients, a probable decrease in Immunoregulatory Index (IRI) compared to the control was found ($p < 0.05$): in patients with coronary heart disease by 79%, and in the case of complications of MS - twice, which indicates an imbalance in the regulation of the cellular link of immunity

The amount of B-lymphocytes (CD 19+) in patients with coronary heart disease was higher than the norm by 43% ($p < 0.05$). The subpopulation of activated B-lymphocytes (CD 23+) increased 2.6 times compared to the content in the control group ($p < 0.05$).

The absolute number of B-lymphocytes in patients with coronary heart disease in the setting of MS was 24% higher than the level in the control group and 15% lower than the level in patients with coronary heart disease ($p < 0.05$). The content of activated B-lymphocytes in patients with coronary heart disease complicated by MS was 3.4 times higher than the normal level and 22% higher than that of patients with coronary heart disease ($p < 0.05$).

The level of NK cells (CD 56+) in patients with CHD was 3 times higher than the normal value ($p < 0.05$), and in patients with CHD in the setting of MS - it was 3.5

times higher than the normal value, indicating more pronounced activation of the killer link of immunity in patients with coronary heart disease in the setting of MS.

The CD23+ / CD19+ ratio in patients with coronary heart disease was twice as high as in controls ($p < 0.05$), and in the case of complications of MS, this index exceeded the control indicator by 2.9 times, and the indicator of patients with coronary heart disease by 40% ($p < 0.05$).

The CD3+/CD19+ ratio in the control group exceeds the index in patients with coronary heart disease by 75%, and in the case of complications of MS by 17% ($p < 0.05$), which indicates T-cell immunodeficiency.

The CD56+ /CD3+ ratio in patients with coronary heart disease exceeds the control values by 3.75 times, and in complicated by the MS – by 3.25 times. This index in patients with coronary heart disease exceeds the index of patients with coronary heart disease in the setting of MS by 15% ($p < 0.05$), which indicates a more pronounced activation of the killer link of immunity against the background of a decrease in T-cell immunity in patients with coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease, metabolic syndrome, immune system, obesity, dyslipidemia, leptin, inflammation, cytokines.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

• **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Лаповець Л.Є., Башта Г. В., **Щурко М. М.**, Ткачук С. О. Особливості змін кліренсу креатиніну при ішемчній хворобі серця, ускладненій ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019; 152(3): с. 143-146.

DOI: [10.29254/2077-4214-2019-3-152-143-146](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-143-146) (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

2. **M. Shchurko**, N. Lapovets, L. Lapovets, V. Akimova, H. Bashta, G. Lebed, O. Martianova, Yu. Stepas, Ye. Pysarenko, N. Bojkiv Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background of metabolic syndrome. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. - 2021; Vol. 28 (2). – P. 121-125. (SJR 0,15).

DOI: [10.46389/rjd-2021-1019](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1019) (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

3. **M. Shchurko**, L. Lapovets, H. Bashta, N. Lapovets, V. Akimova Diagnostic significance of stimulating growth factor ST2 and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide NT-PROBNP in patients with ischemic heart disease in the setting of metabolic syndrome. *Pol Med J*, 2021; XLIX (292). – P. 249-251.

PMID: [34464362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464362/) (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. **Щурко, М. М.**, Лаповець, Л. Є., Бойків, Н. Д. Діагностичне значення лептину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (1), с. 110–113.

<https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12978> (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

5. **М. М. Щурко**, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. В. Башта. Особливості клітинного імунітету у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (2), с. 53-56.

DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13042> (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. **Щурко М. М.**, Башта Г. В., Акімова В. М. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Дисфункція гуморальної ланки імунітету у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому», 2020 Лют. 19; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2020, с. 86-87. (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

7. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». Клінічне і пргностичне значення С-реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 65-66. (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

8. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II. Клінічне і прогностичне значення інтерлейкіну – 1 β у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський нац. мед. університет

ім. І. Я. Горбачевського; 2020, с. 113- 114. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

9. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). Клінічне і прогностичне значення інтерлейкіну – 18 у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 1-3; Львів. Львів: Львівський національний мед. університет ім. Д. Галицького; 2020, с. 145-146. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

10. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Башта Г. В. Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: матеріали наук-практичної міжнародної дистанційної конференції. В: Котвіцька А.А., редактор. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця; 2021 Бер. 17; Харків. Харків: НФаУ 2021, Т-1. С. 177-178 с. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки)*

11. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Ткачук С.О. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. 2022 ; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 22; Київ. С. 122-123. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ІМУННОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	28
1.1 Сучасні погляди на механізми розвитку серцево-судинної патології ...	28
1.2 Порушення обміну ліпідів у патогенезі ураження серцево-судинної системи.....	33
1.3 Основні біохімічні маркери розвитку запалення.....	38
1.4 Метаболічний синдром - як ключовий фактор розвитку ІХС.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Характеристика груп обстежених осіб.....	51
2.2. Лабораторні методи дослідження.....	52
2.3. Статистична обробка результатів.....	62
РОЗДІЛ 3. БІОХІМІЧНИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	64
3.1. Вміст NT-proBNP і ST2 як маркерів функціонального стану міокарда при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому.....	64
3.2. Показники гормональної активності та вуглеводного обміну у сироватці крові при ішемічному ураженні серця при поєднанні з метаболічним синдромом.....	66
3.3. Показники ліпідного обміну при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому.....	72
3.4. Особливості змін кліренсу креатиніну при ішемічній хворобі серця, ускладненій метаболічним синдромом.....	78
РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ІМУННІ ЗМІНИ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	81

4.1. Дисфункція гуморальної ланки імунітету у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому.....	81
4.2. Дисбаланс цитокінів у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому.....	85
4.3. СРП як біохімічний маркер гострих запальних процесів при ішемічній хворобі серця.....	91
4.4. Показники загального аналізу крові у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому.....	92
4.5. Стан клітинного імунітету при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому.....	96
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	109
ВИСНОВКИ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	131
ДОДАТКИ.....	148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГПЛ	гендерний показник лептину
HbA1c	глікозильований гемоглобін
Ig	імуноглобуліни
ІРІ	імунорегуляторний індекс
НОМА-ІR	індекс інсулінорезистентності НОМА
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІL	інтерлейкіни
ІХС	ішемічна хвороба серця
КА	коефіцієнта атерогенності
ЛП	ліпопротеїни
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
МС	метаболічний синдром
NO	оксид азоту
BNP	попередник натрійуретичного пептиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
СРП	С-реактивний протеїн
ТГ	триацилгліцероли
TNF- α	фактор некрозу пухлини
ХС	холестерол
ЦД	цукровий діабет
Nt-proBNP	N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день патологія серцево-судинної системи належить до найбільш поширених та летальних захворювань [1, 8, 25, 67, 136]. Серцево-судинні захворювання є причиною втрати працездатності серед населення щораз молодшої популяції. Враховуючи частоту серцево-судинних захворювань, тяжкість перебігу та їх летальність вивчення даної теми залишається однією з найбільших актуальних проблем медицини, зокрема кардіології [2, 10, 11, 15, 20].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою формою серцевих захворювань [6, 15]. ІХС виникає внаслідок атероматозних змін в судинах, що живлять серце [3, 15, 16, 19, 45]. Саме атероматозні зміни в судинах є причиною зниження перфузії міокарда, яке спричиняє стенокардію внаслідок ішемії та може призвести до інфаркту міокарда (ІМ) та / або серцевої недостатності. У світі це одна з провідних причин смертності [20,52].

Беручи до уваги дану проблему, дуже важливим є вивчення предикторів розвитку патології серцево-судинної системи [17,18]. До основних факторів розвитку ІХС належать: зростання індексу маси тіла, дисліпідемія, гіперглікемія, хронічні запальні процеси, артеріальна гіпертензія [21, 23]. Первинна оцінка факторів ризику є першим кроком у профілактиці ішемічних захворювань артерій [15, 67]. На перебіг ішемічної хвороби серця, особливий вплив має поєднання декількох вище перелічених факторів, що значно погіршує несприятливий прогноз [40,35].

На сьогодні акцентується увага на патогенезі метаболічного синдрому [88]. Метаболічний синдром (МС) є одним з основних пускових механізмів клітинної дисфункції [31]. З наукових джерел відомо, що метаболічний синдром підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань і збільшує смертність від них у 1,5 – 3 рази [32]. Проте, часто ідентифікувати метаболічний синдром вчасно не дається, оскільки пацієнтів нічого не турбує, що значно утруднює оцінку його поширеності. При обстеженні осіб із МС у віці 35-65 років за допомогою комп'ютерної томографії часто виявляли

кальцифікацію коронарних артерій хоч клінічно в них не відзначались ознаки ІХС [37]. На сьогодні на МС страждає близько третини загальної популяції населення [28], а також МС є одним з причин ускладнень ішемічної хвороби серця [35].

Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок таких факторів, як хронічні запальні процеси, зростання індексу маси тіла, дисліпідемія, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія з ішемічною хворобою серця дозволяє розглядати метаболічний синдром, як маніфестацію серцево-судинних захворювань [38, 67, 87, 98].

На теперішній час багато досліджень показують, що розвиток МС у пацієнта є причиною розвитку порушень клітинного метаболізму та дисфункції епітелію судини, що в подальшому і призводить до розвитку ішемічних уражень серця тощо [36,39,41].

Підсумовуючи, можна зробити висновок, що ІХС є однією з провідних причин втрати працездатності та смертності як чоловіків, так і жінок. За даними ВООЗ, ішемічна хвороба серця є головною проблемою через звуження коронарної артерії, що спричиняє неадекватний приплив кисню та крові до серця і називається «коронарною хворобою артерій». Рівень смертності від ССЗ збільшився до 17% у 2019 році (~ 17,6 млн) порівняно з минулим десятиліттям [26, 88, 90].

Враховуючи, що ІХС є медичною і соціальною проблемою сьогодення актуальним є пошук нових біохімічних маркерів для ранньої діагностики та прогнозу даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри клінічної лабораторної діагностики та кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби

серця» 2019р., 2021р. (державний реєстраційний номер 0116U004512). Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження: з'ясувати особливості обміну ліпідів, вуглеводів, гормональних змін, імунної дисфункції, активності маркерів запалення та цитокінового статусу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця поєднаною з метаболічним синдромом.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Визначити маркери серцевої дисфункції N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ростового фактору ST 2 в сироватці крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
2. Визначити рівень лептину як маркера метаболічного синдрому та ожиріння у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
3. Визначити показники вуглеводного обміну сироватки крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
4. Визначити показники ліпідного обміну сироватки крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
5. Визначити показники обміну креатиніну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
6. Вивчити показники гуморальної ланки імунітету у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі з метаболічним синдромом.
7. Провести дослідження маркерів запалення та вивчити цитокінову дисфункцію при ішемічному ураженні серця у поєднанні з метаболічним синдромом.
8. Вивчити імунну дисфункцію при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Об'єкт дослідження: ішемічні порушення серця у поєднанні із метаболічним синдромом.

Предмет дослідження: визначення маркерів, пов'язаних із серцево-судинним ризиком, показників ліпідного та вуглеводного обміну, маркерів системного запалення, гормональний, цитокиновий та імунний статус при ішемічному ураженні серця залежно від наявності метаболічного синдрому та взаємозв'язок між досліджуваними параметрами.

Методи дослідження: біохімічні, імуноферментні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше з'ясовано, що вміст N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду позитивно корелює з вмістом ростового фактору ST 2 у крові хворих на ішемічну хворобу серця при поєднанні з метаболічним синдромом, що може бути діагностичним маркером у оцінці ішемічних та метаболічних порушень.

Уперше з'ясовано, що резистентність до лептину має чітку залежність від статі та є більш вираженою у жінок, хворих на ІХС, що частіше призводить до ожиріння та метаболічного синдрому.

Уперше при аналізі підвищений рівень Hb A1c в крові виявлено в обох групах, а гіперглікемія виявлена лише при ускладненні метаболічним синдромом, що може вказувати на приховане порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з ІХС, незалежно від наявності ускладнень метаболічним синдромом.

Більш виражений запальний процес спостерігається у хворих на ІХС ускладнений метаболічним синдромом, що підтверджується підвищеним продукуванням запальних цитокинів.

Уперше виявлено Т-клітинний імунодефіцит на тлі активації кілерної та гуморальної ланок імунітету у хворих з ІХС на тлі МС.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез ІХС на тлі метаболічного синдрому. Зміна біохімічних показників, маркерів запалення та показників імунної системи при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому вказує на доцільність визначення їх в клініці для своєчасної

діагностики, ефективного призначення лікування та розробки методичних рекомендацій.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 – у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 2 – у наукометричних базах Scopus та 6 – у матеріалах наукових конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота виконана на 147 сторінці комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 126 сторінки), містить вступ, 5 розділів, висновки, список використаних джерел (всього 157 бібліографічних описів), додатки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ІМУННОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1.1 Сучасні погляди на механізми розвитку серцево-судинної патології

Протягом багатьох років і до сьогодні серцево-судинні захворювання були і залишаються основною причиною смерті в усьому світі. Серцево-судинні захворювання уражають в основному людей країн із середнім і низьким рівнем життя [3, 9, 10, 45, 78]. Наприклад, в Україні згідно статистики, помирає в 3-4 рази більше людей із серцево-судинними захворюваннями, ніж в США [4, 6, 78]. Також, згідно статистичних даних, у країнах з високим рівнем життя смертність від серцево-судинних захворювань зменшується, оскільки на високому рівні розвинута профілактика, своєчасна діагностика та лікування. Останнім часом зростає кількість летальних випадків від серцево-судинних захворювань в молодому і середньому віці від 36 років. Чоловіки частіше хворіють на серцево-судинні захворювання, а отже і летальність серед них більша. На сьогодні практично 60% українців мають верифіковані серцево-судинні захворювання, серед яких перше місце посідає ІХС. Основним компонентом патогенезу серцево-судинних захворювань є атеросклероз [7, 9, 36, 47, 48]. Атеросклероз і серцево-судинні захворювання, зокрема ІХС мають спільні фактори розвитку. До основних факторів розвитку та прогресування ІХС і атеросклерозу належать: гіподинамія, надлишкова маса тіла, дисліпідемія, паління, надмірне споживання алкоголю, інсулінорезистентність, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, чоловіча стать, тромбогенні фактори, спадкова схильність [36,46]. При поєднанні цих факторів посилюється їх взаємовплив один на одного, що в свою чергу різко підвищує ризик розвитку даних нозологій [28, 29, 55, 82].

Тригером серцево-судинних захворювань є метаболічний синдром. Наприклад, у пацієнтів із верифікованим метаболічним синдром зростає ризик розвитку серцево-судинних захворювань на 20-30%. Патогенетичний зв'язок між МС і ІХС особливо підсилює ще верифікована гіпертонія.

Також є інші фактори розвитку ІХС, які також можна верифікувати та коригувати. До цих факторів належать: маркери гострих та хронічних запальних процесів, підвищений рівень цитокінів, маркерів функціональної здатності серця, дисбалансу ліпопротеїдів, білків та ферментів, які відповідають за ліпідний обмін [4, 7, 55, 67, 78, 87].

Часто із серцево-судинними захворюваннями пов'язані такі супутні захворювання, як ожиріння, порушення ліпідного профілю та інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність визначається як зниження відповіді тканини на стимуляцію інсуліном, таким чином, інсулінорезистентність характеризується дефектами поглинання та окислення глюкози, зниженням синтезу глікогену та, меншою мірою, здатністю пригнічувати окислення ліпідів. В сучасній літературі стверджується, що вільні жирні кислоти є домінуючим субстратом, який використовується в міокарді дорослої людини для виробництва АТФ, однак метаболічна мережа серця є дуже гнучкою і може використовувати інші субстрати, такі як глюкоза, лактат або амінокислоти [7, 56, 45].

Під час виникнення резистентності до інсуліну деякі метаболічні зміни викликають розвиток серцево-судинних захворювань. Наприклад, резистентність до інсуліну спричиняє дисбаланс у метаболізмі глюкози, що генерує хронічну гіперглікемію, яка, у свою чергу, викликає окиснювальний стрес і викликає запальну реакцію, яка призводить до пошкодження клітин. Інсулінорезистентність також може змінювати системний метаболізм ліпідів, що в подальшому призводить до розвитку дисліпідемії та добре відомої ліпідної тріади: високий рівень триацилгліцеролів у плазмі, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності та підвищений вміст ліпопротеїдів низької щільності [5, 7, 45, 46, 56]. Ця тріада разом з ендотеліальною дисфункцією, яка

також може бути викликана аберрантною передачею інсуліну, сприяє утворенню атеросклеротичної бляшки. Щодо системних наслідків, пов'язаних із резистентністю до інсуліну та метаболічними кардіальними змінами, можна зробити висновок, що резистентність до інсуліну в міокарді генерує пошкодження принаймні за трьома різними механізмами: зміна трансдукції сигналу, порушення регуляції метаболізму субстрату та змінена доставка субстратів до міокарда [36, 67, 69, 78].

Основною причиною розвитку ішемічного ураження серця на сьогодні вважають атеросклеротичне ураження судин [22, 31, 34]. Атеросклероз - це багатофакторна хвороба, на розвиток якої впливають генетика, спосіб життя та фактори навколишнього середовища [14, 27, 30, 67]. При атеросклерозі уражаються артерії еластичного та м'язевого типу [11, 34].

Основною патогенезу атеросклерозу є ущільнення судинної стінки та формування атеросклеротичної бляшки. Формування атеросклеротичної бляшки може мати 2 варіанти: прогресії і регресії, зокрема на початкових етапах розвитку. Проте при прогресуванні процес формування бляшки призводить до появи клінічних проявів захворювання. А саме при ураженні атеросклерозом кардіальних судин - ІХС, яка включає гострі порушення – стенокардію, інфаркт міокарда та хронічні – кардіосклероз, що в кінцевому проявляється серцевою недостатністю. При ураженні атеросклерозом магістральних судин головного мозку – атеросклеротичною енцефалопатією, інсультом. Атеросклеротичні ураження нижніх кінцівок – переміжною кульгавістю, яка при відсутності ефективного лікування, може ускладнитись гангреною нижніх кінцівок [13, 14, 45, 67, 88, 22].

Атеросклероз, яке є мультифакторним захворюванням включає біохімічні, імунологічні і молекулярно-генетичні зміни [26, 34]. Як вже згадувалось раніше, для атеросклерозу на початкових стадіях можливий зворотній розвиток процесу, проте, якщо не вдаватись до лікування, то відбувається його прогресування, що призводить до незворотніх морфологічних і клінічних змін [24, 48].

На сьогоднішній день є багато досліджень, які показують, що атеросклероз - це хронічне запальне захворювання артеріальної стінки та основна причина серцево-судинних захворювань [9, 10, 78, 101, 10, 145].

Термін атеросклероз відноситься до стану відкладення ліпідів та інших речовин у стінках артерій та на них, що призводить до розвитку атеросклеротичної бляшки, яка при прогресуванні захворювання обмежує нормальний кровотік [35, 78, 83, 94, 123, 145].

На сьогодні є дослідження дві гіпотези етіології та патогенезу АС: ліпідно-інфільтраційна гіпотеза і гіпотеза «відповідь на ушкодження» [45, 67, 157].

Гіпотеза «ліпідно-інфільтраційна» вказує, що пусковим механізмом розвитку атеросклерозу є інфільтрація інтими та субендотелія ліпідами та ліпопротеїдами. Процес утворення атеросклеротичної бляшки включає різні стадії, включаючи ліпідні плями, ліпосклерозу, атероматозу та атерокальцинозу [11, 12, 20]. Клітини, що беруть участь у формуванні атеросклеротичної бляшки, включають ендотеліальні клітини, тромбоцити, клітини гладких м'язів судин, моноцити, макрофаги, дендритні клітини та регуляторні Т-клітини [15, 16, 20, 21].

В залежності від вираженості дисліпідемії, а отже і накопичення ліпідів у інтимі супроводжується збільшенням розміру бляшки в результаті чого фіброзна покривка бляшки під дією ензимів потоншується і при гіпертонії або надмірному фізичному навантаженні розривається. При її розриві відбувається коагуляція крові, утворюється тромб, що в кінцевому обтурує просвіт судини. Наслідком цих змін є розвиток інфаркту міокарда, інсульта [11, 13, 14, 65, 78, 150, 156,].

Гіпотеза «відповідь на ушкодження» акцентує особливу роль на порушенні цілісності ендотелію, що запускає розвиток атеросклеротичного процесу [17, 19, 36, 78, 155].

До основних факторів, які викликають пошкодження ендотелію є:

- Значне підвищення артеріального тиску;

- окис вуглецю, який надходить в кров при курінні як активному так і «пасивному».
- пошкоджуючу дію можуть мають різні бактерії, віруси та інші як ендогенні, так і екзогенні фактори.

Відповідно, основним пусковим механізмом розвитку атеросклерозу є запальна дисфункція ендотелію судини, яка супроводжується морфологічними змінами, зокрема формуванням атеросклеротичної бляшки [11,13, 18, 150, 154].

Таким чином, будь який агент, що призвів до ушкодження ендотелію призводить до морфологічних змін в інтимі судини. На місці виникнення змін інтими судини відбувається адгезія тромбоцитів і моноцитів з подальшою їх міграцією в інтиму судини. Це призводить до потовщення інтими та ініціює розвиток гіпоксії в бляшці та оточуючих судин. Гіпоксія є основою розвитку некротичних змін у бляшці та сприяє посиленню тромбогенної активності. При прогресуванні звуження просвіту судини формуються «нестабільні» бляшки, які є причиною розвитку ускладнень атеросклерозу [19, 56,78,101,104, 153].

Відповідь на будь який агент супроводжується реакцією, а саме запаленням. Запалення це процес, основною метою якого є ерадикація агента. При запаленні відбувається клітинна міграція з метаболічними та нейроендокринними реакціями. Основними компонентами яких є білки гострої фази, що визначають розвиток та завершення процесу запалення [20, 46, 67, 79, 91, 100, 151].

Досліджено роль різноманітних цитокінів та хемокинів, які або сприяють прогресуванню атеросклеротичного процесу, або навпаки [21, 25, 123, 152]. Оскільки цитокіни та хемокини є одними з ключових молекул, що беруть участь у організації прогресу атеросклерозу, їх ідентифікація може бути ефективною стратегією для діагностики атеросклеротичного прогресу [27, 134].

Дисфункція ендотелію коронарних судин є причиною порушення забезпечення метаболічних потреб міокарду [21, 23, 38, 148]. Отже, хронічний запальний стан артеріальної стінки сприяє розвитку атеросклерозу. Запальна стимуляція, набір запальних клітин та продукція прозапальних цитокінів

посилює запалення судин, а отже ініціює і посилює розвиток атеросклерозу [23, 24, 144, 145].

Зміни кровообігу призводять до розвитку гіпоксії, фіброзу та загибелі тканини, що може призводити до некрозу і як наслідок розвиток серцевої недостатності [15, 25, 35, 143].

1.2 Порушення обміну ліпідів у патогенезі ураження серцево-судинної системи

Відомим є те, що ліпіди мають здатність накопичуватися в організмі [26, 36, 45, 138, 140]. У печінці зосереджені майже всі шляхи обміну ліпідів. Розрізняють три основних механізми накопичення ліпідів в печінці: надмірне надходження, посилений їх синтез та недостатнє виведення з організму [27, 47, 58, 62, 67, 139]:

1. При неправильному харчуванні з переважанням жирної їжі та вуглеводів спостерігається надмірне поступлення ліпідів до печінки.
2. Збільшена продукція печінкою триацилгліцеролів та холестеролу.
3. При порушенні виведення ліпідів із печінки.

Тому, якщо ці механізми порушуються, відбувається посилено ожиріння печінки і організму в цілому. Відповідно дані порушення збільшують ризик розвитку ряду захворювань: ЦД 2 типу, атеросклерозу, ІХС та ін [34, 56, 78, 145].

ЦД 2 виникає внаслідок розвитку інсулінорезистентності [98]. Механізм інсулінорезистентності широко досліджувався більше 60 років, але основний патогенний сигнал залишається невідомим. Існуючі гіпотези включають запалення, дисфункцію мітохондрій, гіперінсулінемію, глюкотоксичність та ліпотоксичність [45, 56].

Продукція АТФ підвищена в чутливих до інсуліну клітинах в умовах ожиріння, незалежно від потреби в енергії, яку називають "перегріванням мітохондрій". Перегрівання відбувається через надмірне надходження

субстрату в мітохондрії, що призводить до додаткового продукування АТФ. Перевиробництво АТФ сприяє системній резистентності до інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії, гіперглюкагонемії та дисфункції мітохондрій [57, 76, 78, 91, 95, 98, 109].

Інсулінорезистентність є порушенням зворотнього зв'язку надлишку енергії в клітинах для контролю перевантаження мітохондрій субстратами [87, 110]. Інсулінорезистентність зменшує поглинання субстрату, щоб послабити перевантаження мітохондрій. Зниження регуляції перевантаження мітохондрій лікарськими засобами, обмеження калорій та фізичних вправ призводить до сенсibiliзації до інсуліну у пацієнтів. Отже, АТФ може представляти первинний сигнал інсулінорезистентності в клітинній захисній відповіді на надлишок субстрату. Запобігання надлишку енергії в клітині є ключовою стратегією сенсibiliзації до інсуліну [76, 92, 93,].

Також відомо, що дисліпідемія є основною причиною підвищеного серцево-судинного ризику при МС. Цей ліпідний розлад характеризується підвищенням рівня триацилгліцеролів у плазмі, ЛПНЩ та зниження рівня холестеролу ЛПВЩ. Послідовна та цілеспрямована терапія дисліпідемії є передумовою зниження серцево-судинного ризику у хворих на МС, що було добре доведено в клінічних дослідженнях [71, 78, 98, 134, 137].

Існує безліч доказів того, що зміни в харчуванні та різні типи пошкодження стінок судин можуть самостійно спричинити ріст артеріальних уражень у експериментальних тварин. Ці ураження дуже нагадують ті, що виявляються у людей з атеросклерозом [34, 56, 67]. Метаболізм протеогліканів може бути особливо важливим у цьому процесі; це стосується ЦД 2 типу, оскільки зміни в обміні протеогліканів пов'язані з цією хворобою. Інсулін та гормон росту можуть сприяти розмноженню клітин гладких м'язів в артеріях хворих на МС. Багато агентів, які потенційно пошкоджують ендотелій, підкреслюють реакцію стінки судини на пошкодження. Модифікації тромботичного процесу, такі як підвищена продукція тромбоксану тромбоцитами, зменшення продукції простагліцину ендотелієм та посилення

продукції фактора фон Віллебранда, ще більше посилюють тромботичний процес і можуть бути важливими для ініціювання та подальшого прогресування атеросклерозу при МС [82, 99, 123, 145].

Однією з критичних подій на ранній стадії атеросклерозу є фокальне накопичення навантажених ліпідами піннистих клітин, які утворюються з макрофагів. На різних моделях атеросклерозу на тваринах, що харчуються холестеринном, було встановлено, що локальне прикріплення циркулюючих моноцитів до артеріальних ендотеліальних клітин передують утворенню піннистих клітин. Існує припущення, що залучення моноцитів до ранніх уражень залежить від адгезивної здатності ендотелію до моноцитів та лімфоцитів. Крім того, окислені ЛПНЩ, лізофосфатидилхолін та окислені жирні кислоти індують експресію не тільки цих молекул адгезії, але й рецепторів поглиначів, таких як CD-36, SR-A та LOX-1. Нещодавно було виділено нові рецептори окисленого ЛПНЩ, що називаються LOX-1 та SR-PSOX. Експресія LOX-1 виявляється на ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів та макрофагах. Тоді як SR-PSOX експресує на макрофагах. Усі ці порушення є передумовою розвитку ІХС [31, 39, 45, 81, 85, 95].

Перехід ліпідної плями в атерому відбувається під впливом гладком'язевих клітин, PDGF. При цьому відбувається розчинення матриксними металопротеїназами внутрішньої еластичної мембрани. Ці зміни сприяють зниженні міцності фіброзної капсули атероми, що в кінцевому формує «нестабільну бляшку» [67,88,104].

Отже, для всіх стадій атерогенезу притаманним є верифікація маркерів запалення. У пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями виявлено зв'язок між прогнозом захворювання та лабораторними ознаками запальної реакції [56,93, 123, 156].

Численні дослідження показують, яке значення має гемостатична система у формуванні атероматозного нашарування. Відомо, що є зв'язок між гіперхолестеринемією та атеросклерозом, через різні ефекти високих концентрацій часток ЛПНЩ та ЛПДНЩ на клітинний та гуморальний

компоненти системи, тим самим сприяючи зростанню утворенню атеросклеротичної бляшки та тромбозу. Вони можуть бути узагальнені наступним чином:

1. Високі концентрації природних ЛПНЩ сприяють адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин. Окислені ЛПНЩ є більш потужними у цьому відношенні, і стійкий вплив ендотелію на такі частинки може з часом призвести до пошкодження клітин [67].

2. Активовані ендотеліальні клітини сприяють утворенню тромбіну та виробленню фібрину. Тромбін впливає на ендотеліальні клітини, моноцити, гладком'язові клітини та тромбоцити, що при наявності гіперхолестеринемії сприятиме утворенню атероми [45].

3. Окисномодифіковані ЛПНЩ можуть активувати циркулюючі моноцити, коли вони також набувають прокоагулянтні властивості, що сприяють виробленню тромбіну [56, 78].

4. Тромбоцити виявляють підвищену тенденцію до агрегації під впливом гіперхолестеринемічної плазми. Цей ефект може частково виникнути через те, що тромбоцити пацієнта з гіперхолестеринемією експресують збільшену кількість місць зв'язування фібриногену на своїй поверхні після активації агоністами, такими як АДФ. Ці гіперагреговані тромбоцити прилипають до активованих ендотеліальних клітин, які експресують фактор фон Віллебранда на своїй поверхні, і до субендотеліальних білків, що виявляються в проміжках, які відкриваються між пошкодженими ендотеліальними клітинами. Тромбоцити, на які діяв підвищений рівень ЛПНЩ, також демонструють знижену чутливість до антиагрегаційного фактору, простацикліну, [45, 67, 89].

Встановлено, що окисно модифіковані ЛПНЩ стимулюють агрегацію тромбоцитів у відсутності інших агоністів, таких як АДФ або тромбін (спонтанна агрегація) [45, 50, 92].

5. Агрегація тромбоцитів і відкладення фібрину в місцях ураження ендотелію створюватимуть мікротромби, які вбудовуються в осередок

ураження, тим самим збільшуючи волокнистий і клітинний вміст атероматозного нашарування [50].

6. Ліполіз багатих триацилгліцеридами ліпопротеїдів на поверхні ендотеліальної клітини призводить до тимчасової активації механізму зсідання з активацією фактора VII. Активованій фактор VII є потужним прокоагулянтом, коли він утворює комплекс з тканинним фактором в атероматозному ураженні. Постійний підвищений рівень триацилгліцеролів супроводжується підвищеними концентраціями факторів X, IX, VII та протромбіну [132, 134, 177, 145].

7. Підвищений рівень триацилгліцеролів асоціюється з підвищеною концентрацією PAI-1 у плазмі крові та зменшенням фібринолітичної активності в плазмі [14, 17, 21, 27, 87].

Підвищений рівень триацилгліцеролів базується на поєднанні множинних генетичних варіацій із незначними ефектами та факторами зовнішнього середовища. Загальні вторинні причини включають ожиріння, неконтрольований діабет, зловживання алкоголем та інші причини [86].

Підвищення рівня триацилгліцеролів у плазмі є результатом перевиробництва та порушення кліренсу багатих триацилгліцеридами ліпопротеїдів - ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та хіломікронів [68]. Вважається, що при підвищеному рівні триацилгліцеролів сприяє розвитку атеросклеротичних ускладнень при серцево-судинних захворюваннях [56]. Визначено, що зниження рівня триацилгліцеролів сприяє зниженню ризику ІХС [81].

Доведено, що метаболічний синдром, який виникає внаслідок порушення метаболізму ліпідів, а саме зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищенням рівня триацилгліцеролів і ліпопротеїнів низької щільності є одним з найважливіших факторів ризику розвитку ІХС [56, 60, 67, 70].

Дисліпопротеїдемія, яка спостерігається при МС вважається вагомим чинником ризику розвитку ІХС, тільки рання діагностика і корекція можуть

привести до зниження тенденції розвитку серцево-судинної патології та загальної смертності[33, 57].

За даними різних дослідників, у 80-92% пацієнтів з МС виявляється підвищений рівень триацилгліцеролів [97, 134, 141]. Також у пацієнтів з МС збільшується рівень ліпопротеїдів низької щільності [50, 58]. У 50-70 % випадків у пацієнтів з МС виявляється гіперглікемія внаслідок інсулінорезистентності [44, 56, 59].

1. 3 Основні біохімічні маркери розвитку запалення

Запалення є складним і необхідним компонентом відповіді на біологічні, хімічні або фізичні подразники, а клітинні та молекулярні події, які ініціюють і регулюють взаємодію між різними учасниками запального процесу, залишаються джерелом постійного дослідження. У гострій фазі запальної відповіді клітини імунної системи мігрують до місця пошкодження послідовно чому сприяють розчинні медіатори, такі як цитокіни, хемокіни та білки гострої фази. Залежно від ступеня травми, ця гостра фаза може бути достатньою для усунення пошкодження та початку процесів загоєння [45, 67, 87, 92].

Постійне запалення, або в результаті тривалої стимуляції, або в результаті невідповідної реакції на власні молекули, може призвести до хронічної фази, в якій можуть виникнути пошкодження тканин і фіброз.

За даними літератури, хронічне запалення сприяє численним захворюванням, включаючи, атеросклероз, цукровий діабет та інших, а також до умов старіння [23, 34, 57, 78]. Гематологічні та клінічні дані стандартних досліджень можуть виявити наявність та іноді локалізацію запалення. Ці дані можуть запропонувати більш специфічні аналізи імунної функції, необхідні для визначення наявності або механізмів імуномодуляції. Незважаючи на те, що зміни в гематологічній динаміці, білках гострої фази, факторах комплементу та цитокінах є спільними для практично всіх запальних станів і можуть бути

виміряні різними методами, окремі біомаркери ще мають бути міцно пов'язані з конкретними патологічними явищами [22, 45, 56, 78].

Таким чином, незважаючи на те, що ці фактори є чутливими індикаторами запалення, їм, як правило, не вистачає специфічності для визначення причини порушення. Профіль, який спостерігається при певному запальному стані, залежить від тяжкості, хронічності та механізмів, залучених у запальний процес, а також від виду та здатності імунної системи людини реагувати та адаптуватися [45, 78, 104].

Основними компонентами запалення є цитокіни. Цитокіни це сигнальні білки, синтезовані специфічними типами імунних клітин, які мають великий вплив на інші клітини [46].

Відомо, що приблизно у 80% пацієнтів з ІХС виникає ІР та ожиріння, які разом з іншими симптомами, такими як АГ та атеросклероз, можуть підсилювати один одного [22, 23]. Крім того, МС відомий своїм хронічним запальним станом, що виникає в основному через надлишок жирової тканини [24]. Останні дослідження виявили підвищені рівні кількох прозапальних цитокінів. Крім того, у пацієнтів із ожирінням було ідентифіковано нижчий загальний оксидантний статус [25, 26, 27, 28]. Крім того, МС узгоджується з високим ІМТ (індексом маси тіла), лейкоцитами, що свідчить про те, що запалення може бути опосередковано через підвищення лептину [29]. Рівень гормону лептину, який в основному виробляється жировою тканиною, також підвищений у пацієнтів із МС, що активує продукцію ІNF- γ (інтерферон-гамма) та ІЛ-6 [36]. Загалом ці дані представляють вирішальний зв'язок між МС та хронічним запаленням [2, 4, 6, 67, 108].

Крім того, що жирова тканина є терморегулятором і накопичувачем ліпідів, нещодавно відкрита ендокринна функція жирової тканини забезпечує додаткове розуміння механізму розвитку МС [35]. Різні вивільнені адипокіни включають гормони (наприклад, лептин, адипонектин), пептиди (наприклад, ангіотензиноген, апелін, резистин та інгібітор активатора плазміногену (РАІ)-1) і запальні цитокіни (наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-6, фактор некрозу пухлини α

(TNF α) усі вони відіграють важливу роль у патофізіології інсулінорезистентності та МС [36]. Серед вивільнених гормонів було показано, що рівень лептину прямо пропорційний ожирінню та рівням жиру в організмі [37]. Коли запаси енергії в організмі достатні, лептин пригнічує споживання їжі та стимулює витрату енергії, а також контролює гомеостаз глюкози та чутливість до інсуліну [38]. Однак неспроможність високих рівнів лептину виправити метаболічний дисбаланс, який спостерігається при ожирінні, породила концепцію «резистентності до лептину», при якій тканини мають знижену чутливість до лептину [39]. Крім того, відомо, що лептин сприяє прозапальній імунній відповіді, оскільки було показано, що він скасовує імуносупресію, спричинену голодуванням [40]. Оскільки більш високі рівні лептину корелюють із підвищеним серцево-судинним ризиком і запаленням, вважається, що лептин є важливим фактором, що зв'язує ожиріння, метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання [41].

Нейрогормональний шлях у розвитку МС сприяє утворенню позитивної петлі зворотного зв'язку та індукує порочне коло ендотеліальної дисфункції, запалення та проліферацію фібробластів, що призводить до прогресування дисліпідемії, цукрового діабету 2 типу, гіпертензії, васкулопатій та серцево-судинних захворювань [63, 64, 78, 89].

Жирова тканина виробляє різноманітні про- та протизапальні цитокіни. Прозапальні цитокіни сприяють резистентності до інсуліну, індукуючи неконтрольовані субстрати рецепторів інсуліну, а протизапальні цитокіни мають протилежний ефект [18,19,20]. Важливо, що деякі прозапальні цитокіни також призводять до недостатності β -клітин, що принаймні частково пояснює розвиток ЦД2 [10, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Вісцеральна жирова тканина виробляє більше прозапальних цитокінів, тоді як підшкірна жирова тканина виділяє більшу кількість протизапальних та інсуліносенсibiliзуючих цитокінів [11, 16, 18, 27, 28]. Вироблення протизапальних або прозапальних цитокінів також залежить від регуляції субпопуляцій Т-клітин, які називаються CD4⁺ Т-хелперами (Th), які можуть бути далі диференційовані на клітини Th1 і Th2

[29]. Клітини Th1 сприяють прозапальному цитокиновому профілю, тоді як клітини Th2 сприяють протизапальній відповіді [56, 78, 34, 12].

Різні патогенні шляхи, що сприяють розвитку МС, завершуються прозапальним станом, що пояснює підвищення різних запальних маркерів, таких як ІЛ-6, С-реактивний білок (CRP) і TNF α , що спостерігається в осіб з МС [66]. Як згадувалося раніше, інсулінорезистентність та індукований ожирінням системний оксидантний стрес активує нижні каскади запалення, що призводить до фіброзу тканин, атерогенезу та, згодом, серцево-судинних захворювань [67].

Крім того, резистентність до інсуліну в м'язовій та печінковій тканинах підвищується завдяки вивільненню вільних жирних кислот (ВЖК) з жирової тканини, оскільки ВЖК активують вроджену імунну систему для вивільнення прозапальних цитокинів [28]. З іншого боку, збільшення ВЖК стимулюється прозапальними цитокинами, які посилюють активність гормоночутливої ліпази в жировій тканині, що призводить до хибного повторюваного циклу [18, 28].

Запалення є загальною ознакою атеросклерозу та резистентності до інсуліну. Двома основними детермінантами цього стану є прозапальні цитокини, TNF- α та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Наявні експериментальні дані свідчать про участь TNF- α в патофізіології гіпертензії. Зокрема, *in vitro* TNF- α стимулює вироблення ендотеліну-1 та ангіотензиногену. Зокрема, локус гена TNF- α , ймовірно, залучений до гіпертензії, пов'язаної з резистентністю до інсуліну [73]. Була виявлена позитивна кореляція між концентрацією TNF- α в сироватці крові та інсулінорезистентністю [74]. Посилення секреції TNF- α також спостерігалось в моноцитах периферичної крові пацієнтів з гіпертензією [75]. TNF- α також визначає ендотеліальну дисфункцію, пов'язану з інсулінорезистентністю [12, 76].

Цікаво, що лептин, цитокиноподібна молекула, яка все більше визнається, регулює кілька шляхів запалення, що діють на рецептор сімейства ІЛ-6 також пов'язана з гіпертензією. Вважається, що сигнал лептину через центральні рецептори лептину взаємодіє з центральною симпатичною нервовою системою [83]. Інфузія лептину призводить до підвищення АТ [84]. Трансгенні миші з

надмірною експресією лептину мали підвищений АТ, який нормалізувався адренергічною та гангліонарною блокадою [85].

У дорослих підвищена продукція TNF- α у вісцеральній жировій тканині позитивно корелює зі ступенем ожиріння та інсулінорезистентністю [12, 30, 31]. Як у поперечних, так і в поздовжніх педіатричних дослідженнях TNF- α асоціюється з параметрами резистентності до інсуліну, МС і ступенем надмірної ваги [33, 34]. Ці результати підтверджують гіпотези про те, що TNF- α пов'язаний з резистентністю до інсуліну та недостатністю β -клітин.

Прозапальний цитокін IL-1 β підвищує не тільки резистентність до інсуліну, але також пригнічує функцію та сприяє апоптозу β -клітин [21, 22, 39]. Блокада IL-1 β покращує глікемію та функцію β -клітин і зменшує запалення на тваринних моделях ЦД2 [40] і у людей із ЦД2 [21]. Концентрація IL-1 β підвищується у дорослих із ЦД 2 типу [11, 12, 30]. Діти з ожирінням і МС демонструють вищі концентрації IL-1 β , ніж їхні худі однолітки [13, 14]. Ці результати не підтверджують гіпотезу про те, що IL-1 β бере участь у недостатності β -клітин, але підтверджують роль IL-1 β у генезі інсулінорезистентності та МС [34, 56].

Окрім згаданих вище запальних цитокінів, було припущено, що кілька інших широко виражених цитокінів пов'язані з резистентністю до інсуліну. Наприклад, інсулінорезистентні дорослі з ожирінням мають значно вищі концентрації інтерлейкіну-8 (IL-8) [11, 12, 30, 31].

Цитокіни, що виділяються переважно з жирової тканини, називаються адипокінами. Деякі з них також регулюють запальні процеси [55].

Лептин є пептидним гормоном з масою 16 кДа, який в основному секретується білою жировою тканиною [55]. Він діє на гіпоталамус, що призводить до зниження апетиту та збільшення витрат енергії, тим самим регулюючи масу тіла [55]. Крім того, лептин діє на імунні клітини, стимулюючи вироблення спектру протизапальних цитокінів [18]. Крім того, зв'язування лептину з його рецептором призводить до активації перетворювача сигналу та активатора транскрипції [56]. Ці шляхи та запальні молекули можуть

індукувати активацію супресорів передачі сигналів цитокінів, який є протизапальним цитокіном, який пригнічує клітинні відповіді на запальні цитокіни, а також здійснює гальмівну петлю зворотного зв'язку щодо передачі сигналів лептину та інсуліну [57]. Це збіг між обома сигнальними шляхами вважається супутнім розвитком резистентності до інсуліну та лептину, що потенційно сприяє непереносимості глюкози та надмірному збільшенню ваги [56, 57].

1.4 Метаболічний синдром - як ключовий фактор розвитку ішемічної хвороби серця

Метаболічний синдром, по-різному відомий також як синдром Х, резистентність до інсуліну тощо, ВООЗ визначає як патологічний стан, для якого характерним є абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіпертонічна хвороба та гіперліпідемія [35]. Дана неінфекційна нозологія стала справді глобальною проблемою сьогодення [46]. Поширеність метаболічного синдрому часто більша серед міського населення деяких країн, що розвиваються, ніж серед західних країн [45, 78, 89]. Основними рушійними факторами, що поширюють цю хворобу є збільшення споживання висококалорійного фаст-фуду з низьким вмістом клітковини та зменшення фізичної активності через механізовані перевезення та сидячу форму активного відпочинку. МС є причиною поширення таких захворювань, як ІХС, ЦД 2 типу, інсульту та інших захворювань. Загальна вартість хвороби, включаючи витрати на охорону здоров'я та втрату потенційної економічної діяльності, становить трильйони [45, 47, 50].

Метаболічний синдром - це група серцево-судинних факторів ризику, які пов'язані з інсулінорезистентністю та зумовлені основними факторами, включаючи вісцеральне ожиріння, системне запалення та клітинну дисфункцію [47, 49]. Багато досліджень показують, МС - це сукупність кардіометаболічних

факторів ризику з високим рівнем поширеності серед дорослого населення та підвищеними витратами на системи охорони здоров'я у всьому світі [22].

Наявність двох або більше з нижче наведених факторів свідчить про наявність МС:

1. Глюкоза в крові більше 5,6 ммоль / л або медикаментозне лікування підвищеного рівня глюкози в крові.

2. ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль / л у чоловіків, <1,3 ммоль / л у жінок або медикаментозне лікування низького рівня ЛПВЩ.

3. Триацилгліцероли крові > 1,7 ммоль / л або медикаментозне лікування підвищеного рівня тригліцеридів.

4. Талія > 94 см (чоловіки) або > 80 см (жінки)

5. Артеріальний тиск > 130/85 мм рт.ст. або медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії [45, 50].

Кардіометаболічний синдром, як правило, характеризується станом метаболічної інсулінорезистентності. Зі зростанням рівня ожиріння в світі спостерігається зростання захворюваності та поширеності інсулінорезистентності разом із супутніми серцево-судинними захворюваннями [45]. У фізіологічних умовах інсулін регулює гомеостаз глюкози, посилюючи розподіл глюкози в чутливих до інсуліну тканинах, одночасно регулюючи доставку поживних речовин за допомогою своєї судинорозширювальної дії на капіляри. Зокрема, опосередковане інсуліном вироблення оксиду азоту (NO) із судинного ендотелію призводить до посилення кровотоку, що сприяє утилізації глюкози [67, 78, 88, 96]. Як правило, інсулінорезистентність розглядається як зниження чутливості або реакції на метаболічні дії інсуліну, включаючи усунення опосередкованого інсуліном глюкози. Однак зниження чутливості до нормальної судинної дії інсуліну, особливо знижена продукція оксиду азоту, відіграє додаткову важливу роль у розвитку ССЗ у станах інсулінорезистентності. Одним із механізмів, за допомогою якого резистентність до інсуліну та супутня гіперінсулінемія сприяють розвитку ССЗ, є дисфункція ендотелію і зниження еластичності судин. Відомо, що ожиріння

та резистентність до інсуліну суттєво збільшують поширеність судинного фіброзу та знижують їх еластичність [57]. Механізми та медіатори, що лежать в основі ригідності судин у резистентних до інсуліну станах, є складними і лише нещодавно почали досліджувати їх. Сучасні дані підтверджують роль підвищених рівнів альдостерону та інсуліну в плазмі крові та супутнього зниження біодоступного NO у патогенезі порушеної судинної релаксації та дисфункції ендотелію при МС [101, 112, 114]. Альдостерон та інсулін підвищують активність сироваткової глюкокортикоїдної кінази 1 (SGK-1), яка, в свою чергу, є головним регулятором активності судинних та ниркових натрієвих (Na⁺) каналів. Підкреслюється значення SGK-1 у патогенезі МС за спостереженнями, що посилення функціональних мутацій в SGK-1 у людей сприяє гіпертонії, інсулінорезистентності та ожирінню. В ендотеліальних клітинах збільшення потоку Na⁺ сприяє реконструкції цитоскелета, зниженню біодоступності NO та дисфункції ендотелію судин. Таким чином, ендотеліальний SGK-1 може представляти собою точку збігу сигналів про інсулін та альдостерон при дисфункції ендотелію артерій, пов'язаній із МС. Таким чином, наше сучасне розуміння зв'язку між інсулінорезистентністю та дисфункцією судин з акцентом на роль посиленої сигналізації SGK-1 як ключового вузла в цьому патологічному процесі [17, 41, 66].

Метаболічний синдром, який об'єднує декілька патологічних станів при своєчасному та правильному лікуванні має зворотній розвиток. Також можна домогтися зменшення розвитку таких захворювань, як: ІХС, ЦД 2-го типу, атеросклероз, інсульт тощо [36, 51, 55]. МС може розвиватися протягом декількох років і в кінцевому результаті він призводить до негативних, а навіть і летальних наслідків [40, 45]. На сьогоднішній день є декілька теорій патогенезу метаболічного синдрому. При метаболічному синдромі спостерігається підвищення індексу маси тіла, інсулінорезистентність та гіперглікемія тощо. Окрім вказаних чинників важливу роль відіграють генетичні та соціальні чинники. Поєднання таких патологічних процесів

призводять до порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, які є передумовою до розвитку метаболічного синдрому [17, 21, 43, 62].

Як відомо, МС є багатофакторною хворобою. У його патогенезі значну роль відіграють різні фактори, такі як хронічне запалення, окиснювальний стрес, резистентність до інсуліну, генетичні фактори, вплив навколишнього середовища, вегетативні порушення та незбалансоване харчування [58].

МС опосередковує більшість прямих медичних наслідків шляхом розвитку інсулінорезистентності (ІР). Клітинні ефекти інсуліну відбуваються за двома основними пострецепторними шляхами - це фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3-K) та мітоген-активована протеїнкіназа (MAP-K). ІР, пов'язана із МС, передбачає шлях PI3-K, який надає метаболічні ефекти інсуліну. Численні та складні патогенетичні шляхи пов'язують ожиріння з розвитком ІР, включаючи хронічне запалення, дисфункцію мітохондрій (з пов'язаною продукцією активних форм кисню та стресом ендоплазматичного ретикулуму), дисбіоз мікробіоти кишечника та реконструкцію жирового матриксу жирової тканини [77, 78, 80]. Сама ІР відіграє ключову роль у розвитку метаболічної дисфункції, включаючи гіпертонію, дисліпідемію та дисглікемію. Крім того, ІР сприяє збільшенню ваги, пов'язаному із вторинною гіперінсулінемією, в результаті чого виникає замкнутий цикл зростання ІР та його метаболічних наслідків [67, 88, 98].

Зрештою, ІР лежить в основі захворювань, пов'язаних із ожирінням, таких як цукровий діабет 2 типу та ІХС. ІР також лежить в основі багатьох злоякісних пухлин, пов'язаних з ожирінням, через вплив компенсаторної гіперінсулінемії на відносно інтактний шлях інсуліну MAP-K, який контролює процеси клітинного росту та мітози [78]. Крім того, нові дані за останні десятиліття підтримують важливу роль центральної ІР, пов'язаної з ожирінням, у розвитку когнітивної дисфункції, включаючи вплив на синаптичну пластичність гіпокампа. Важливо, що ІР в основному є оборотним шляхом своєчасної оптимізації факторів способу життя, які включають регулярне зайняття фізичними навантаженнями з уникненням сидячого стану,

покращення дієти, включаючи збільшення споживання клітковини та достатнього сну. ІР лежить на ключовому перехресті між ожирінням, метаболічною та когнітивною дисфункцією [11, 15, 51, 52].

Одним із важливих компонентів МС є артеріальна гіпертензія (АГ), яка є фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології [19, 37, 43].

АГ при МС виникає внаслідок інсулінорезистентності та підвищення рівня інсуліну, а також дисліпідемії. [35, 50, 71].

Ще одним важливим компонентом МС є ЦД 2-го типу, основним механізмом розвитку якого є порушення вуглеводного та жирового обмінів внаслідок резистентності рецепторів до інсуліну, порушення харчування та спадкової схильності [60, 62, 84, 85].

Також, важливо зазначити, що МС є підґрунтям порушень імунної системи, зокрема клітинного імунітету. З літературних джерел відомо, що основна роль у формуванні клітинного імунітету належить Т-лімфоцитам [5, 7, 9, 14].

При МС спостерігається «виснаження» Т-клітин, а отже і зниження формування імунного захисту [87, 98, 112].

Не менш важлива роль при патогенезі МС є дисфункція гуморального імунітету. Гуморальний імунітет реалізується за допомогою антитіл і є компонентом адаптивної імунної відповіді [45, 55, 67]. Також гуморальний імунітет забезпечує захист і від внутрішньоклітинних мікроорганізмів, зокрема вірусів. В-лімфоцити розпізнають антигени і їх активація сприяє диференціюванню в плазматичні клітини, що секретують антитіла.

Отже, при МС спостерігається дисфункція компонентів імунної системи, що призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекційних захворювань і певних онкологічних процесів [12, 23, 56, 67, 87, 106].

Отже, метаболічний синдром - це сукупність кардіометаболічних факторів ризику з високим рівнем поширеності серед дорослого населення та підвищеними витратами на систему охорони здоров'я у всьому світі [108]. Незважаючи на відсутність консенсусу щодо визначення синдрому та критеріїв

діагностики, він характеризується співіснуванням таких факторів ризику, як абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск, протромботичний та прозапальний стан, інсулінорезистентність та підвищені рівні глюкози. Ці фактори, безперечно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку хронічних захворювань, зокрема ІХС [79].

Метаболічний синдром є глобальною проблемою охорони здоров'я. Розуміння патофізіології цього системного захворювання має вирішальне значення для розробки майбутніх терапевтичних втручань для поліпшення клінічних результатів [138]. МС має складне і багатогранне походження, яке не до кінця вивчене. [115].

Тому, узагальнюючи результати аналізу літератури, на даний час не достатньо з'ясовані клініко-діагностичні механізми взаємозв'язку метаболічних порушень при ішемічній хворобі серця на тлі МС і потребують подальшого поглибленого вивчення.

Ішемічна хвороба серця – це ураження серцевого м'язу, викликане порушенням кровотоку в коронарних артеріях. Інша назва ішемії міокарду – атеросклероз. Його причина – це накопичення у судинах атеросклеротичних бляшок через зростання рівня холестерину (розвиток метаболічного синдрому), в результаті чого просвіт судин звужується і кров не може поступати в той чи інший орган у повному об'ємі [1, 3]. Надзвичайну небезпеку являє собою сума різних компонентів метаболічного синдрому (МС), так як індивідуальний ризик кожного з них підсилює ефекти один одного, тобто вони мають синергічний вплив, і в цілому ризик ІХС стає досить високим. При обстеженні осіб із МС у віці 29-79 років за допомогою комп'ютерної томографії часто виявляли кальцифікацію коронарних артерій хоч клінічно в них не відзначались ознаки ІХС. Метаболічний синдром включає порушення, які супроводжуються розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, інсулінорезистентності (ІР) та абдомінального ожиріння. Такі клінічні прояви супроводжуються розвитком імунодефіцитних станів [3, 4]. Зростання в плазмі крові вмісту неспецифічних маркерів запального процесу слугує індикатором

гострофазної відповіді, причому її амплітуда та характер в певній мірі залежать від активності захворювання [5]. До потенційних прозапальних факторів відносяться окислені ліпопротеїди низької щільності та прозапальні цитокіни [4]. Про- та протизапальні цитокіни є посередниками міжклітинних взаємодій та підтримують місцеве запалення в атеросклеротичній бляшці, активуючи клітини ендотелію та індукуючи експресію молекул адгезії, протромботичну активність ендотелію [4, 6]. На сьогодні залишаються дискусійними питання щодо зміни концентрації нових серцево-судинних біомаркерів у хворих на ІХС, що відображають стан системного запалення, тому дослідження в цьому напрямку є перспективними.

Висновки до розділу 1: Ішемічна хвороба серця займає перше місце по смертності населення в Україні та в світі [27]. Протягом останніх років були отримані переконливі докази високої поширеності кардіоваскулярної патології у пацієнтів з метаболічним синдромом [35]. Наявність супутнього метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця погіршує перебіг основного захворювання та має несприятливий прогноз, а навіть і летальні випадки [32].

Отже, виявлення у пацієнта зростання рівня індексу маси тіла, дисліпідемії, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії підсилює ефекти один одного, тобто вони мають синергічний вплив, і в цілому ризик розвитку ІХС стає досить високим.

Метаболічний синдром - це накопичення кількох розладів, які в сукупності підвищують ризик розвитку у людини атеросклеротичних змін при серцево-судинних захворюваннях, резистентності до інсуліну тощо [14,33]. Хронічна гіперглікемія поряд із супутніми мікро- та макро-судинними змінами призводить до уповільненого загоєння ран внаслідок їх дисфункції [9].

ІЛ-6 є одним із цитокінів, що вивільняються як макрофагами, так і адипоцитами [68], і було показано, що його рівні підвищуються при інсулінорезистентності та ожирінні. Фактично відомо, що ІЛ-6 регулює метаболізм жиру та глюкози, опосередковуючи резистентність до інсуліну за

допомогою різних складних механізмів [69]. Цей цитокін діє на різні тканини, що призводить до метаболічних ефектів ожиріння. У печінці ІЛ-6 збільшує вироблення реагентів гострої фази, включаючи СРР. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що високі рівні СРР мають найсильнішу кореляцію з серцевими подіями, ЦД2 та МС [70]. ІЛ-6 також сприяє протромботичному стану шляхом підвищення рівня фібриногену, іншого реагенту гострої фази [71]. Крім того, ІЛ-6 націлюється на інші тканини, такі як ендотеліальні клітини, щоб сприяти експресії молекул адгезії судинних клітин, що призводить до атеросклерозу судинної стінки, запалення та дисфункції [72].

Ці дані підтверджують роль ІЛ-6 у виникненні резистентності до інсуліну, але не підтверджують гіпотезу про те, що ІЛ-6 бере участь у недостатності β -клітин [22, 25, 45, 56, 106].

ІЛ-18 є прозапальним цитокіном, пов'язаним з резистентністю до інсуліну та ризиком ЦД2 [26]. ІЛ-18 стимулює вироблення гамма-інтерферону (IFN- γ) [27, 28], який, у свою чергу, ймовірно, причетний до патогенезу атеросклерозу [29–31]. ІЛ-18 є цитокіном, який є предиктором метаболічного синдрому [27]

TNF α є ще одним цитокіном, що виробляється в жировій тканині, в основному з локальних макрофагів, і його виробництво також змінюється пропорційно масі жирової тканини та корелює з резистентністю до інсуліну, обидва є основними ознаками МС [68,73]. TNF α здійснює свій патогенний вплив, порушуючи передачу сигналів інсуліну в адипоцитах і гепатоцитах через фосфорилування серину та інактивацію рецепторів інсуліну та сигнальних молекул, що передаються нижче, що призводить до зниження метаболічних ефектів інсуліну [74]. TNF α також сприяє резистентності до інсуліну, індукуючи печінковий ліполіз [75].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика груп обстежених осіб

Робота виконана на базі клініко-діагностичної лабораторії кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № РЛ 011-14 від 04.02.2014 р.) та ТзОВ «Медичний центр Святої Параскеви» (свідоцтво про атестацію № 003589 від 24.12.2013 р.). Підбір хворих для обстежень був проведений працівниками кафедри сімейної медицини для забезпечення виконання спільної наукової теми обох кафедр.

Для дослідження проводили обстеження хворих на ІХС (з метаболічним синдромом та без метаболічного синдрому), що перебували на лікуванні в комунальній міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги. Всього було взято для обстеження 150 пацієнтів у віці 47–67 років (середній вік $(56,17 \pm 4,12)$ років), з них чоловіків 68,4 %. У 60 пацієнтів була верифікована ІХС без метаболічного синдрому, у інших 60 пацієнтів була верифікована ІХС з метаболічним синдромом. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, в яку ввійшли 30 практично здорових осіб (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Характеристики хворих на ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом, що приймали участь у дослідженні ($M \pm m$)

Параметр, од. виміру	Загальна кількість (n = 120)	Група 1 (n = 60)	Група 2 (n = 60)
Вік (роки)	51,57±9,83	50,29±8,66	52,71±9,81
Стать (% чоловіків)	54,07	50,0	58,33
ІМТ (кг/м ²)	26,62±3,85	25,64±3,35	29,60±3,80
ЦД у сімейному анамнезі, %	24,2	13,5	38,5
Куріння, %	22,4	19,6	28,9

Діагноз ІХС був верифікований за допомогою електрокардіографічного, коронарографічного, ехокардіографічного методів обстеження відповідно до рекомендацій ВООЗ, а також Європейського товариства кардіологів.

Метаболічний синдром оцінювали на основі клінічних показників. Підбір хворих проводили, враховуючи заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних Законів України. Комісія з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького не виявила порушення морально-етичних норм під час проведення досліджень (протокол засідання № 2 від 09.05.2022 р.).

2.2 Лабораторні методи дослідження

Для дослідження вуглеводного, ліпідного обміну та гормонального спектру, рівнів С-реактивного протеїну, прозапальних та протизапальних цитокінів використовували сироватку крові. Для дослідження загального аналізу крові, клітинного імунітету, глісованого Нб використовували периферичну кров. Забір крові у пацієнтів проводили натще вранці з ліктьової вени у кількості 5 мл при поступленні, або на наступний день після поступлення на стаціонарне лікування.

Після утворення згустку кров центрифугували протягом 5 хв при 3000 обертів за хвилину. Одну частину сироватки використовували відразу для визначення показників, а іншу відбирали в 5 пластикових пробірок по 0,3 мл, заморожували та зберігали при температурі -20°C для подальшого проведення досліджень.

Визначення рівня загального холестеролу у сироватці крові [1, 2]

Для визначення загального холестеролу (ХС) застосовували колориметричний ензиматичний метод з ліпідвисвітлюючим фактором.

Принцип методу: холестерол виявляється після його ензиматичного гідролізу і окиснення. Індикаторна речовина, за допомогою якої визначається холестерол – хінонімін, утворюється з пероксиду гідрогену та 4-амінофеназону в присутності фенолу і пероксидази.

- 1) Ефір холестеролу + H₂O (холестеролестераза) → холестерол + жирні кислоти
- 2) Холестерол + O₂ (холестеролоксидаза) → холестен-3-ОН + H₂O₂
- 3) H₂O₂ + 4-амінофеназон + фенол (пероксидаза) → хінонімін + 4H₂O

Вимірювання проводять при довжині хвилі 500 нм та температурі 20 – 25°C проти бланк-реагенту.

Концентрацію загального ХС виражали у ммоль/л.

Визначення триацилгліцеролів у сироватці крові [1,2]

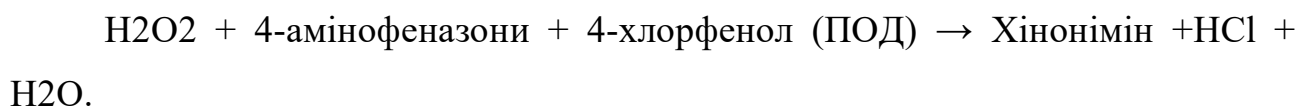
Триацилгліцероли визначали колориметричним ензиматичним методом (GPO-PAF).

ТГ виявляються після їхнього ензиматичного гідролізу ліпазами по кількості хіноніміну, який утворюється з 4-амінопірину, 4-хлорфенолу і пероксиду гідрогену під впливом пероксидази.

Принцип методу полягає в ініційованому триацилгліцерилами послідовному протіканні чотирьох ферментативних реакцій, що відбуваються за участю ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ), гліцеролкінази (ГК), гліцеролфосфатоксидази (ГФО) і пероксидази:

- 1) Триацилгліцероли (ЛПЛ) → Гліцерол + Жирні кислоти;
- 2) Гліцерол + АТФ (ГК) → Гліцерол + 3-фосфат + АДФ;
- 3) Гліцерол + 3-фосфат + O₂ (ГФО) → Дигідроксифетонфосфат + H₂O₂.

Пероксид гідрогену в присутності пероксидази вступає в реакцію з р-хлорфенолом і р-амінофеназоном (р-аміноантипірин) з утворенням хінонімінового залишку червоного кольору:



Інтенсивність забарвлення хіноніміну (червоного кольору) прямо пропорційна концентрації триацилгліцеринів у пробі.

Виміри проводять при 37°C, при довжині хвилі 578 нм, 593 нм.

Концентрацію триацилгліцеролів виражали у ммоль/л.

Визначення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності [1,2]

ЛПВЩ виявляли ензиматичним тестом у сироватці крові.

HUMANs HDL Cholesterol liquicolor є гомогенним ензим тестом для визначення ЛПВЩ.

Принцип методу полягає у проведенні двох специфічних етапів:

- 1) хіломікрони, ЛПДНЩ, ЛПНЩ холестерол є специфічними елементами і руйнуються під час ферментативної реакції;
- 2) визначення холестеролу з ЛПВЩ фракції виконується шляхом проведення специфічної ензиматичної реакції в присутності специфічного для ЛПВЩ субстрату.

Дане поєднання етапів робить пробу більш специфічною для визначення ХС-ЛПВЩ, ніж інші методи.

Розрахунок проводиться при довжині хвилі 578 нм, 593 нм проти бланк-реагенту при температурі 37°C.

Концентрацію ХС ЛПВЩ виражали у ммоль/л.

Визначення рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності у сироватці крові [1,2]

Для виявлення рівня ХС-ЛПНЩ проводили ензиматичний кольоровий тест (LDL Cholesterol liquicolor компанії HUMAN). Він застосовується для кількісного визначення ХС-ЛПНЩ і є гомогенним ензиматичним тестом.

ЛПНЩ розглядається як ліпід-компонент, що збільшує ризик коронарно-серцевих захворювань.

Принцип методу базується на двох етапах. На 1-му етапі хіломікрони, ЛПВЩ і ЛПДНЩ направлено видалюються за допомогою ферментних реакцій.

На 2-му - залишковий ЛПНЩ визначається за допомогою добре відомих ензиматичних реакцій з застосуванням ЛПНЩ-специфічних сурфактантів (поверхнево-активних речовин). Завдяки наявності цих 2 етапів даний тест є більш специфічний, ніж інші методи.

Концентрацію ХС ЛПНЩ виражали у ммоль/л.

Визначення вмісту глюкози у сироватці крові [1,2]

Вміст глюкози визначали ензиматичним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу. Метод ензиматичний (з гексокіназою). Гексокіназа каталізує фосфорилування глюкози в результаті чого утворюється глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, яка взаємодіє з NAD утворює NADH.

Концентрація NADH прямо пропорційна концентрації глюкози.

Концентрацію глюкози виражали у ммоль/л.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну в цільній крові [1,2]

Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали колориметричним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу. Цільна кров пацієнта взята з антикоагулянтом, попередньо обробляється лізуючим розчином. При цьому проходить руйнування і окислення молекул гемоглобіну.

У гемолізаті визначається гемоглобін (ціанідним колориметричним методом). Метод визначення глікозильованого гемоглобіну в цьому гемолізаті базується на зміні оптичної густини середовища, зв'язаної з утворенням великих комплексів із фрагментів глікозильованого гемоглобіну і прикріплених до них антитіл до глікозильованого гемоглобіну. Антитіла закріплені на латексних частинках. Антитіла знаходяться в надлишку, тому залишившись вільними, зв'язуються з синтетичним полімером, подібним по своїй структурі з справжнім глікозильованого гемоглобіну. Чим більший вміст глікозильованого гемоглобіну в гемолізаті, тим менше вільних антитіл

залишається в розчині, тим нижча концентрація «штучних» комплексів, тим менша мутність розчину.

Концентрацію глікозильованого гемоглобіну виражали у %.

Визначення вмісту С-пептиду у сироватці крові [1,2]

Вміст С-пептиду визначали на автоматичному електрохемілюмінесцентному аналізаторі COBAS e 411.

Принцип методу. В основі тесту лежить конкурентний електрохемілюмінесцентний імуноаналіз (сендвіч) з використанням біотинільованого моноклонального С-пептидного специфічного антитіла та моноклонального С-пептидно-специфічного антитіла, міченого комплексним комплексом рутенію, для формування сендвіч-комплексу.

Концентрацію С-пептиду виражали у нг/мл.

Визначення вмісту креатиніну у сироватці крові [1, 2].

Вміст креатиніну визначали колориметричним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу: у лужному середовищі пікринова кислота взаємодіє з креатиніном з утворенням помаранчево-червоного забарвлення.

Інтенсивність утворення забарвлення прямо пропорційна концентрації креатиніну у пробі.

Концентрацію креатиніну виражали у мкмоль/л.

Визначення вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові [3]

Вміст С-реактивного протеїну визначали за допомогою набору реактивів CRPLX «Roche Diagnostics» на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus.

Принцип методу полягає у тому, що людський СРП аглютинуює з латексними частинками, на яких закріплені антитіла до людського СРП. Ступінь помутніння розчину визначали турбідиметрично при $\lambda = 552$ нм.

Концентрацію С-реактивного протеїну виражали у мг/л.

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-1 β у сироватці крові [3]

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-1 β проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-1 β , сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до ІЛ-1 β з біотином та калібрувальні зразки, що містять ІЛ-1 β . Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію ІЛ-1 β у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-6 у сироватці крові [3]

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-6 проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-6, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до ІЛ-6 з біотином та калібрувальні зразки, що містять ІЛ-6. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію ІЛ-6 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-18 у сироватці крові [3]

Визначення рівня інтерлейкіну ІЛ-18 проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-18, сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до ІЛ-18 з біотином та калібрувальні зразки, що містять ІЛ-18. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію ІЛ-18 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення концентрації N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного гормону [3]

Визначення рівнів Nt-proBNP проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення базується на одностадійному твердофазному імуноферментному аналізі з застосуванням двох типів моноклональних антитіл до Nt-proBNP.

У лунках планшети при додаванні досліджуваного зразка і кон'югату під час інкубації відбувається зв'язування сироваткового Nt-proBNP з моноклональними антитілами до Nt-proBNP, іммобілізованими на внутрішній

поверхні лунок, і моноклональними антитілами до Nt-proBNP, кон'югованими з пероксидазою.

Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувається зафарбовування розчину в лунках. Ступінь зафарбовування пропорційна концентрації Nt-proBNP в аналізуючих пробах. Після вимірювання величини оптичної густини розчину в лунках на основі калібрувального графіку розраховується концентрація Nt-proBNP в аналізованих зразках та виражається у пг/мл.

Визначення показників гемограми [3]

Для визначення показників гемограми використовували гематологічний аналізатор Swelab Alfa Plus, принцип методу – протічна цитометрія.

Визначення вмісту імуноглобулінів в сироватці крові [3]

Визначення рівня імуноглобулінів А, G, М проводили у сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ Україна» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення імуноглобулінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла імуноглобулінів, сорбовані на поверхні лунок розбірної планшети, кон'югати поліклональних антитіл до імуноглобулінів з біотином та калібрувальні зразки, що містять імуноглобуліни. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію імуноглобулінів у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові [3]

Принцип методу ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що циркулюють у крові, високомолекулярним поліетиленгліколем (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да та подальшим обліком результатів прямим спектрофотометруванням при довжині хвилі 450 нм.

Для визначення середньо молекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) використовували відповідно 4% розчин поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да. В контролі - 2,7 мл боратного буферу, в досліді - 2,7 мл розчину ПЕГ-6000 відповідної концентрації. В пробірки додавали по 0,3 мл розведеної в 3 рази досліджуваної сироватки, пробірки струщували та інкубували 60 хв. при +22°C. Визначення концентрації проводили на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію ЦІК визначали множенням показника екстинкції на 1000 і виражали в умовних одиницях (ум. од.).

Кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл непрямим імунофлюоресцентним методом [3]

Принцип методу. Для дослідження системи клітинного імунітету використовувався метод непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диференційних антигенів поверхні лімфоцитів.

Основні методи оцінки імунітету пов'язані з визначенням кількості та функціональної активності Т- та В-лімфоцитів та їх субпопуляцій. У зв'язку із цим, важливою процедурою підготовчого етапу є виділення чистої суспензії лімфоцитів периферичної крові на градієнті густини фікол-верографіну (1,077). Центрифугуючи периферичну кров після нашарування на градієнт, вдається розділити клітини, що мають різну густину нижчу (лімфоцити, моноцити) та вищу (еритроцити, гранулоцити), ніж 1,077.

Для виділення лімфоцитів периферичну кров з ліктьової вени в об'ємі 1 мл брали в пробірку, що містить 2,7% розчин K_2EDTA . У центрифужну пробірку наливали 0,6 мл градієнта густини, на нього за допомогою піпетки по стінці нашаровували розведену у 3 рази забуференим фосфатами фізіологічним розчином (ЗФР) кров із антикоагулянтном. Співвідношення градієнт-плазма витримували в межах 1:2 - 1:4. Пробірки центрифугували протягом 30-40 хв із прискоренням 1500-1800 об/хв. При кімнатній температурі у процесі центрифугування еритроцити та гранулоцити “провалюються” у градієнт та осідають на дно пробірки. На верхній межі градієнта при правильному розділенні утворювалося рихле кільце білуватого кольору, що складалося в основному з лімфоцитів із домішками моноцитів. З білуватого кільця пастерівською піпеткою відбирали завис мононуклеарних клітин у суху конічну центрифужну пробірку. До суспензії лімфоцитів додавали 3 - 4 мл ЗФР і вміст пробірки старанно перемішували. Після цього центрифугували з прискоренням 1500-1800 об/хв протягом 5 хв при кімнатній температурі. Надсадову рідину видаляли, а процедуру відмивання повторювали ще два рази. Після промивання готували робочу концентрацію лімфоцитів, що містила 2 млн клітин в 1 мл.

На знежирене предметне скло наносили 5 крапель по 5 мкл (кількість крапель залежить від кількості популяцій та субпопуляцій, що визначаються) суспензії виділених і відмитих лімфоцитів. Поміщали скло у вологу камеру і залишали при $+4^{\circ}C$ для осідання клітин у строго горизонтальному положенні. Через 40 хв скло виймали із холодильника, знімали фільтрувальним папером надлишок рідини і швидко висушували шар клітин, який утворився, при кімнатній температурі під вентилятором.

Для фіксації цитологічні препарати розміщали в камері, що наповнена випарами 10% розчину формаліну, на 3 хв. Після фіксації мазки швидко занурювали у склянку з ЗФР.

На зафіксований препарат наносили моноклональні антитіла першого порядку, які зв'язуються з антигенами на поверхні досліджуваних лімфоцитів (анти- $CD3^{+}$ – Т-лімфоцити; анти- $CD4^{+}$ – Т-хелпери; анти- $CD8^{+}$ – Т-супресори;

анти-CD19+ – В-лімфоцити; анти-CD23+ – активовані В-лімфоцити; анти-CD56+ – NK-клітини). Поміщали препарат у вологу камеру при температурі +4°C. Через 60 хв мазок виймали з вологої камери та промивали спочатку легким струменем ЗФР, а пізніше занурюванням скла в 3 склянки з ЗФР протягом 5 хв. Надлишок вологи на препараті підсушували фільтрувальним папером. На кожен окреслену ділянку наносили антитіла другого порядку, які мічені флюоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ). Знову поміщали у вологу камеру при температурі +4° С на 30-45 хв. Після інкубації препарат промивали струменем ЗФР, а потім занурюванням скла у 3 склянки із ЗФР. Отриманий препарат висушували у темному місці.

Лімфоцити, мічені ФІТЦ, в ультрафіолеті світяться зеленим. Рахували відсоток лімфоцитів, які світяться, у люмінесцентному мікроскопі, використовуючи нефлюоресціюючу імерсійну олію.

2.3 Статистична обробка результатів

Статистичну обробку одержаних даних проводили використовуючи математичні методи та програму STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA) з наступним аналізом результатів досліджень [5].

Визначали основні статистичні показники, такі як середнє арифметичне значення (M) та стандартну похибку середнього арифметичного (m). На рисунках та у таблицях результати були представлено у вигляді $M \pm m$.

Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали вірогідною за значення $p < 0,05$.

Кожен показник тестували на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. У залежності від умов експерименту та розподілу даних відмінності між групами оцінювали за допомогою парного або непарного t критерію і непараметричних критеріїв Манна-Уїтні.

З метою виявлення кореляційних зв'язків визначали коефіцієнт лінійної кореляції $|r|$ між усіма досліджуваними показниками. Силу зв'язку оцінювали за

абсолютним значенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона, вважаючи, що при $r \leq 0,25$ взаємозв'язок слабкий, $0,25 < r < 0,75$ – взаємозв'язок середньої сили, $r \geq 0,75$ – кореляційний зв'язок сильний.

При непараметричній мірі статистичної залежності між двома змінними ми використовували коефіцієнт кореляції Спірмена [5].

РОЗДІЛ 3

БІОХІМІЧНИЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1. Вміст NT-PROBNP і ST2 як маркерів функціонального стану міокарда при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому

Оскільки ІХС – захворювання, при якому виникає дисбаланс між кровопостачанням міокарда і метаболічними його потребами важливо є оцінювати вчасно ступінь цих порушень і сприяти профілактиці розвитку ускладнень. Біологічними маркерами серцевих розладів вважають рівні ST 2 та NT-proBNP в сироватці крові хворих на ІХС на тлі МС (таблиця 3.1; рис. 3.1, 3.2).

Таблиця 3.1 - Показники ST 2 та NT-proBNP у пацієнтів з ІХС та на тлі метаболічного синдрому

Група контролю (n=30)	Групи хворих	
	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
ST 2 (нг/мл)		
8,5±0,21	18,36±0,10*	19,68±0,19*
NT-proBNP (пг/мл)		
90,0±0,12	78,86±0,10	236,62±0,09*#

Примітки (тут та в наступних таблицях і рисунках) розділу 3:

- 1) * - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$);
- 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками групи хворих на ІХС ($p < 0,05$).

Вміст ST 2 в сироватці крові хворих на ІХС на тлі МС перевищує показники норми у 2,32 раза ($p < 0,05$), у хворих на ІХС, вміст ST 2 перевищує контроль у 2,16 раза ($p < 0,05$) (рис. 3.1). Між показниками в групах пацієнтів не виявляється вірогідна відмінність ($p > 0,05$).

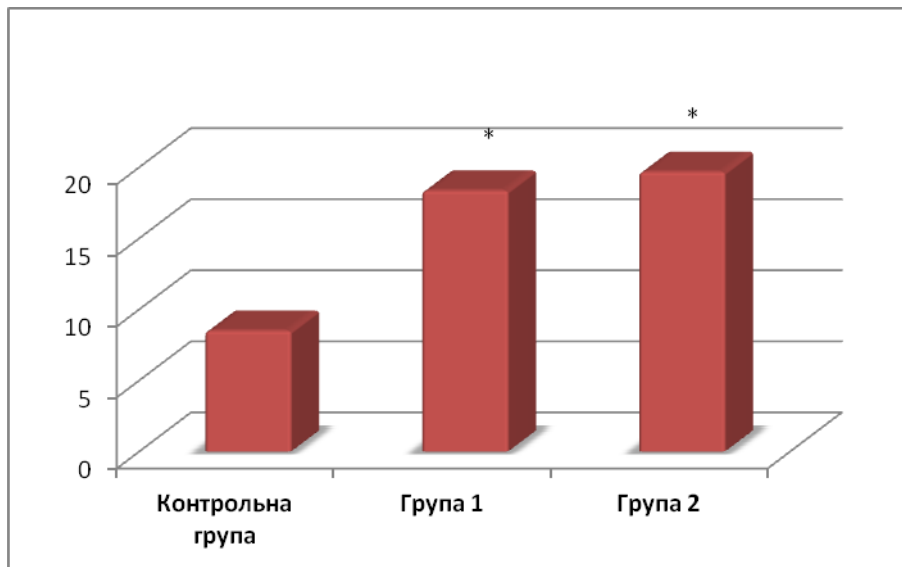


Рис 3.1 – Вміст ST 2 в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст NT-proBNP у сироватці крові хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищував показник норми у 2,6 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів з ІХС, рівень NTproBNP знаходився в межах показника норми ($p > 0,05$) (рис. 3.2).

Виялена вірогідна різниця між рівнем NTproBNP у пацієнтів з ІХС на тлі МС відносно рівня NTproBNP у пацієнтів з ІХС: показник при ускладненні метаболічним синдромом перевищував значення у пацієнтів без МС у 3,8 рази ($p < 0,05$). Підвищений рівень NTproBNP у групі хворих на ІХС на тлі МС вказує на більш виражене ішемічне ураження міокарду, недостатність серця та наявність запального процесу.

У пацієнтів з ІХС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником ST 2 та прозапальними маркерами, показниками Т-клітинного імунітету, а також прозапальними маркерами ($p < 0,05$). Також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показником NT-proBNP та

процентним вмістом В-лімфоцитів ($r = 0,92$; $p < 0,05$), а також сильні негативні кореляційні зв'язки з СРП та показниками ліпідного обміну ($p < 0,05$).

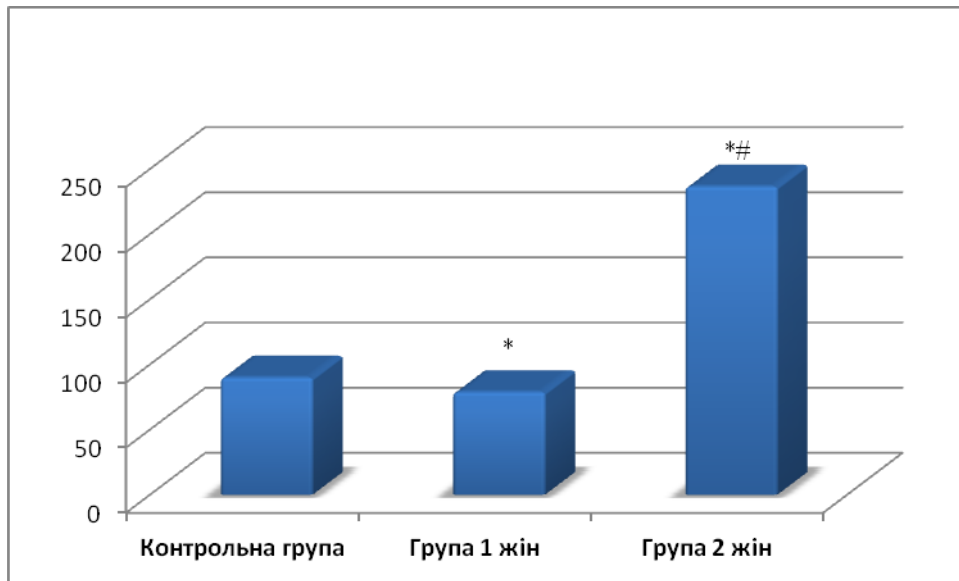


Рис. 3.2 – Вміст NT-proBNP в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

У пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником ST 2 та NT-proBNP ($r = 0,90$; $p < 0,05$), а також прозапальними маркерами, Т-хелперами ($p < 0,05$). На основі опрацьованих лабораторних даних можемо зробити висновок, що ST 2 позитивно корелює з показниками NT-proBNP у пацієнтів ІХС на тлі МС, що може вказувати на наявність у даних пацієнтів ішемічних та метаболічних порушень.

3.2. Показники гормональної активності та вуглеводного обміну у хворих на ІХС на тлі метаболічним синдромом

При аналізі отриманих результатів лабораторних досліджень крові пацієнтів виявлено вірогідні відмінності показників різних груп (таблиця 3.2; рис. 3.3, 3.4, 3.5).

Згідно з результатами досліджень, рівень лептину у групі 1 вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок на 16 % ($p < 0,05$), а у чоловіків на 22 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 - Показники лептину, глюкози, Hb A_{1c} у пацієнтів з ІХС та з ІХС на тлі МС

Група контролю, n=30		Групи хворих			
		Група 1 (n=60)		Група 2 (n=60)	
Лептин (нг/мл)					
жінки	чоловіки	Жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
7,4 ± 0,8	3,8 ± 0,3	8,8 ± 0,8*	4,85 ± 0,4	40,85 ± 3,7*#	14,87 ± 1,7*#
Гендерний показник лептину (ГПЛ)					
1,95		1,81		2,75	
Глюкоза (ммоль/л)					
3,8 ± 0,1		5,88 ± 0,19*		6,63 ± 0,10*#	
Глікований Hb %					
4,1 ± 0,2		6,44 ± 0,17*		6,50 ± 0,9*	
С-пептид (нг/мл)					
3,20 ± 0,24		1,17 ± 0,10		1,02 ± 0,1*#	

Показники рівня лептину в пацієнтів групи 2 перевищували показники контрольної групи у жінок у 5,5 раза ($p < 0,05$), а у чоловіків у 4 рази ($p < 0,05$). Показники групи 2 перевищували рівень лептину у групі 1: у 4,6 рази у жінок та у 3 рази у чоловіків ($p < 0,05$).

Виявлена гіперлептинемія при метаболічному синдромі замикає хибне коло, яке призводить до клінічних проявів.

Можна вирахувати «гендерний» показник лептину (ГПЛ): співвідношення рівнів лептину у жінок та чоловіків в контрольній групі та при патології (рис. 3.4).

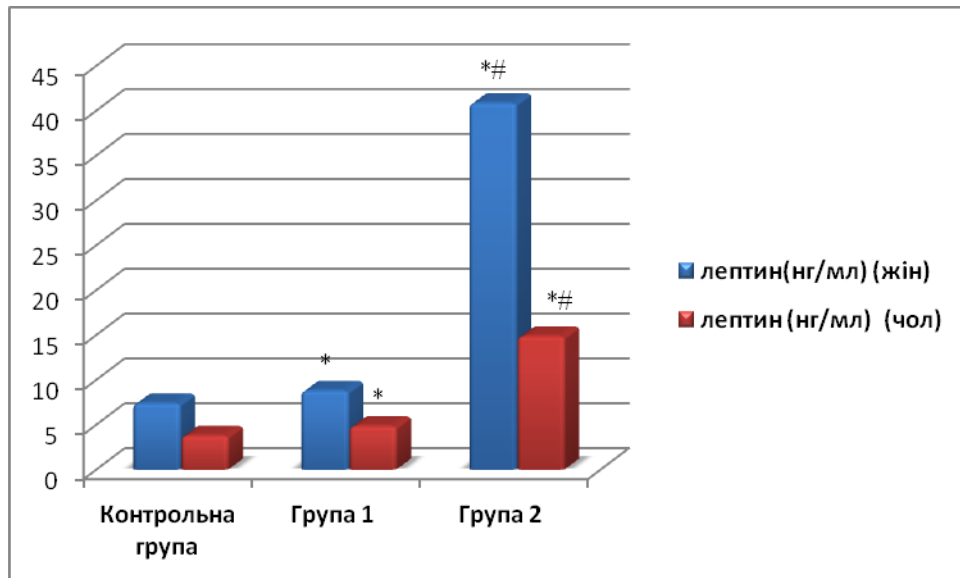


Рис. 3.3 – Вміст лептину в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому

ГПЛ в групі 1 становив $1,81 \pm 0,10$, що статистично вірогідно не відрізнялося від показника контролю ($1,95 \pm 0,15$; $p > 0,05$). В групі 2 ГПЛ становив $2,75 \pm 0,20$, що статистично вірогідно перевищувало контрольне значення на 41% і на 52% перевищував ГПЛ групи 1 ($p < 0,05$).

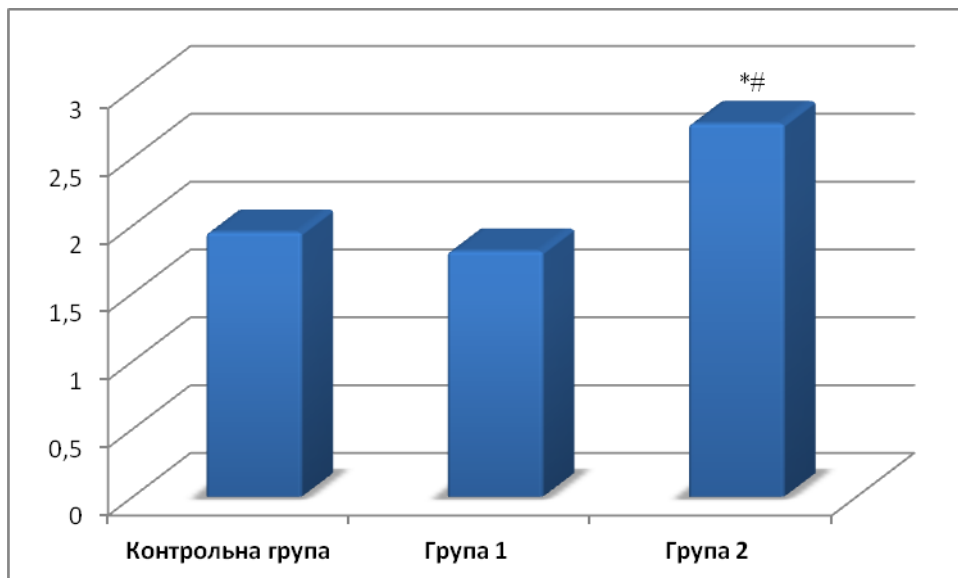


Рис. 3.4. Співвідношення рівнів лептину у жінок до рівнів лептину у чоловіків (ГПЛ) у обстежуваних групах.

Отримані дані свідчать про більш виражену гіперлептинемію у жінок і як наслідок більшу схильність до ожиріння, що значно ускладнює клінічні прояви і перебіг багатьох хвороб, в тому числі ішемічної хвороби серця.

Вміст глюкози (рис. 3.5) в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники норми на 35 % ($p < 0,05$), але знаходився в межах референтних величин. У хворих на ІХС на тлі МС вміст глюкози перевищує контроль на 43 % ($p < 0,05$). Між показниками в групах пацієнтів теж виявляється вірогідна різниця ($p < 0,05$): показники пацієнтів групи хворих на ІХС є нижчими за показники при ускладненні метаболічним синдромом на 19% ($p < 0,05$). Виявлена гіперглікемія у пацієнтів з метаболічним синдромом є одним із патологічних чинників, які складають хибне коло розвитку захворювань серцево-судинної системи.

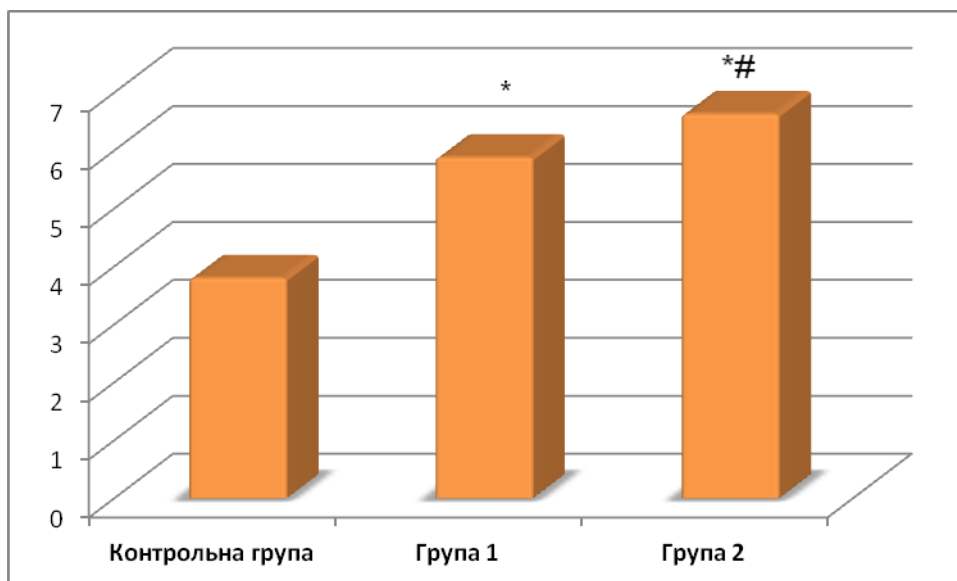


Рис. 3.5 – Вміст глюкози в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст Нb A_{1c} (рис. 3.6) в крові хворих на ІХС та на тлі МС перевищує контроль на 58% ($p < 0,05$), а між групами даний показник статистично не відрізняється ($p > 0,05$).

Одномоментне визначення вмісту глюкози в крові пацієнтів не дає уявлення про стан вуглеводного обміну, особливо коли порушення є приховані.

Одним із важливих показників вуглеводного обміну є вміст інсуліну, гормону, який регулює глікемію, забезпечує проникнення глюкози в клітини. В лабораторній практиці використовують визначення концентрації С-пептиду, який дозволяє показувати кількість ендogenous інсуліну.

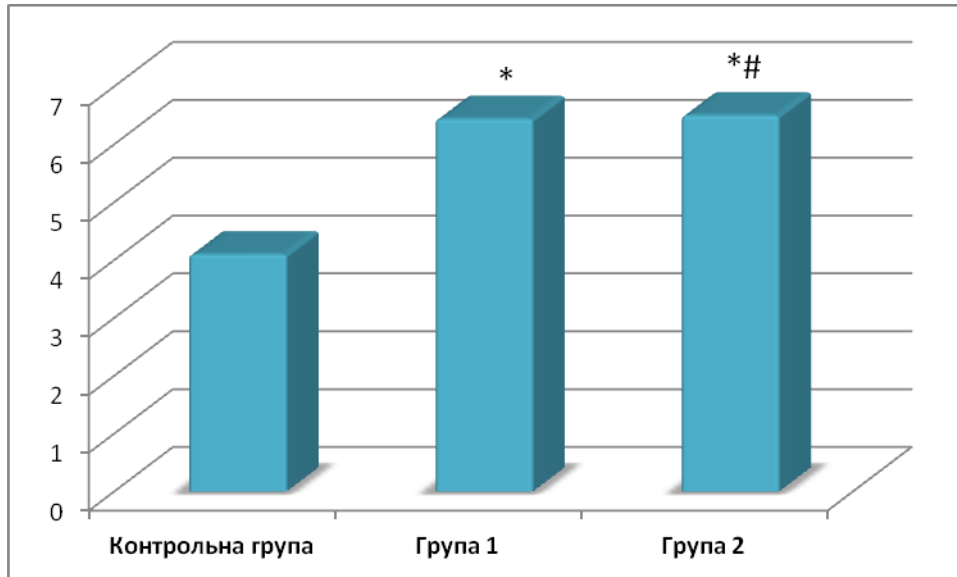


Рис. 3.6 – Вміст Hb A_{1c} в крові при ішемічній хворобі серця та на тлі метаболічного синдрому.

В нашому дослідженні (рис. 3.7) ми виявили зниження вмісту С-пептиду в крові пацієнтів групи 1 в 2,7 раза, а групи 2 – в 3,1 раза ($p < 0,05$). Між групами пацієнтів виявлено більш виражене зниження С-пептиду в групі 2 на 15% ($p < 0,05$).

Це свідчить, що при ІХС на тлі метаболічного синдрому наявні більш виражені дисметаболічні зміни: гіперлептинемія, глюкозимія, підвищений рівень Hb A_{1c}, знижений вміст С-пептиду.

Дослідження показали, що ожиріння супроводжується високим рівнем лептину, який поглиблює резистентність до інсуліну та є тригером розвитку ІХС.

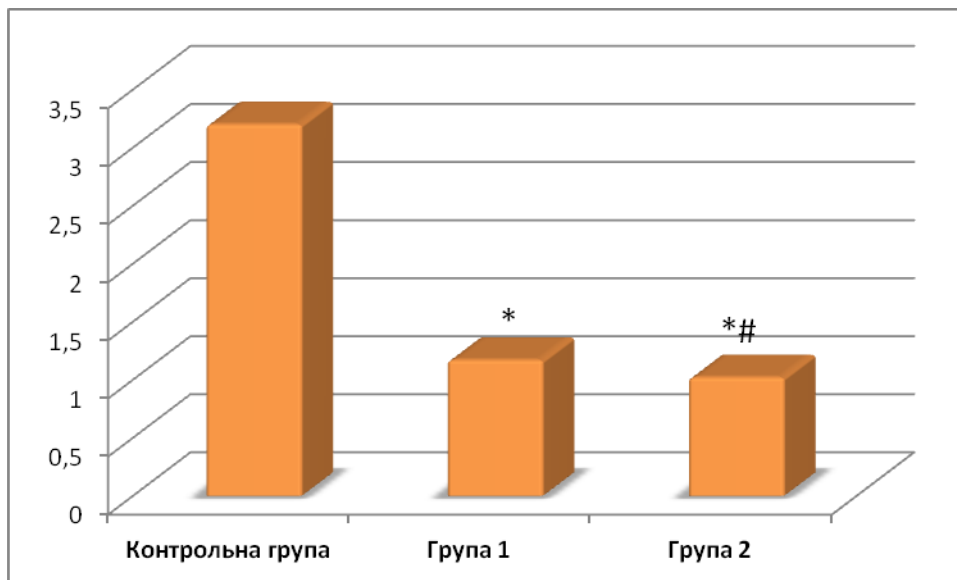


Рис. 3.7 – Вміст С-пептиду в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому

Виявлено у пацієнтів з ІХС сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем глюкози та $\text{TNF-}\alpha$ ($r = 0,98$; $p < 0,05$), IL-18 ($r = 0,98$; $p < 0,05$), кількістю лейкоцитів, популяціями лейкоцитів та субпопуляціями лімфоцитів ($p < 0,05$). Це підтверджує патогенетичні зв'язки гіперглікемії з прозапальними цитокінами, лейкоцитозом, активацією клітинної та гуморальної ланок імунітету.

У пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем глюкози та IL-18 ($r = 0,98$; $p < 0,05$); сильні від'ємні кореляційні зв'язки між рівнем глюкози та IL-1 ($r = -0,98$; $p < 0,05$), рівнем холестеролу ($r = -0,99$; $p < 0,05$), СРП ($r = -0,99$; $p < 0,05$), рівнем триацилгліцеролів ($r = -0,77$; $p < 0,05$), кількістю лейкоцитів, еозинофілів ($p < 0,05$). В умовах наявності метаболічного синдрому при ІХС виявляється прямий патогенетичний зв'язок гіперглікемії з прозапальним інтерлейкіном, який активує клітинну ланку неспецифічного імунітету (фагоцитоз). Також виявляється пригнічуючий вплив гіперглікемії на інші ланки імунного захисту та показники обміну ліпідів.

3.3. Показники ліпідного обміну при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому

При аналізі отриманих результатів лабораторних досліджень крові виявлено вірогідні відмінності показників у пацієнтів різних груп (таблиця 3.3).

Вміст загального холестеролу (рис. 3.8) в сироватці крові пацієнтів групи 1 не перевищує показники норми ($p > 0,05$), у пацієнтів групи 2 рівень ХС перевищує показники норми на 28 % ($p < 0,05$), а показники 1 групи пацієнтів на 35 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 - Показники ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС та з ІХС на тлі МС

Група контролю	Групи хворих	
	Група 1	Група 2
ХС (ммоль/л)		
$3,70 \pm 0,12$	$3,5 \pm 0,10$	$4,74 \pm 0,09^{*}\#$
ТГ (ммоль/л)		
$1,0 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,05$	$2,64 \pm 0,12^{*}\#$
HDL-холестерол (ммоль/л)		
$1,62 \pm 0,08$	$1,11 \pm 0,05^{*}$	$0,90 \pm 0,03^{*}$
LDL-холестерол (ммоль/л)		
$2,16 \pm 0,13$	$2,57 \pm 0,10^{*}$	$2,92 \pm 0,12^{*}\#$
КА		
$0,96 \pm 0,10$	$2,15 \pm 0,12^{*}$	$3,74 \pm 0,22^{*}\#$

У хворих на ІХС та при ускладненні МС середній показник холестеролу знаходиться в межах референтних величин, хоча в групі 2 вміст холестеролу перевищує контрольні значення на 28%, а показник групи 1 на 35 % ($p < 0,05$).

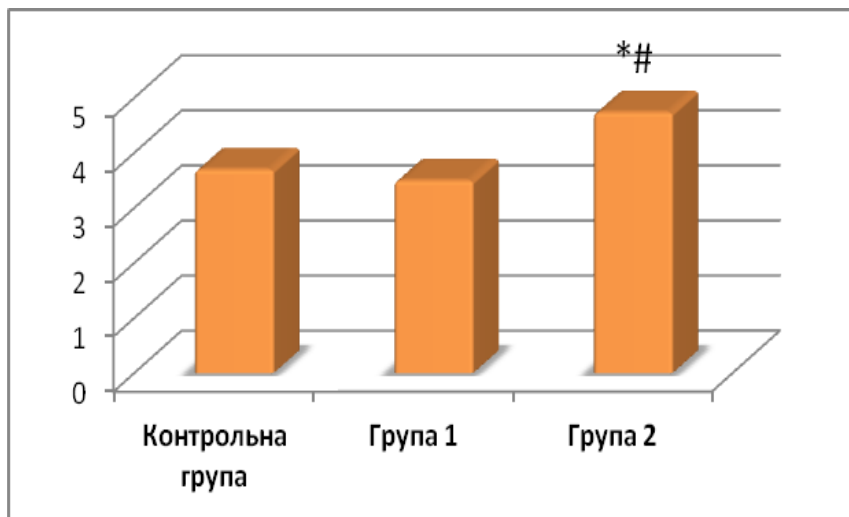


Рис. 3.8 – Вміст загального холестеролу (ХС) в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому

Вміст триацилгліцеролів (рис. 3.9) у сироватці крові пацієнтів групи 1 вірогідно перевищує показники норми в 1,75 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів групи 2 рівень ТГ перевищує показники норми у 2,6 раза, а показники групи 1 у 1,5 раза ($p < 0,05$).

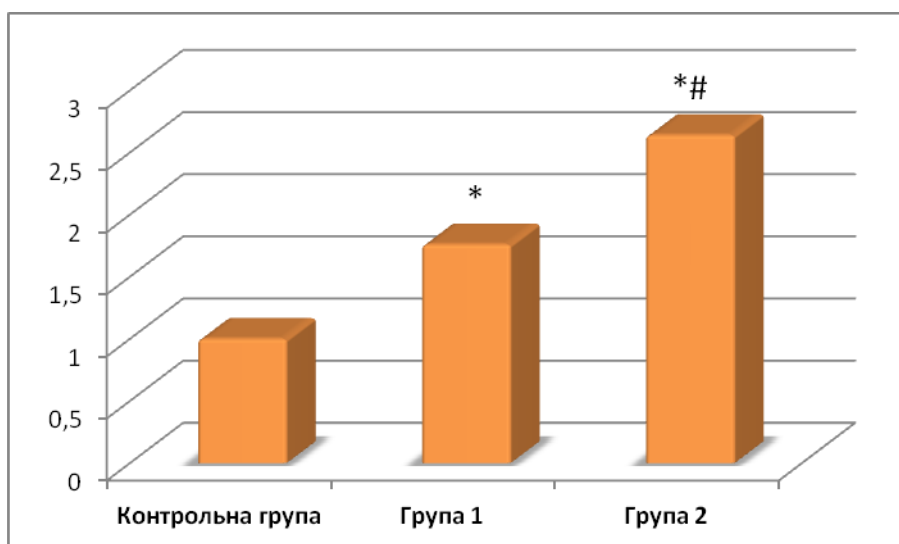


Рис. 3.9 – Вміст триацилгліцеролів (ТГ) в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому

Саме підвищений рівень триацилгліцеролів свідчить про наявність ожиріння, як основної клінічної ознаки метаболічного синдрому та вказує на

порушення ліпідного обміну. Підвищений рівень триацилгліцеролів є фактором ризику розвитку атеросклерозу, коронарного синдрому, ішемічної хвороби серця.

Важливою транспортною формою ліпідів є ліпопротеїди. Порушення співвідношення різних класів ліпопротеїдів – дизліпротеїдемії. Визначення типу дизліпопротеїдемії дозволяє діагностувати ряд захворювань.

Вміст HDL-холестеролу в сироватці крові знижений у пацієнтів обох груп в 1,6 раза відносно контрольної групи (рис. 3.10).

Знижений вміст HDL-холестеролу в сироватці крові свідчить про знижений рівень фосфоліпідів, єдиної антиатерогенної фракції ліпідів. Цей клас ліпопротеїнів здійснює транспортування холестерину від клітин периферійних тканин до печінки.

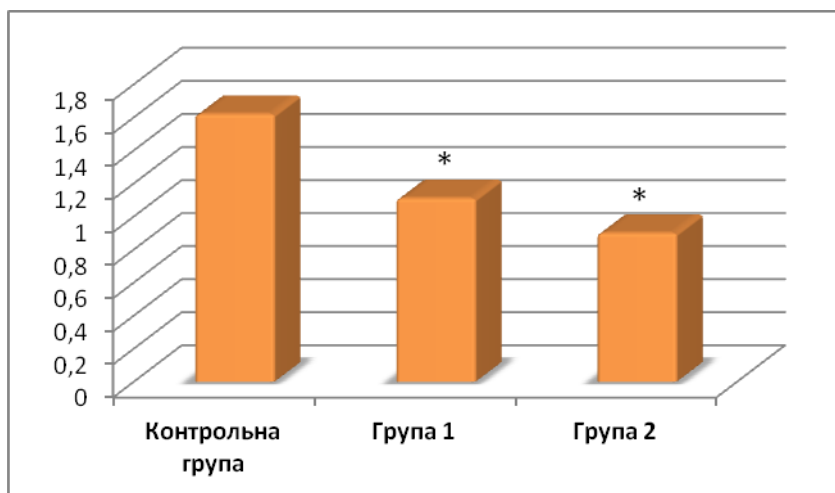


Рис. 3.10 – Вміст HDL-холестеролу в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічному синдромі.

Вміст LDL-холестеролу в сироватці крові хворих групи 1 перевищує показники контрольної групи на 19 % ($p < 0,05$), у хворих 2 групи вміст LDL-холестеролу перевищує контроль на 35 %, а показники 1 групи на 14 % ($p < 0,05$) (рис. 3.11).

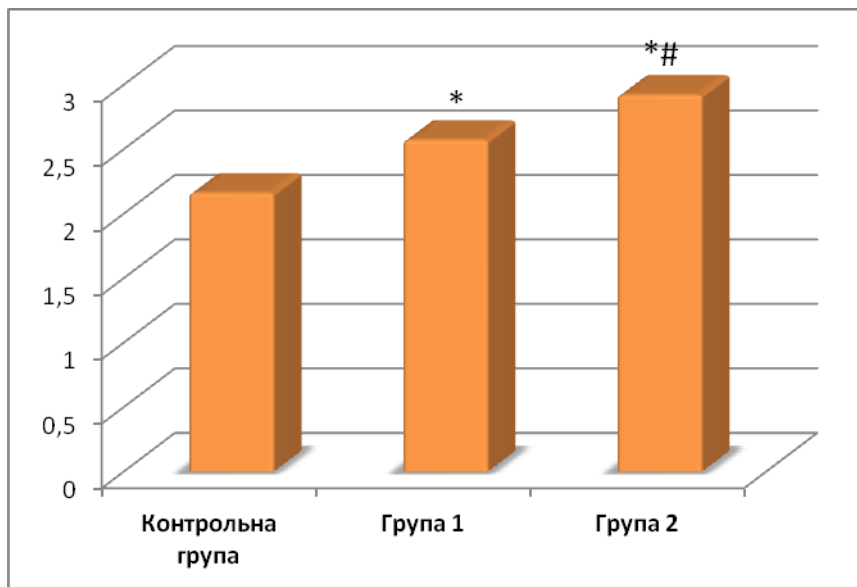


Рис. 3.11 – Вміст LDL-холестеролу в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічному синдромі.

Клас LDL-холестеролу в сироватці крові містить переважну частину циркулюючого холестеролу та транспортує його до клітин периферійних тканин. В клітинах холестерол використовується для синтетичних процесів.

Інтегральний показник, який характеризує ліпідний обмін, - коефіцієнт атерогенності (КА) (рис. 3.12). Виявили вірогідне перевищення контрольного показника КА в 1 групі в 2,2 раза, у 2 групі в 4 рази ($p < 0,05$), КА в 2 групі перевищував показник в 1 групі в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Виявлені відхилення показників ліпідного обміну вказують на наявність дисліпопротеїдемії II типу у пацієнтів 1 групи, та дисліпопротеїдемії IV типу у пацієнтів 2 групи.

Отже, було виявлено більш виражені зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому, що свідчить про тяжкість клінічного перебігу у таких хворих.

При аналізі отриманих результатів виявлено численні кореляційні зв'язки показників ліпідного обміну з іншими досліджуваними показниками.

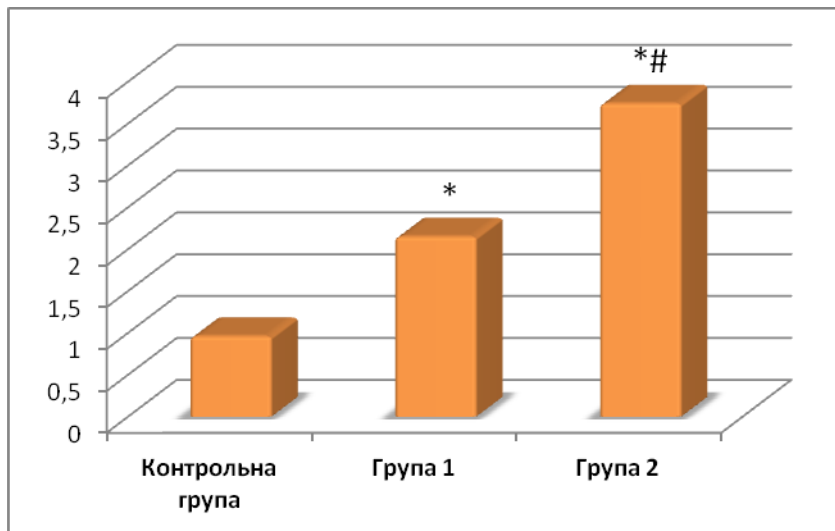


Рис. 3.12 – Коефіцієнт атерогенності в сироватці крові при ішемічній хворобі серця та на тлі метаболічному синдромі.

У пацієнтів з ІХС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем загального холестеролу та ІЛ-1 ($r = 0,90$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = 0,99$; $p < 0,05$), LDL-холестеролу ($r = 0,85$; $p < 0,05$), гематокритом, кількістю еритроцитів, лейкоцитів, показниками клітинного та гуморального імунітету ($p < 0,05$); сильні негативні зв'язки між рівнем загального холестеролу та ІЛ-8 ($r = -0,90$; $p < 0,05$), СРП ($r = -0,91$; $p < 0,05$), вмістом гемоглобіну ($r = -0,79$; $p < 0,05$), популяцією паличкоядерних нейтрофілів та еозинофільних лейкоцитів, субпопуляціями активованих лімфоцитів ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем загального холестеролу та ІЛ-1 ($r = 0,92$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,90$; $p < 0,05$), субпопуляціями лімфоцитів ($p < 0,05$); вмістом гемоглобіну ($r = 0,97$; $p < 0,05$), лейкоцитів ($r = 0,96$; $p < 0,05$), моноцитів ($r = 0,99$; $p < 0,05$), еозинофілів ($r = 0,93$; $p < 0,05$); сильні негативні зв'язки між рівнем загального холестеролу та NT-proBNP ($r = -0,80$; $p < 0,05$), ІЛ - 8 ($r = -0,80$; $p < 0,05$), ІЛ-18 ($r = -0,99$; $p < 0,05$).

Також виявлені кореляційні зв'язки у пацієнтів з ІХС між триацилгліцерами та ІЛ - 8 ($r = 0,90$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,97$; $p < 0,05$), гемоглобіном та кількістю еозинофілів ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні

зв'язки між триацилгліцеридами та ІЛ – 1 ($r = -0,81$; $p < 0,05$), NT-proBNP ($r = -0,77$; $p < 0,05$), вмістом гематокриту ($r = -0,90$; $p < 0,05$), еритроцитів ($r = -0,90$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем триацилгліцеролів та сегментоядерних нейтрофілів ($r = 0,90$; $p < 0,05$), еозинофілів ($r = 0,90$; $p < 0,05$), В-лімфоцитів ($r = 0,90$; $p < 0,05$) та НК-клітин ($r = 0,85$; $p < 0,05$); сильні негативні зв'язки між рівнем триацилгліцеролів та NT-proBNP ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ST2 ($r = -0,84$; $p < 0,05$), ІЛ-18 ($r = -0,90$; $p < 0,05$), Т-ефекторів ($r = -0,90$; $p < 0,05$), Т-кілерів ($r = -0,90$; $p < 0,05$).

Виявлені у хворих на ІХС позитивні кореляційні зв'язки між рівнем LDL-холестеролу та вмістом NT-proBNP ($r = 0,96$; $p < 0,05$), сегментоядерних нейтрофілів ($r = 0,85$; $p < 0,05$); сильні негативні зв'язки між рівнем LDL-холестеролу та вмістом СРП ($r = -0,99$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = -0,92$; $p < 0,05$), НК-клітин ($r = -0,89$; $p < 0,05$), Т-кілерів ($r = -0,98$; $p < 0,05$), гемоглобіну ($r = -0,99$; $p < 0,05$), еозинофілів ($r = -0,99$; $p < 0,05$).

У хворих на ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем LDL-холестеролу та вмістом TNF- α ($r = 0,90$; $p < 0,05$), ST2 ($r = 0,88$; $p < 0,05$), ІЛ-6 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), гематокритом, кількістю еритроцитів, Т-лімфоцитів ($p < 0,05$); сильні негативні зв'язки між рівнем LDL-холестеролу та Т-кілерами ($r = -0,90$; $p < 0,05$), В-лімфоцитами ($r = -0,80$; $p < 0,05$), базофілами ($r = -0,90$; $p < 0,05$).

У хворих на ІХС на тлі МС також виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем HDL-холестеролу та вмістом ІЛ - 18 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), субпопуляціями лімфоцитів ($p < 0,05$); сильні негативні зв'язки з ІЛ-1 ($r = -0,96$; $p < 0,05$), СРП ($r = -0,99$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = -0,82$; $p < 0,05$), гемоглобіном, лейкоцитами, моноцитами, еозинофілами ($p < 0,05$).

3.4. Особливості змін кліренсу креатиніну при ішемічній хворобі серця, ускладненій метаболічним синдромом

Враховуючи, що креатинін це кінцевий продукт розпаду білків і виділяється нирками, тому його рівень дає змогу оцінити здатність нирок до фільтрації. Тому, щоб оцінити швидкість очищення крові від цієї речовини за одиницю часу нами було досліджено – кліренс креатиніну у пацієнтів з ІХС без МС та з МС, а також визначено наявність та силу кореляційних зв'язків між показником кліренсу креатиніну та іншими досліджуваними показниками [8].

У групі хворих на ІХС виявлено ураження нирок із нормальною клубочковою фільтрацією у 50%, а хронічна ниркова недостатність із помірно зниженою клубочковою фільтрацією у 20% пацієнтів. У цих пацієнтів виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником кліренсу креатиніну та концентрацією гемоглобіну ($r = 0,90$; $p < 0,05$); гематокритом ($r = 0,88$; $p < 0,05$); вмістом еритроцитів ($r = 0,87$; $p < 0,05$); сильний негативний зв'язок з віком пацієнтів ($r = -0,76$; $p < 0,05$); середньої сили позитивний зв'язок з абсолютною кількістю лімфоцитів ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

У групі хворих на ІХС на тлі МС виявлено ураження нирок із нормальною клубочковою фільтрацією у 39%, хронічна ниркова недостатність із помірно зниженою клубочковою фільтрацією у 23% пацієнтів, а хронічна ниркова недостатність із середньо зниженою клубочковою фільтрацією у 8% пацієнтів. У групі пацієнтів на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником кліренсу креатиніну та показником NT-proBNP ($r = 0,90$; $p < 0,05$), показником ST 2 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), прозапальними цитокінами ($p < 0,05$), середньої сили негативний зв'язок показника кліренсу креатиніну з віком пацієнтів ($r = -0,61$; $p < 0,05$) та концентрацією креатиніну ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Отже, на основі опрацьованих лабораторних даних можемо зробити висновок, що аналіз показників кліренсу креатиніну дозволив виявити більш часті прояви хронічної ниркової недостатності зі зниженою клубочковою

фільтрацією при ІХС, на тлі МС. Кліренс креатиніну позитивно корелює з показниками «червоної крові», негативно із віком пацієнтів.

На основі одержаних нами результатів дослідження, що подані у цьому розділі були зроблені проміжні висновки:

1. Визначення ST 2 та NT-proBNP має прогностичне значення для серцевої недостатності та смертності у пацієнтів, які страждають на серцево-судинні захворювання. На основі опрацьованих лабораторних даних можемо зробити висновок, що ST 2 позитивно корелює з показниками NT-proBNP у пацієнтів ІХС на тлі МС, що може вказувати на ступінь вираженості ішемічних та метаболічних порушень у даних пацієнтів.
2. Дослідження показали, що резистентність до лептину може бути потенційною причиною інсулінорезистентності і, отже, ожиріння, що в кінцевому підсумку призводить до метаболічного синдрому і розвитку ІХС. Отримані дані свідчать про більшу схильність до ожиріння жінок, хворих на ІХС, ускладненої МС. Важливо, щоб рівень лептину періодично контролювався у пацієнтів із високим ризиком та проводилось відповідне лікування для зниження рівня лептину. Оскільки, це дасть змогу зменшити інвалідизацію та смертність внаслідок ІХС.
3. Вміст глюкози в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники норми, але знаходився в межах референтних величин. У хворих на ІХС на тлі МС вміст глюкози перевищує контроль на 43 % ($p < 0,05$). Вміст Hb A_{1c} в крові хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому перевищує контроль на 58% ($p < 0,05$). Може вказувати на приховане порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з ІХС.
4. Виявлені відхилення показників ліпідного обміну вказують на наявність дизліпопротеїдемії II типу у пацієнтів 1 групи, та дизліпопротеїдемії IV типу у пацієнтів 2 групи.
5. На основі аналізу показників кліренсу креатиніну виявляються більш часті прояви хронічної ниркової недостатності зі зниженою клубочковою

фільтрацією при ІХС, ускладненій ожиріння. Кліренс креатиніну позитивно корелює з показниками «червоної крові», негативно із віком пацієнтів.

Результати одержаних нами досліджень, що висвітлені у третьому розділі дисертації відображені у публікаціях [3, 7, 8, 11, 15].

РОЗДІЛ 4.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ІМУННІ ЗМІНИ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

4.1. Дисфункція гуморальної ланки імунітету у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому

Метаболічний синдром (МС) включає порушення, які супроводжуються розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, інсулінорезистентності (ІР) та ожиріння. Ці всі клінічні прояви супроводжуються розвитком імунодефіцитних станів. Отримані результати дослідження гуморального імунітету представлені в таблиці 4.1; рис. 4.1 - 4.4.

Таблиця 4.1 - Рівні сироваткових імуноглобулінів у крові хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому

Групи обстежених		
Контрольна група (n=30)	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
Ig A , г/л		
0,86 ± 0,05	5,57 ± 0,05*	5,53 ± 0,15*
Ig G, г/л		
6,88 ± 0,50	13,75 ± 0,05*	13,35 ± 0,10*
Ig M, г/л		
0,65 ± 0,03	2,65 ± 0,10*	1,95 ± 0,10*#
ЦІК, у.о.		
40,35 ± 1,20	62,43 ± 1,50*	88,2 ± 1,50*#

Примітки (тут та в наступних таблицях і рисунках) розділу 4:

- 1) * - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$);
- 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні із показниками групи хворих на ІХС ($p < 0,05$).

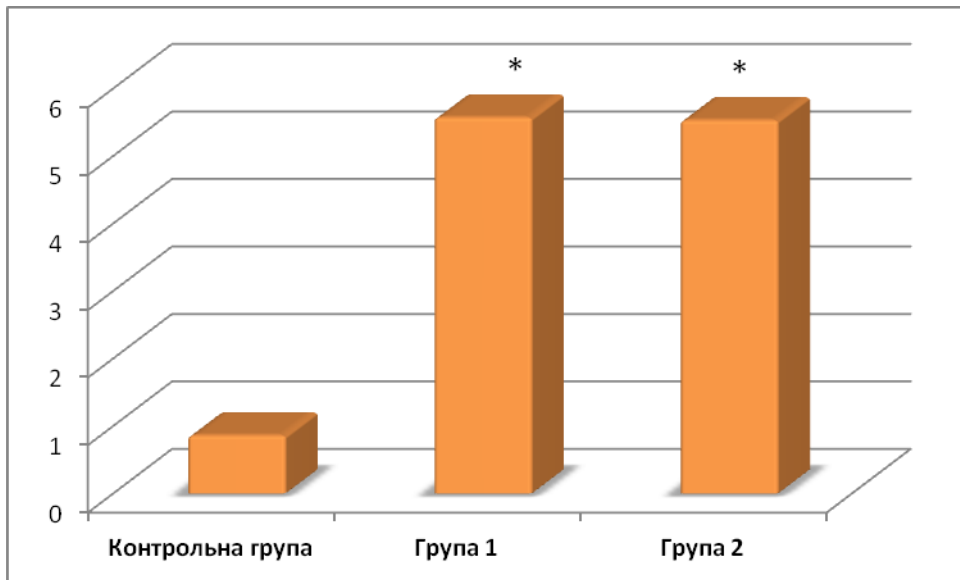


Рис. 4.1 – Вміст Ig A в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст Ig A в сироватці крові хворих обох груп перевищував показники норми у 6,5 раза ($p < 0,05$), що свідчить про активацію гуморального захисту на слизових оболонках в обох групах пацієнтів.

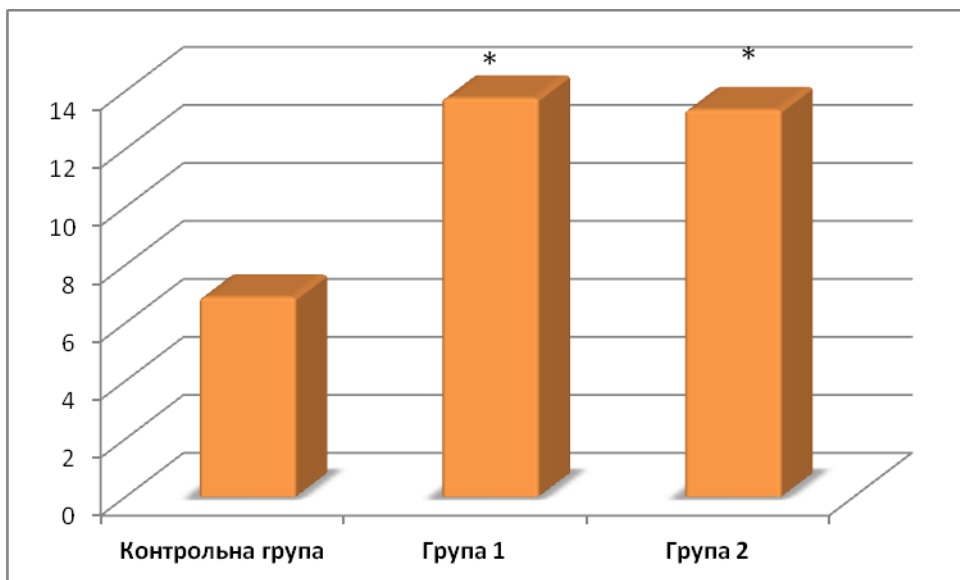


Рис. 4.2 – Вміст Ig G в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст Ig G в сироватці крові хворих обох груп перевищував показники норми в 2 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність хронічного запального процесу.

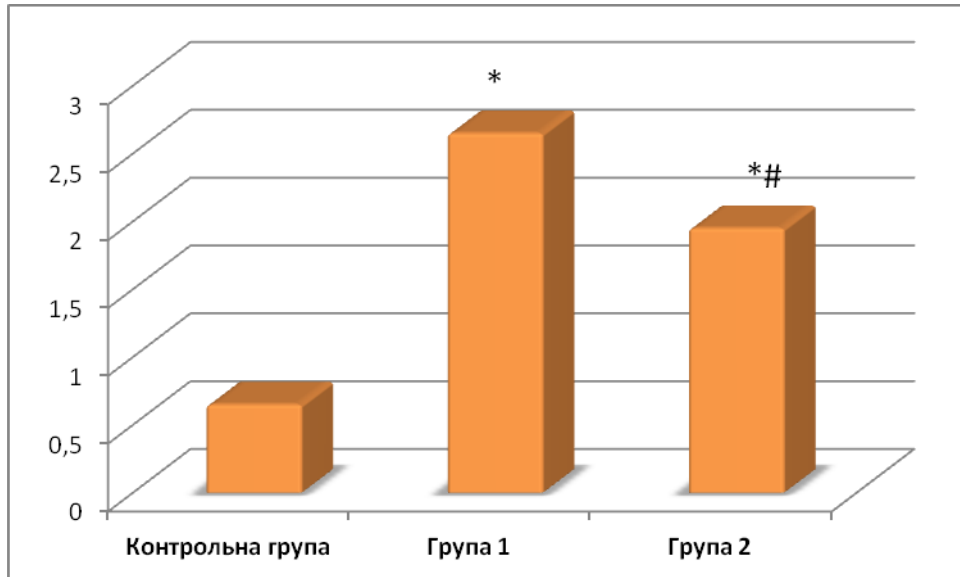


Рис. 4.3 – Вміст Ig M в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст Ig M в сироватці крові хворих на ІХС перевищував показники норми в 4 рази та показник при ускладненні ІХС на 36 %. Вміст Ig M в сироватці крові хворих на ІХС на тлі МС перевищував показники норми в 3 рази ($p < 0,05$).

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові хворих на ІХС вірогідно перевищував показники контрольної групи в 1,5 рази ($p < 0,05$), у хворих на тлі МС перевищував показники норми у 2 рази, та показники групи хворих на ІХС в 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність реакцій гіперчутливості III типу у пацієнтів з ІХС та при метаболічному синдромі.

У хворих на ішемічну хворобу серця спостерігалися комплексні порушення гуморальної ланки імунітету, які, очевидно, зумовлені реакцією імунітету на хронічне інфікування, зокрема на слизових оболонках.

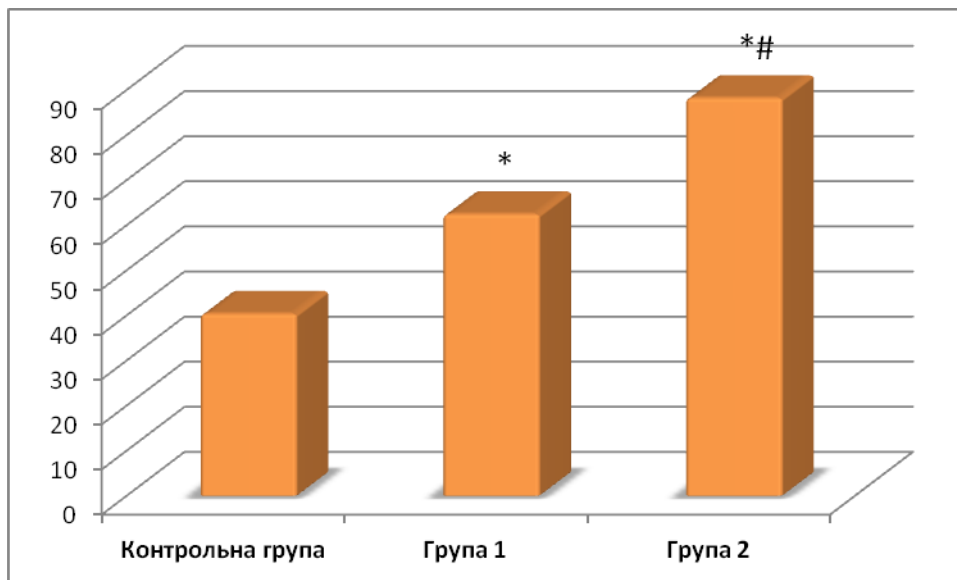


Рис. 4.4 – Вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки концентрації Ig A з ІЛ-8 та ІЛ-1 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ST 2 ($r = 0,80$; $p < 0,05$), холестерином ($r = 0,99$; $p < 0,05$), показниками клітинного імунітету, популяціями лейкоцитів та показниками «червоної» крові ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з рівнем триацилгліцеролів ($r = 0,80$; $p < 0,05$), ЦІК ($r = 0,99$; $p < 0,05$) в групі хворих на ІХС. Майже ідентичні виявлено кореляційні зв'язки концентрації Ig G, крім ST 2. Концентрація Ig M в даній групі позитивно корелює з вмістом ЦІК ($r = 0,99$; $p < 0,05$), негативно з ST 2 ($r = 0,98$; $p < 0,05$), прозапальними цитокінами, показниками клітинного імунітету ($p < 0,05$).

У групі пацієнтів на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між ЦІК та показником NT-proBNP ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ST 2 ($r = 0,98$; $p < 0,05$), показниками прозапальних цитокінів ($p < 0,05$), сильний негативний зв'язок показника ЦІК з триацилгліцеридами ($r = -0,98$; $p < 0,05$), показниками клітинного імунітету ($r = -0,83$; $p < 0,05$).

4.2. Дисбаланс цитокінів у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому

Порушення цитокінових зв'язків та формування хронічного запалення лежать в основі метаболічних порушень. Вивчення цитокінового профілю сироватки крові хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) допоможе зрозуміти механізми виникнення даної патології.

В результаті проведених лабораторних досліджень виявлено вірогідні відмінності показників рівнів цитокінів у пацієнтів обстежених груп. Отримані результати дослідження рівнів цитокінів представлені в таблиці 4.2; рис. 4.5-4.9.

Таблиця 4.2 - Рівні цитокінів у сироватці крові хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому

Групи обстежених		
Контрольна група (n=30)	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
ІЛ 1 β , пг/мл		
1,55 \pm 0,05	1,67 \pm 0,05	2,57 \pm 0,05*#
ІЛ 6, пг/мл		
2,1 \pm 0,05	2,7 \pm 0,05*	5,82 \pm 0,10*#
ІЛ 18, нг/мл		
0,364 \pm 0,05	0,333 \pm 0,03	0,472 \pm 0,05*#
ІЛ 8, пг/мл		
2,0 \pm 0,10	13,42 \pm 0,90*	44,81 \pm 1,10*#
TNF- α , пг/мл		
0,5 \pm 0,03	3,97 \pm 0,30*	4,49 \pm 0,04*#

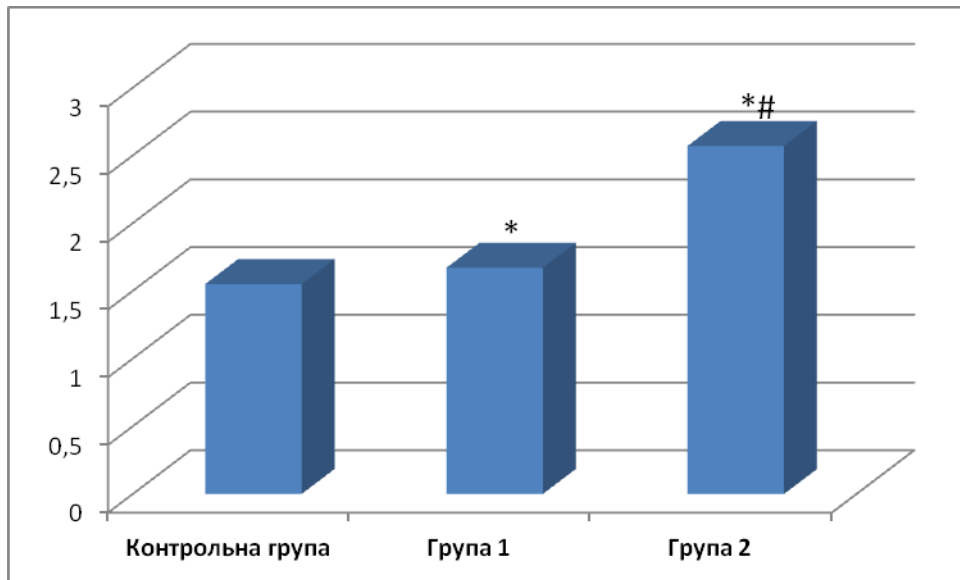


Рис. 4.5 – Вміст IL 1 β в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст IL 1 β у сироватці крові хворих на ІХС знаходився в межах показника норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС, на тлі метаболічного синдрому рівень IL 1 β перевищує показник норми на 65% та групи 1 на 54 % ($p < 0,05$).

Підвищений рівень IL 1 β (в 1,5 раза) у групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому відносно групи хворих на ІХС без метаболічних порушень свідчить про наявність вираженого запального процесу, що характерно для пацієнтів з метаболічними порушеннями.

У пацієнтів хворих на ІХС та наявним метаболічним синдромом спостерігається посилення запального процесу та підвищене продукування IL-1 β . Підвищений рівень циркулюючого IL-1 β у сироватці крові є індикатором метаболічного синдрому та може прогнозувати розвиток серцево-судинних захворювань.

Виявлено в групі пацієнтів з ІХС сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту IL 1 β та ST2 ($r = 0,79$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та лейкоформули, клітинного імунітету, Ig A, Ig G ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з IL 8 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ЦК ($r = -0,90$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = 0,91$; $p < 0,05$), паличкоядерних нейтрофілів ($r = -0,99$; $p < 0,05$), НК-клітин ($r = -0,85$; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту ІЛ 1 β та СРП ($r = -0,99$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та лейкоформули, NK-клітин ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з ІЛ 18 ($r = -0,91$; $p < 0,05$), клітинного імунітету, показників ліпідного обміну, коагулограми ($p < 0,05$).

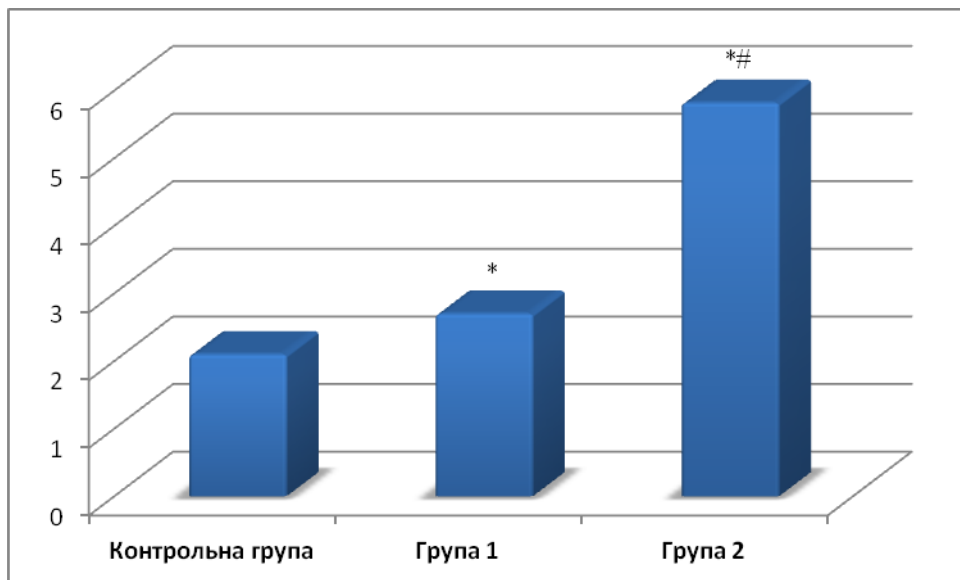


Рис. 4.6 – Вміст ІЛ 6 в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Рівень ІЛ 6 у хворих першої групи перевищував рівень в групі контролю на 29% та у 2,16 раза меншим за вміст у хворих з другої групи обстежених ($p < 0,05$). Вміст ІЛ 6 в сироватці крові хворих з другої групи обстежених перевищував рівень у здорових людей в 2,8 раза ($p < 0,05$).

У групі пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту ІЛ 6 та TNF- α ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ST2 ($r = 0,80$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та клітинного імунітету ($p < 0,05$).

Вміст загального ІЛ 18 у сироватці крові хворих на ІХС не перевищує показники норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС, на тлі МС рівень ІЛ 18 перевищує показники норми на 29% ($p < 0,05$).

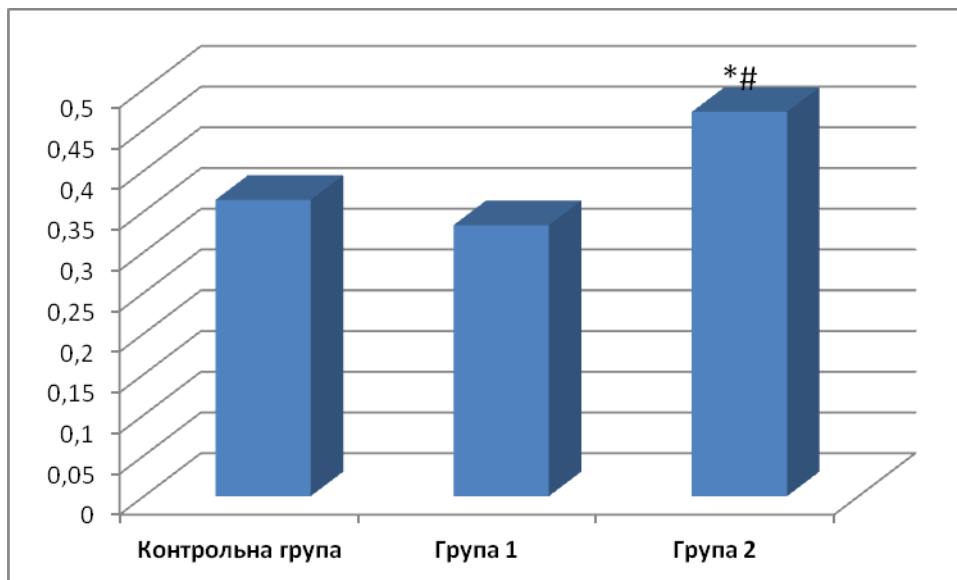


Рис. 4.7 – Вміст IL 18 в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Між показниками в групах пацієнтів виявляється вірогідна відмінність ($p < 0,05$). Підвищений рівень IL 18 (в 1,4 раза) у групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому відносно групи хворих на ІХС без метаболічних порушень свідчить про наявність запального процесу. В результаті наших досліджень ми виявили зростання рівня IL 18 у 2-й групі обстежених в 1,2 раза відносно рівня норми. IL 18 належить до сімейства IL 1 та має виражені прозапальні властивості. Наше дослідження підтверджує гіпотезу щодо ролі IL-18 у патогенезі МС.

Виявлено в групі пацієнтів з ІХС сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту IL 18 та ST2 ($r = 0,95$; $p < 0,05$), TNF- α ($r = 0,99$; $p < 0,05$), показниками клітинного імунітету ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з ЦІК ($r = -0,80$; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту IL 18 та NT-proBNP ($r = 0,99$; $p < 0,05$), IL 8 ($r = 0,80$; $p < 0,05$), рівнем ЦІК ($r = 0,80$; $p < 0,05$), глюкози ($r = 0,91$; $p < 0,05$), показників ліпідного обміну ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з показниками лейкоформули та клітинного імунітету ($p < 0,05$).

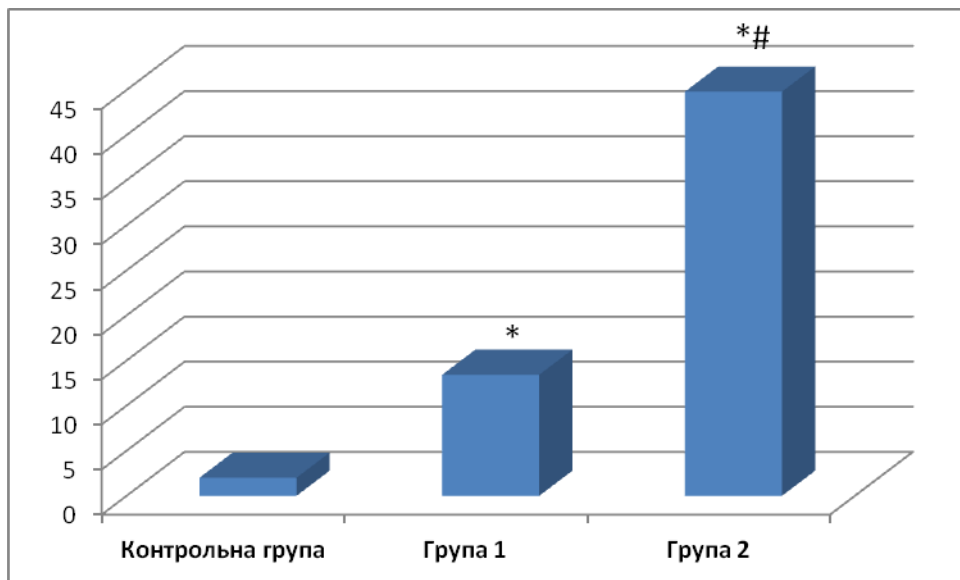


Рис. 4.8 – Вміст ІЛ 8 в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Ще один прозапальний інтерлейкін ІЛ 8 вірогідно зростає в обох обстежуваних групах: вміст у крові пацієнтів групи 1 в 6,7 раза перевищує показники контрольної групи ($p < 0,05$), групи 2 - в 22,4 раза перевищує контроль та в 3,33 раза показники групи 1 ($p < 0,05$). ІЛ 8 стимулює активність нейтрофільної ланки неспецифічного захисту.

Виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки концентрації ІЛ-8 та ЦІК ($r = 0,90$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = 0,91$; $p < 0,05$), паличкоядерних нейтрофілів ($r = 0,99$; $p < 0,05$); сильний негативний зв'язок показника з ІЛ-1 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та кількості лейкоцитів ($p < 0,05$) в групі хворих на ІХС.

У групі пацієнтів на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між ІЛ-8 та показником NT-proBNP ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ST 2 ($r = 0,90$; $p < 0,05$), ІЛ 18 ($r = 0,91$; $p < 0,05$), ЦІК ($r = 0,99$; $p < 0,05$), показниками Т-клітинного імунітету, коагулограми ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з показниками ліпідного обміну, В-клітинного імунітету ($p < 0,05$).

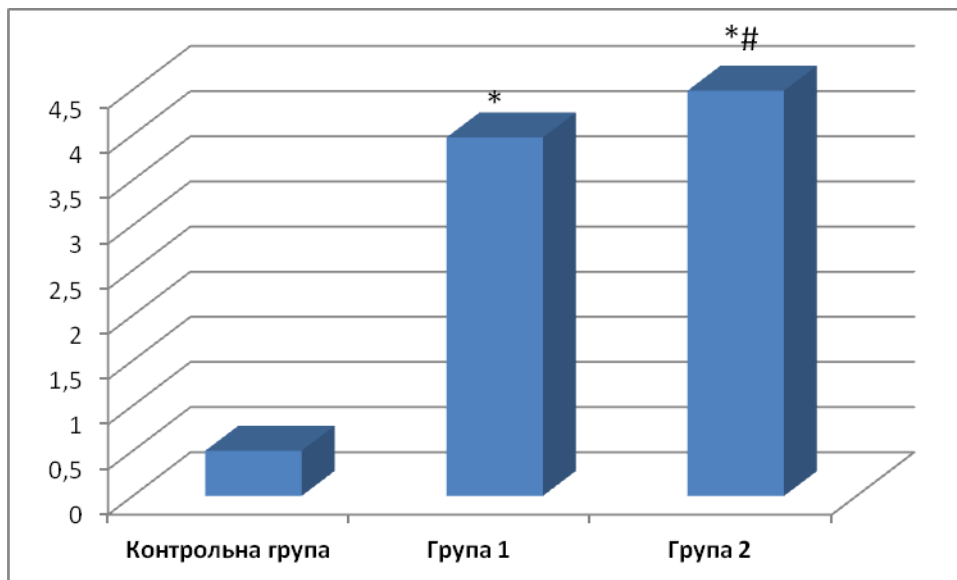


Рис. 4.9 – Вміст TNF- α в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст TNF- α вірогідно підвищений в групі 1 у 8 разів, порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$). У групі 2 показник TNF- α перевищує в 9 разів контрольний показник та на 13% показник групи 1 ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на ішемічну хворобу серця із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних прозапальних інтерлейкінів. Наявність метаболічного синдрому у таких хворих призводить до посилення запальних процесів через що спостерігається посилений синтез прозапальної групи інтерлейкінів.

Виявлено в групі хворих на ІХС сильні позитивні кореляційні зв'язки концентрації TNF- α та IL-18 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ST2 ($r = 0,95$; $p < 0,05$), глюкози ($r = 0,98$; $p < 0,05$), показників клітинного імунітету, кількості лімфоцитів і моноцитів ($p < 0,05$); сильний негативний зв'язок показника та вмістом ЦК ($r = -0,80$; $p < 0,05$), концентрацією Ig M ($r = -0,99$; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між TNF- α та IL-6 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,80$; $p < 0,05$), лейкоформули, клітинного імунітету ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з рівнем загального холестерину ($r = -0,90$; $p < 0,05$), коефіцієнтом атерогенності ($r = -0,80$; $p < 0,05$).

4.3 СРП як біохімічний маркер гострих запальних процесів при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому

Одним із ключових етапів діагностики захворювань як метаболічного синдрому, так і серцево-судинної системи є визначення С-реактивного протеїду в сироватці крові. Отримані результати визначення активності СРП у сироватці крові обстежуваних осіб представлені в рис. 4.10.

В результаті наших досліджень ми виявили зростання рівня С-реактивного протеїну у 2-й групі обстежених в 1,4 раза відносно рівня у групі контролю.

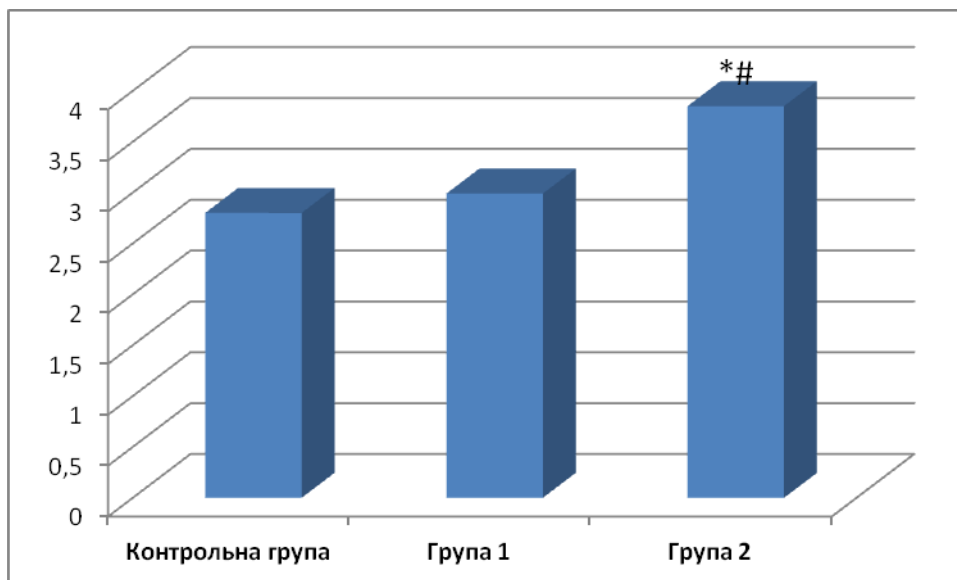


Рис. 4.10 – Вміст С-реактивного протеїну в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Рівень СРП у першій групі хворих статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у групі контролю та був нижчим у 1,3 раза ніж у пацієнтів з другої групи.

У пацієнтів з ІХС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки концентрації СРП з вмістом триацилгліцеролів ($r = 0,97$; $p < 0,05$), НК-клітин ($r = 0,95$; $p < 0,05$), активованих Т-лімфоцитів ($r = 0,99$; $p < 0,05$), вмісту гемоглобіну ($r = 0,97$; $p < 0,05$), еозинофілів ($r = 0,98$; $p < 0,05$); сильні негативні

кореляційні зв'язки виявлені з вмістом NT-proBNP ($r = -0,91$; $p < 0,05$), гематокритом ($r = -0,76$; $p < 0,05$),

У групі пацієнтів з ІХС на тлі МС виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки вмісту СРП та ІЛ 1β ($r = 0,99$; $p < 0,05$), TNF- α ($r = 0,80$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та лейкоформули, NK-клітин ($p < 0,05$); сильні негативні кореляційні зв'язки виявлені з ІЛ 18 ($r = -0,90$; $p < 0,05$), клітинного імунітету, показників ліпідного обміну, коагулограми ($p < 0,05$).

4.4. Показники загального аналізу крові у хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому

Дослідження показників загального аналізу крові дозволяє виявити порушення імунної системи та метаболізму.

Показники „червоної крові” в обох групах обстежуваних вірогідно не відрізняються та знаходяться в межах референтних величин.

Вміст гемоглобіну в групі пацієнтів з ІХС корелює з концентрацією NT-proBNP в сироватці крові ($r = -0,91$; $p < 0,05$), СРП ($r = 0,97$; $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = 0,88$; $p < 0,05$), вмістом NK-клітин ($p < 0,05$).

В групі пацієнтів з ІХС на тлі МС вміст гемоглобіну корелює з концентрацією ІЛ 18 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ІЛ 1β ($r = 0,99$; $p < 0,05$), СРП ІЛ 18 ($r = 0,99$; $p < 0,05$), показниками клітинного імунітету ($p < 0,05$).

Середні показники кількості тромбоцитів в обох групах вірогідно не відрізняються та знаходяться в межах референтних величин.

Виявлені численні кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитів в крові пацієнтів з ІХС на тлі МС.

Основні відмінності спостерігаються у складі “білої крові”, елементи якої й здійснюють імунний захист. Загальна кількість лейкоцитів та їх популяцій в групах представлена на рис. 4.11, 4.12, 4.13.

Загальна кількість лейкоцитів в обстежуваних групах знаходилася в референтних межах, але середні значення вірогідно відрізнялись. У пацієнтів

групи 1 загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 44% (відповідно: $7,49 \pm 0,5$ Г/л та $5,2 \pm 0,45$ Г/л, $p < 0,05$). У групі 2 загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 67% ($8,66 \pm 0,55$ Г/л), а показники групи 1 на 16% ($p < 0,05$).

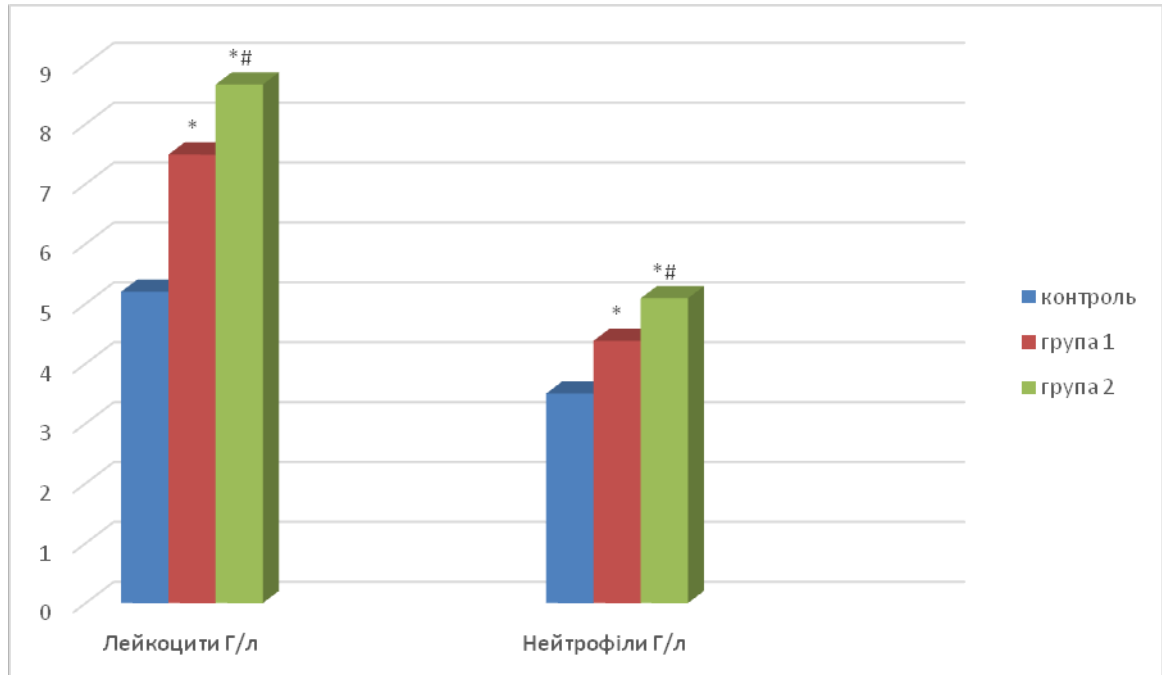


Рис. 4.11. Показники загальної кількості лейкоцитів та абсолютного вмісту нейтрофілів в крові пацієнтів обстежуваних груп

Загальна кількість лейкоцитів корелює в групі пацієнтів з ІХС з концентрацією ІЛ 8 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ІЛ 1 β ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ST2 ($r = 0,86$; $p < 0,05$), ЦК ($r = -0,99$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та лейкоформули, клітинного імунітету ($p < 0,05$). При ускладненні метаболічним синдромом кількість лейкоцитів корелює з ІЛ-18 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ІЛ- ІЛ 8 ($r = -0,99$; $p < 0,05$), ІЛ 1 β ($r = 0,99$; $p < 0,05$), 1 β ($r = 0,99$; $p < 0,05$), показниками «червоної» крові та лейкоформули, клітинного імунітету ($p < 0,05$).

На рис. 4.11 представлена абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів в обстежуваних групах. В групі 1 цей показник перевищував контрольний рівень на 25% (відповідно: $4,38 \pm 0,4$ Г/л та $3,5 \pm 0,3$ Г/л, $p < 0,05$).

У групі 2 кількість нейтрофільних сегментів перевищувала контрольні показники на 45% ($5,09 \pm 0,55$ Г/л), а показники групи 1 на 16% ($p < 0,05$).

Важливим показником вираженості запального процесу є кількість паличкоядерних нейтрофілів. В групі 1 кількість паличкоядерних нейтрофілів перевищує середнє значення в контролі в 25 разів (відповідно: $0,25 \pm 0,01$ Г/л та $0,10 \pm 0,2$ Г/л, $p < 0,05$). У групі 2 кількість нейтрофільних паличкоядерних перевищувала контрольні показники у 31 раз ($0,31 \pm 0,25$ Г/л), а показники групи 1 на 24 % ($p < 0,05$), що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунітету.

Вміст еозинофільних гранулоцитів показує наявність та вираженість запального процесу. В групі 1 кількість еозинофілів перевищує середнє значення в контролі в 1,4 раза (відповідно: $0,10 \pm 0,01$ Г/л та $0,14 \pm 0,01$ Г/л, $p < 0,05$). У групі 2 кількість еозинофілів перевищувала контрольні показники у 1,83 раз ($0,183 \pm 0,25$ Г/л), а показники групи 1 на 31 % ($p < 0,05$).

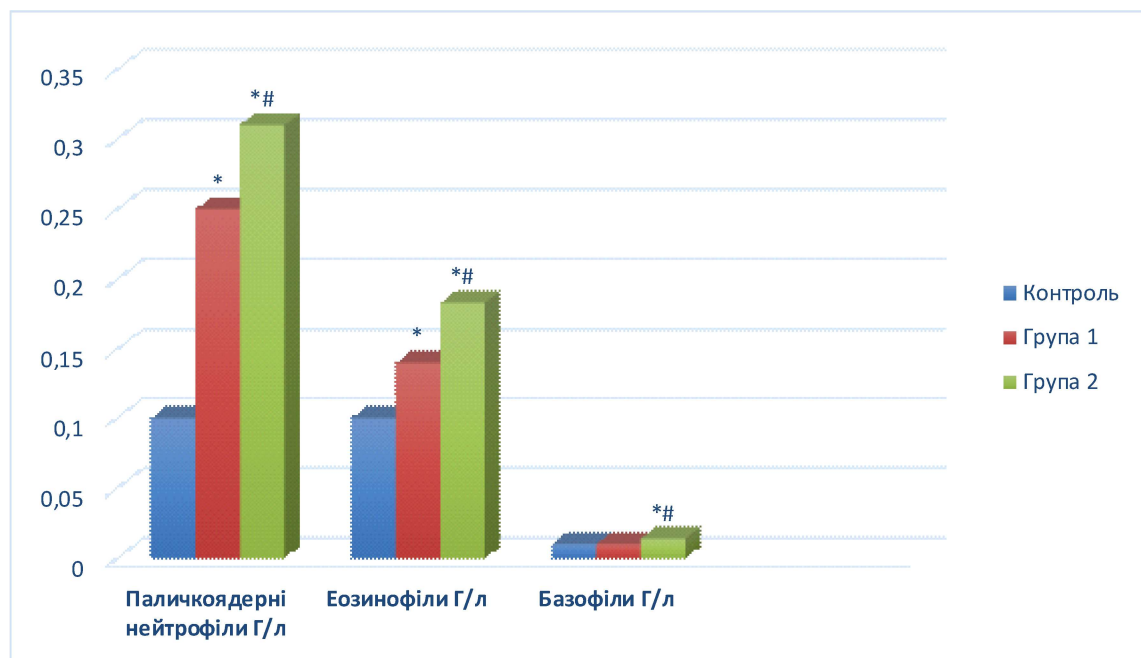


Рис. 4.12. Показники абсолютного вмісту популяцій гранулоцитів в крові пацієнтів обстежуваних груп

Також тяжкість запальних реакцій може виражатись базофілією периферичної крові. В обох групах пацієнтів кількість базофілів перевищувала контроль в 1,4 раза (відповідно: $0,014 \pm 0,001$ Г/л та $0,01 \pm 0,001$ Г/л, $p < 0,05$).

Кількість моноцитів в обстежуваних групах вірогідно перевищує контрольні значення: в 1,9 раза (контрольна група - $0,3 \pm 0,01$ Г/л; група 1 - $0,59 \pm 0,04$ Г/л та група 2: $0,57 \pm 0,03$ Г/л, $p < 0,05$). Виражений моноцитоз свідчить про хронізацію запального процесу.

Вірогідно перевищують значення контрольної групи показники абсолютної кількості лімфоцитів в групах 1 і 2: на 37% та на 48% (контрольна група – $1,5 \pm 0,10$ Г/л; група 1 - $2,05 \pm 0,24$ Г/л та група 2: $2,20 \pm 0,23$ Г/л, $p < 0,05$). Абсолютна кількість лімфоцитів в обстежуваних групах перевищує середні контрольні показники, але знаходиться в межах реферативних значень.

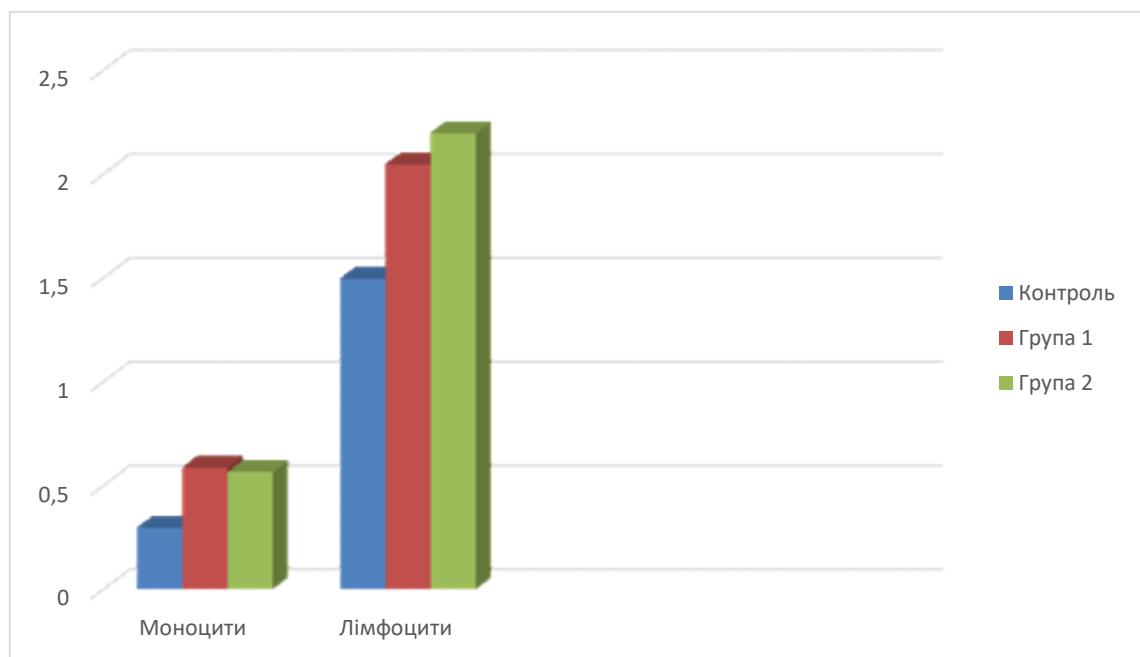


Рис. 4.13. Показники абсолютного вмісту моноцитів та лімфоцитів в крові пацієнтів обстежуваних груп (Г/л)

Отже, виявлено підвищений вміст лейкоцитів та популяцій лейкоцитів у крові обстежуваних пацієнтів в порівнянні з середніми показниками контрольної групи, що свідчить про напруженість неспецифічної клітинної ланки імунітету та прояви загострення хронічного запального процесу при ішемічній хворобі серця.

Також виявлені численні кореляційні зв'язки популяцій лейкоцитів з досліджуваними показниками в обох групах.

4.5. Стан клітинного імунітету при ішемічному ураженні серця при поєднанні з метаболічним синдромом

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету у групах обстежених осіб (таблиці 4.4, 4.5; рис. 4.14-4.28).

Абсолютна кількість лімфоцитів у крові пацієнтів обох груп вірогідно перевищувала середні показники контрольної групи, а знаходилась в межах референтних величин ($p < 0,05$).

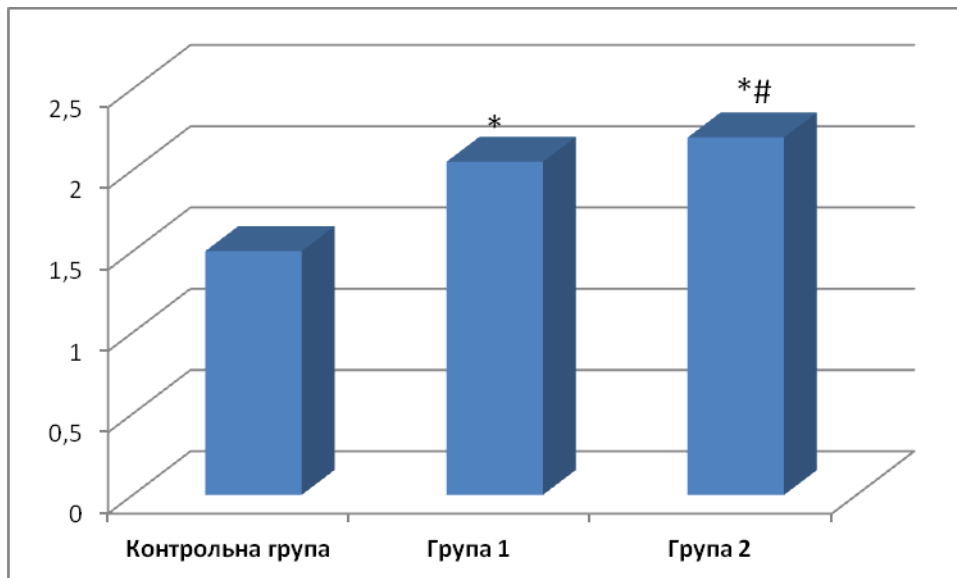


Рис. 4.14 – Вміст лімфоцитів (Г/л) в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Таблиця 4.4 - Популяційний склад Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на ішемічну хворобу серця та на тлі метаболічного синдрому

Групи обстежених		
Контрольна група (n=30)	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
ЛЦ (Г/л)		
1,5 ± 0,10	2,05 ± 0,24*	2,20 ± 0,23*#
CD3 ⁺ (Г/л)		
1,09 ± 0,08	0,89 ± 0,05*	1,16 ± 0,05*#
CD4 ⁺ (Г/л)		
0,75 ± 0,03	0,49 ± 0,02*	0,61 ± 0,02*#
CD8 ⁺ (Г/л)		
0,34 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,56 ± 0,03*#
CD25 ⁺ (Г/л)		
0,16 ± 0,01	0,46 ± 0,03*	0,43 ± 0,02*
ІРІ (імунорегуляторний індекс)		
2,20 ± 0,15	1,23 ± 0,10*	1,09 ± 0,10*
CD3 ⁺ / CD25 ⁺		
6,8 ± 0,30	1,93 ± 0,10*	2,70 ± 0,20*#
CD4 ⁺ / CD25 ⁺		
4,69 ± 0,35	1,07 ± 0,10*	1,42 ± 0,10*#
CD8 ⁺ / CD25 ⁺		
2,13 ± 0,20	0,87 ± 0,05*	1,30 ± 0,10*#

У хворих на ІХС спостерігалось зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) за рахунок зниження рівня Т-хелперів в 1,53 раза від контролю (p<0,05).

При ускладненні МС абсолютна кількість Т-лімфоцитів вірогідно не відрізнялась від контролю (p>0,05), субпопуляція Т-хелперів (CD 4⁺) в цій групі на 22% нижче (p<0,05).

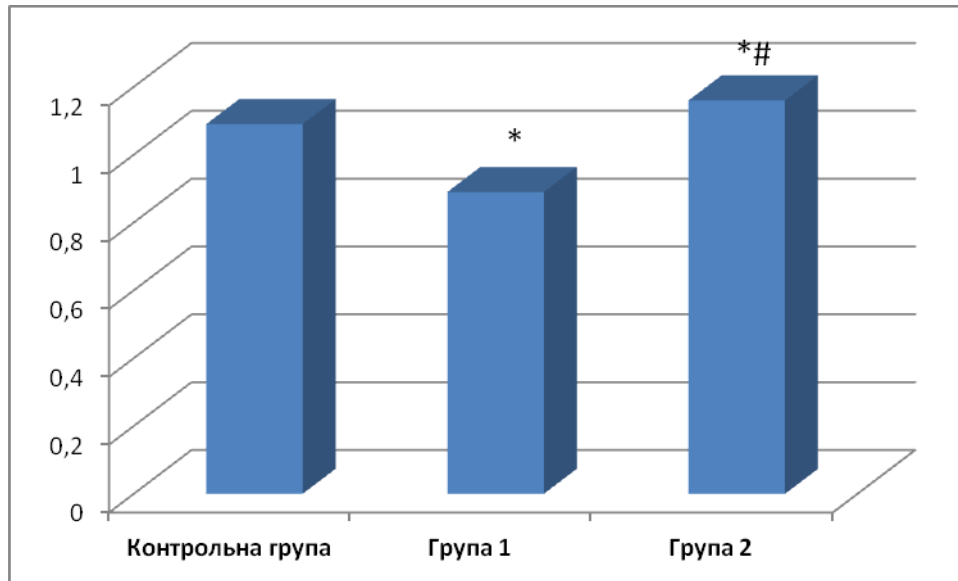


Рис. 4.15 – Вміст CD3⁺ (Г/л) в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Субпопуляція Т-хелперів (CD 4⁺) в пацієнтів з ІХС була в 1,53 раза нижчою за показник норми, а при ускладненні метаболічним синдромом - на 22% нижче норми ($p < 0,05$) та на 24% ($p < 0,05$) перевищували показники пацієнтів з неускладненою ІХС.

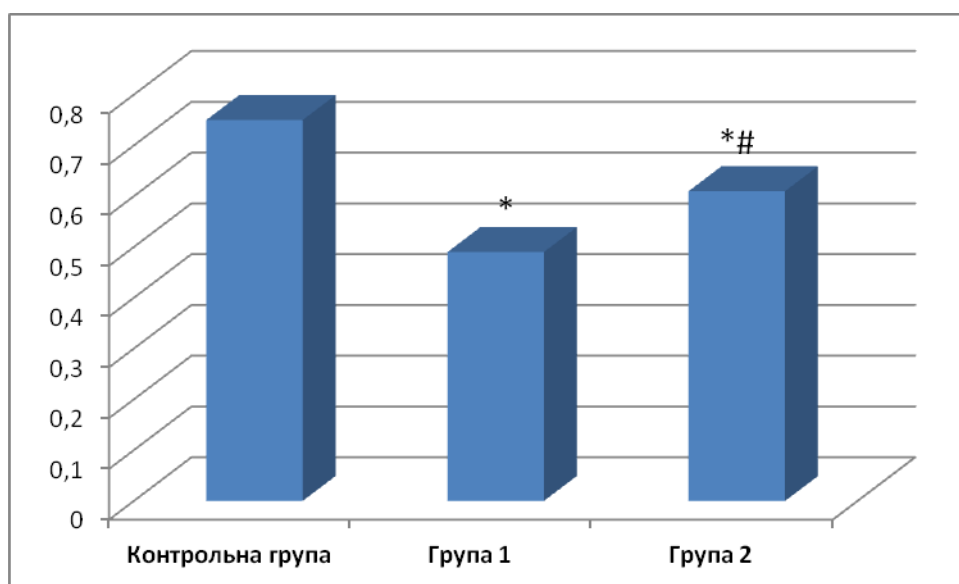


Рис. 4.16 – Вміст CD4⁺ (Г/л) в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Абсолютна кількість Т-ефекторів ($CD\ 8^+$) в групі пацієнтів з ІХС перевищувала показники групи контролю на 18% ($p<0,05$) та при ускладненні метаболічним синдромом перевищувала контрольні значення на 65%, а показники пацієнтів з неускладненою ІХС – на 40% ($p<0,05$).

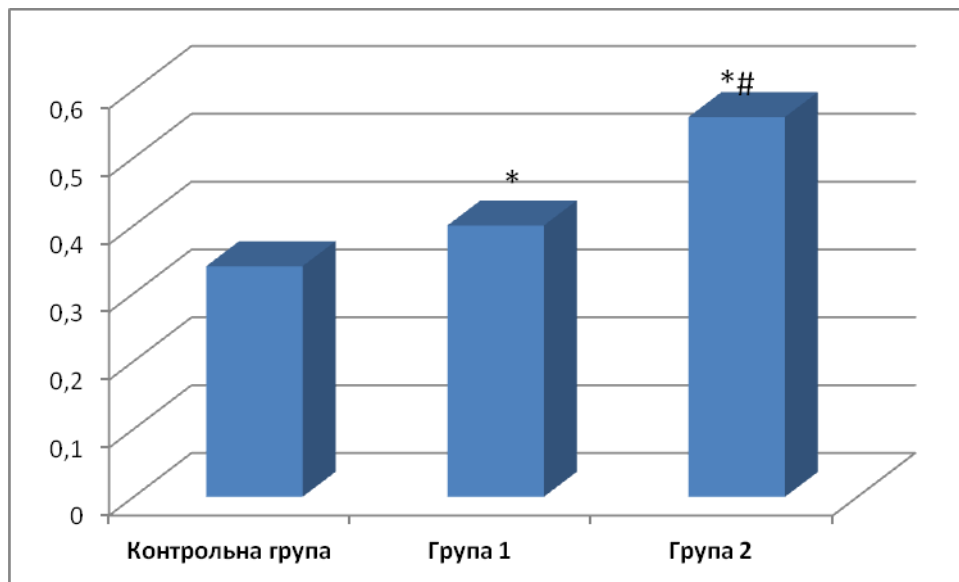


Рис. 4.17 – Вміст $CD8^+$ (Г/л) в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Вміст активованих Т-лімфоцитів ($CD\ 25^+$) у обох обстежуваних групах перевищував контроль більш, ніж утричі ($p<0,05$).

Між собою в обох групах вміст активованих Т-лімфоцитів вірогідно не відрізнявся ($p>0,05$).

Аналізуючи отримані дані виявлено, що при ускладненні ІХС метаболічним синдромом наявний підвищений рівень ефекторів, які одночасно мають супресорну функцію, що викликає більш виражений імунодефіцит. Саме тому в обох групах пацієнтів виявлено вірогідне зниження ІРІ відносно контролю.

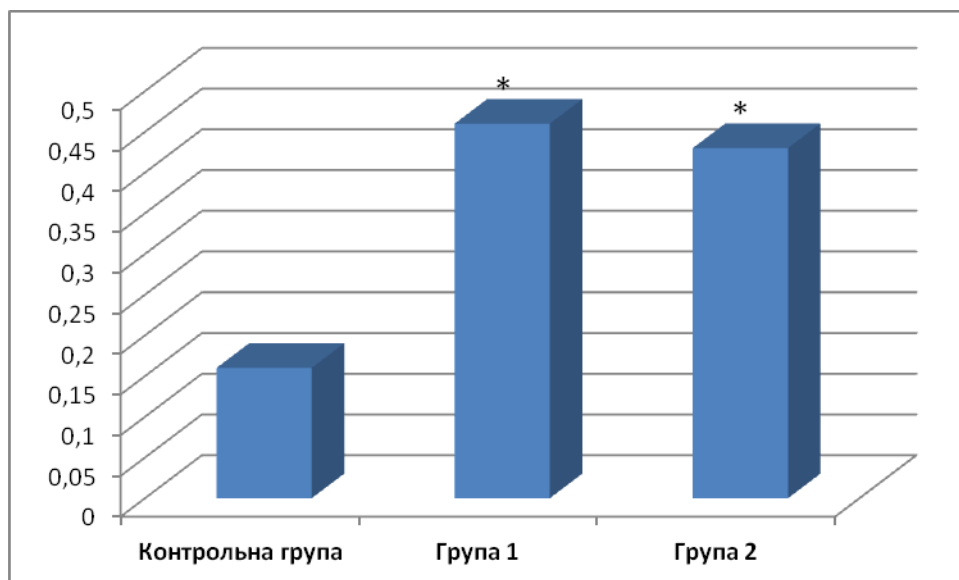


Рис. 4.18 – Вміст CD25⁺ (Г/л) в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Для більш глибокого розуміння механізмів порушення в ланці специфічного клітинного імунітету ми розраховували ряд індексів. Зміни імунорегуляторного індексу (ІРІ) свідчать про дисбаланс в регуляторних субпопуляціях Т-лімфоцитів.

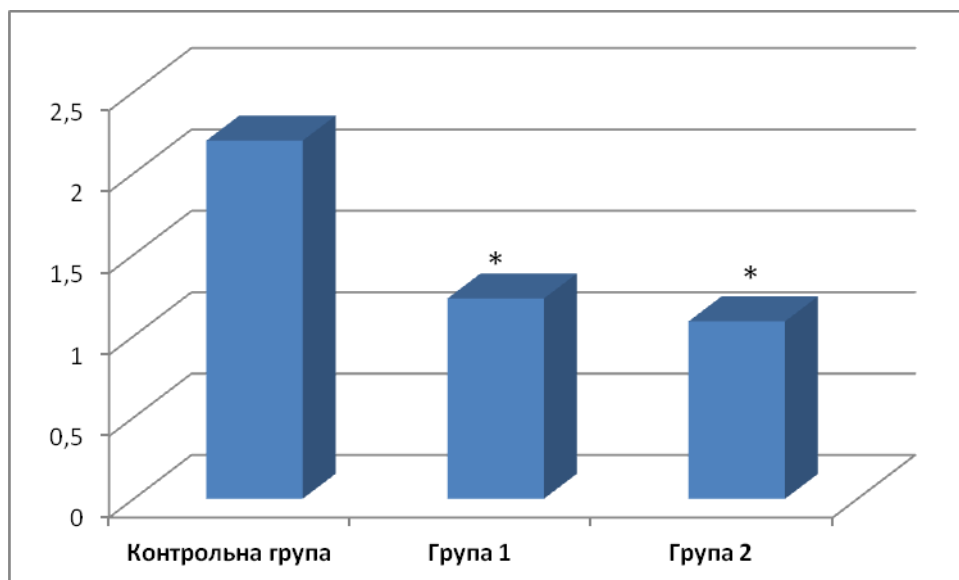


Рис. 4.19 – Рівень імунорегуляторного індексу (ІРІ) в сироватці крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

В обох групах пацієнтів виявлено вірогідне зниження ІРІ відносно контролю ($p < 0,05$): хворих на ІХС на 79%, при ускладненні метаболічним синдромом – вдвічі. Більш виражене зниження спостерігалось при ускладненні метаболічним синдромом – показник знижений на 13% порівняно з групою без ускладнень. Даний показник характеризує співвідношення хелперів та ефекторів. У обстежуваних групах пацієнтів зниження індексу виникло за рахунок зниження регуляторної субпопуляції Т – хелперів та підвищення Т – ефекторів, що зумовлює дисбаланс в регуляції клітинної ланки імунітету.

В групі хворих на ІХС виявлено численні кореляційні зв'язки ІРІ: сильний позитивний з вмістом ІЛ 1β ($r = 0,98$), CD 19 ($r = 0,93$); сильний негативний з вмістом ІЛ 8 ($r = -0,98$), СРП ($r = -0,78$), ЦК ($r = -0,86$), триацилгліцеролів ($r = -0,91$), CD 56 ($r = -0,94$); показниками «червоної» крові та лейкоформули ($p < 0,05$).

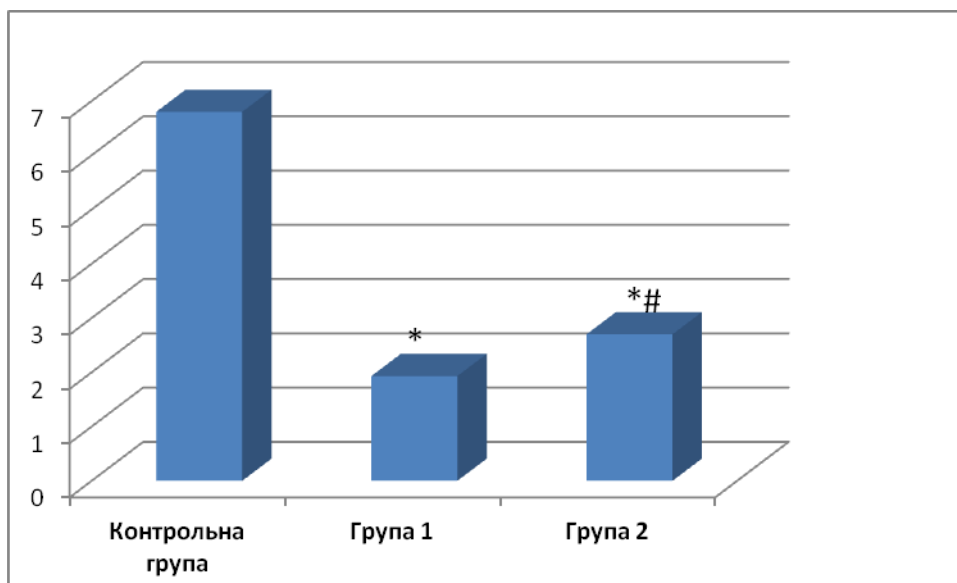


Рис. 4.20 – Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD3⁺/CD25⁺ в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

В групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому виявлено численні кореляційні зв'язки ІРІ: сильний позитивний з вмістом триацилгліцеролів ($r = 0,90$), CD 19 ($r = 0,96$), CD 56 ($r = 0,90$); сильний негативний з вмістом NT-

proBNP ($r = -0,98$), IL 8 ($r = -0,98$), СРП ($r = -0,78$), ЦІК ($r = -0,86$), CD 3 ($r = -0,96$), CD 8 ($r = -0,90$) ($p < 0,05$).

Індекс співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD3⁺/ CD25⁺ показує ступінь активації Т-кілерної ланки імунітету.

Зниження індексу вказує на зростання кількості субпопуляції CD 25⁺ (активовані Т- кілери). Активація кілерної ланки специфічного імунітету є однією з патогенетичних передумов розвитку серцево-судинної патології.

Зниження співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD4⁺/ CD25⁺ також вказує на підвищену активацію Т- кілерів та пригнічення Т – хелперів, які є регуляторами в системі клітинного імунітету. У пацієнтів з ІХС даний індекс знижений у 4,4 раза, а при ускладненні метаболічним синдромом у 3,3 раза, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

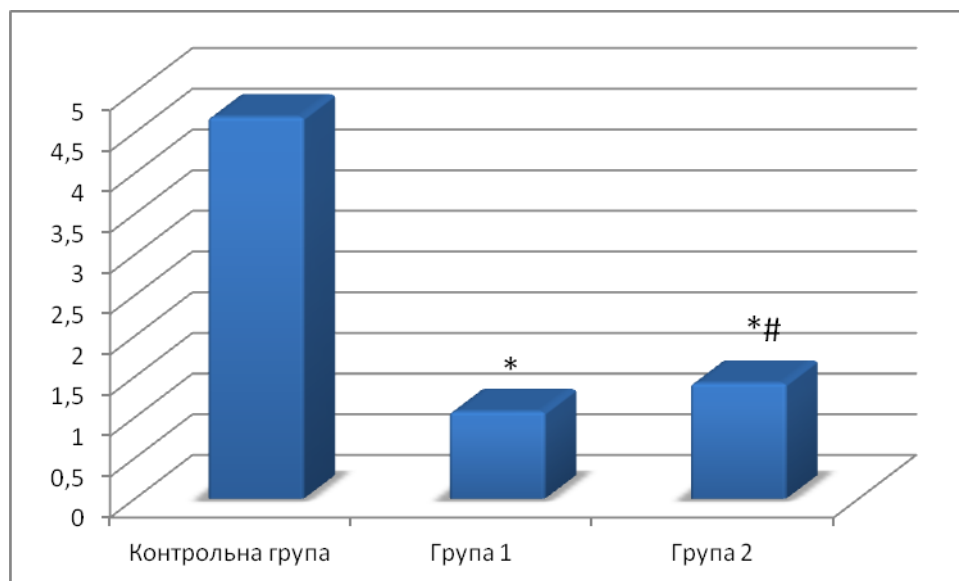


Рис. 4.21 – Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD4⁺/ CD25⁺ в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD8⁺/ CD25⁺ (рис. 4.22) показує, що в популяції Т – ефektorів активується субпопуляція Т – кілерів у обстежуваних пацієнтів. У пацієнтів з ІХС даний індекс знижений у 2,4 раза, а

при ускладненні метаболічним синдромом у 1,6 раза, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

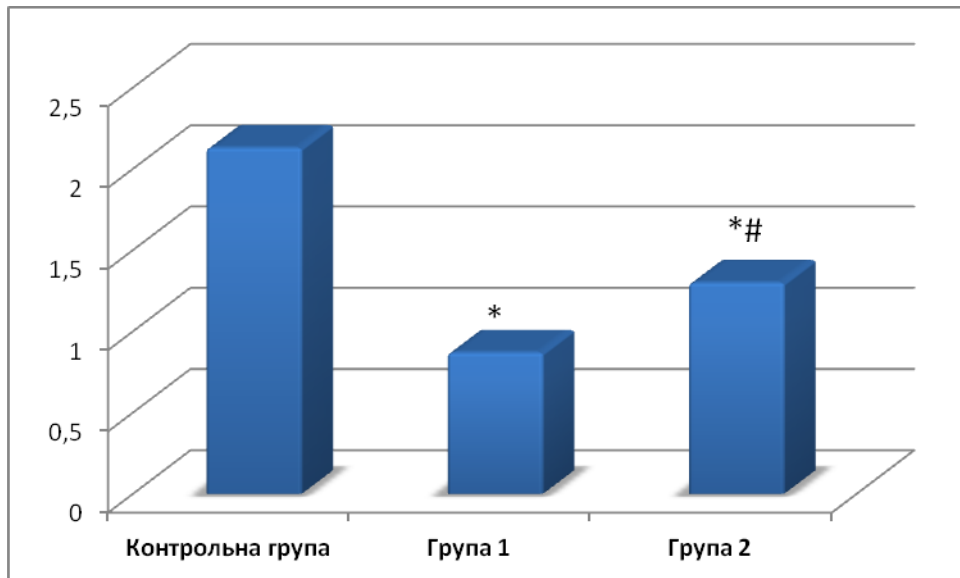


Рис. 4.22 – Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD8⁺/ CD25⁺ в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Рівень В-лімфоцитів (CD 19⁺) у хворих на ІХС був вищим за норму на 43% ($p < 0,05$). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів (CD 23⁺) зростала в 2,6 раза в порівнянні зі вмістом у групі контролю ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість В-лімфоцитів у хворих на ІХС на тлі МС була на 24% вищою за рівень у групі контролю та на 15% нижчою за рівень у хворих на ІХС без ускладнень ($p < 0,05$). Вміст активованих В-лімфоцитів у хворих на ІХС на тлі МС був у 3,4 раза вищим від рівня норми та на 22% перевищує показники у хворих на ІХС без ускладнень ($p < 0,05$).

Співвідношення CD23⁺ / CD19⁺ показує ступінь активації гуморальної ланки імунітету, яка свідчить про можливість виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу. Чим вищий індекс, тим більша ймовірність виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу. В групі хворих на ІХС індекс активації гуморальної ланки імунітету був вдвічі вищим, ніж в контролі ($p < 0,05$). В групі хворих на ІХС на тлі МС даний індекс перевищував

контрольний показник в 2,9 рази, а показник групи хворих на ІХС без ускладнень – на 40% ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 - Популяційний склад В-лімфоцитів та НК-клітин ($CD56^+$) периферичної крові хворих на ішемічну хворобу серця та на тлі метаболічного синдрому

Групи обстежених		
Контрольна група (n=30)	Група 1 (n=60)	Група 2 (n=60)
$CD19^+$, (Г/л)		
$0,37 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02^*$	$0,46 \pm 0,02^*$
$CD23^+$, (Г/л)		
$0,14 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,02^*$	$0,45 \pm 0,02^{*#}$
$CD23^+ / CD19^+$		
$0,34 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	$0,98 \pm 0,07^{*#}$
$CD56^+$, (Г/л)		
$0,13 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$
$CD3^+ / CD19^+$		
$2,95 \pm 0,25$	$1,68 \pm 0,15^*$	$2,52 \pm 0,20^{*#}$
$CD56^+ / CD3^+$		
$0,12 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,03^*$	$0,39 \pm 0,02^*$

Рівень НК-клітин ($CD 56^+$) у хворих на ІХС був в 3 рази вищим за показник норми ($p < 0,05$). Рівень НК-клітин у хворих на ІХС на тлі МС був в 3,5 рази більшим за показник норми та на 12,5% перевищував рівень у групі хворих на ІХС без ускладнень ($p < 0,05$). Отже, виявлено активацію кілерної ланки імунітету у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та більш виражену активацію при ускладненні метаболічним синдромом.

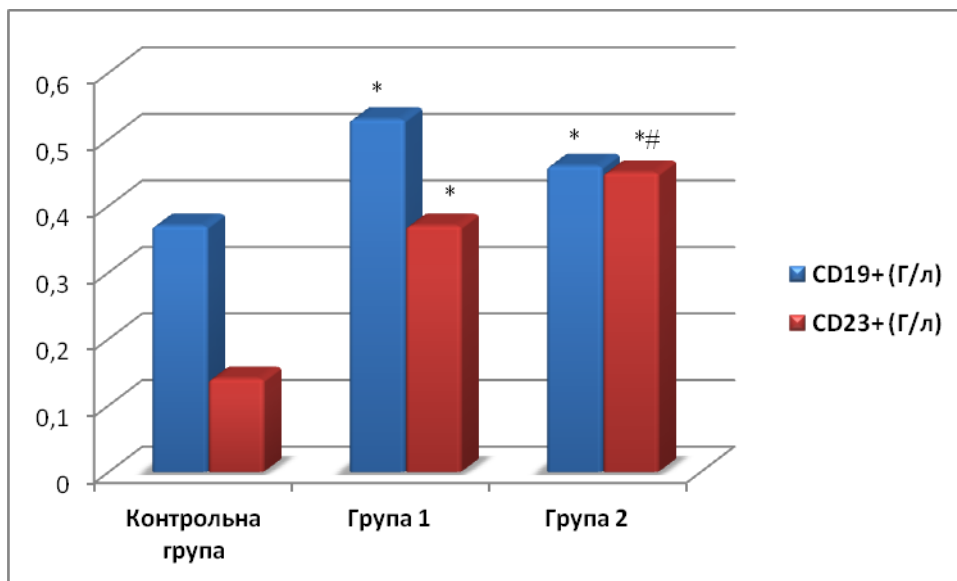


Рис. 4.23 – Вміст популяції лімфоцитів CD19⁺ та CD23⁺ в периферичній крові при ІХС на тлі метаболічного синдрому.

Співвідношення CD3⁺/ CD19⁺ показує ступінь Т-клітинного імунодефіциту на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Показники в контрольній групі перевищують індекс в групі хворих на ІХС на 75%, а в групі хворих на ІХС на тлі МС – на 17% (p<0,05).

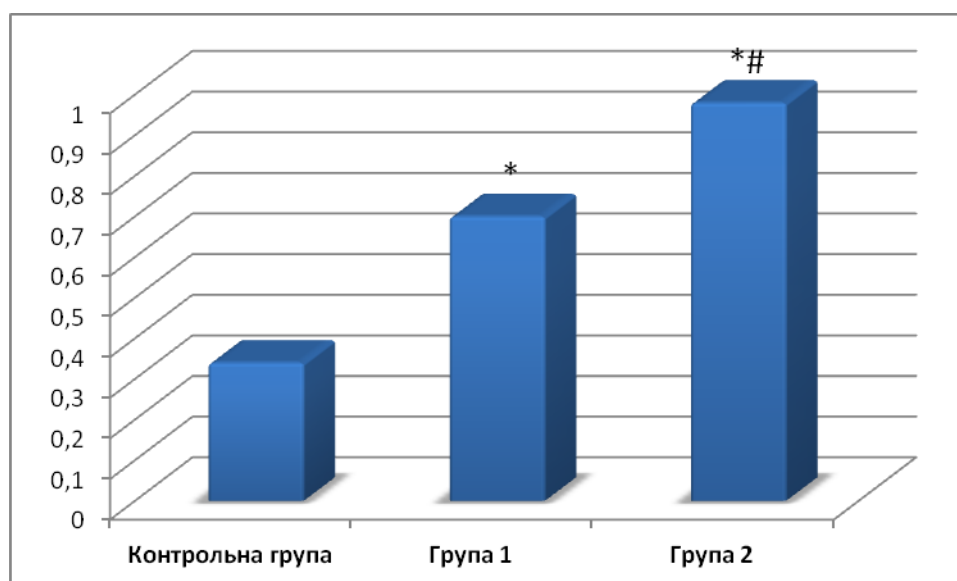


Рис. 4.24 – Співвідношення популяції лімфоцитів CD23⁺ / CD19⁺ в периферичній крові при ІХС на тлі метаболічного синдрому.

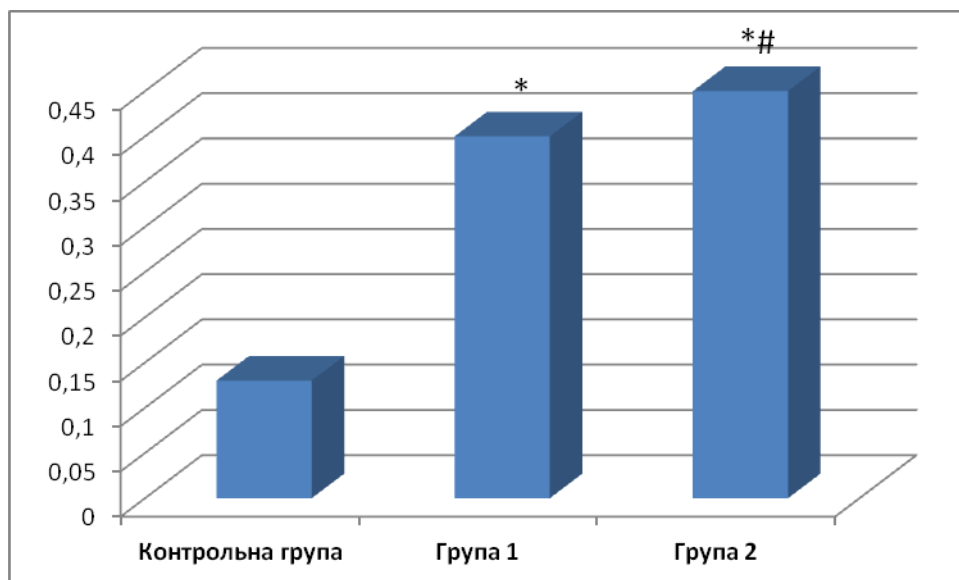


Рис. 4.25 – Вміст популяції лімфоцитів CD56⁺ в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Дане співвідношення в групі хворих на ІХС на тлі МС вдвічі перевищує показники групи хворих на ІХС без ускладнень ($p < 0,05$). Отже, більш виражений Т-клітинний імунодефіцит виявляється в групі хворих на ІХС.

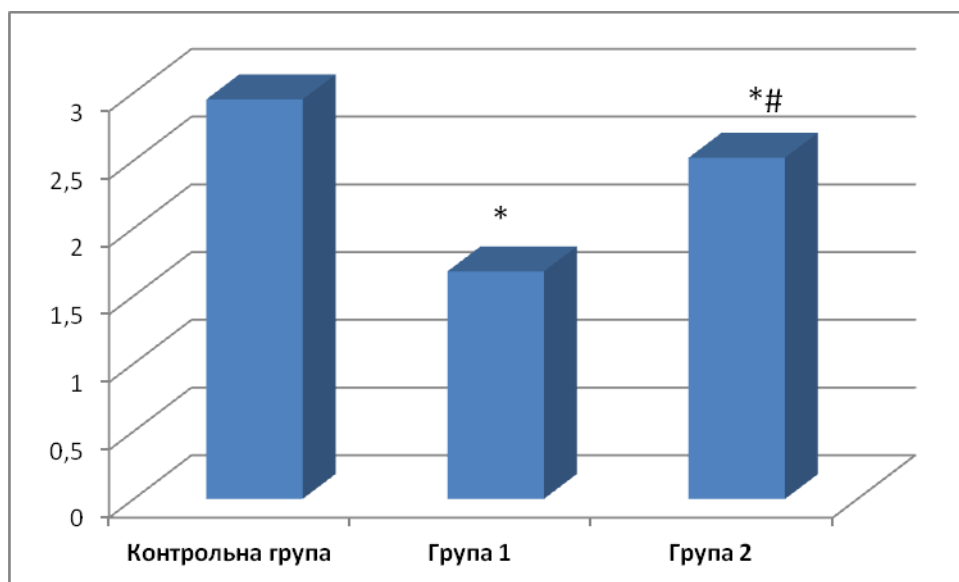


Рис. 4.26 – Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів CD3⁺ / CD19⁺ в периферичній крові при ІХС на тлі метаболічного синдрому.

Індекс $CD56^+ / CD3^+$ показує активацію кілерної ланки імунітету на тлі зниження Т-клітинного імунітету. В групі хворих на ІХС даний індекс перевищує контрольні значення в 3,75 раза, в групі хворих на ІХС на тлі МС – в 3,25 раза ($p < 0,05$). Отже, більш виражена активація кілерної ланки імунітету на тлі зниження Т-клітинного імунітету виявлена в групі хворих на ІХС.

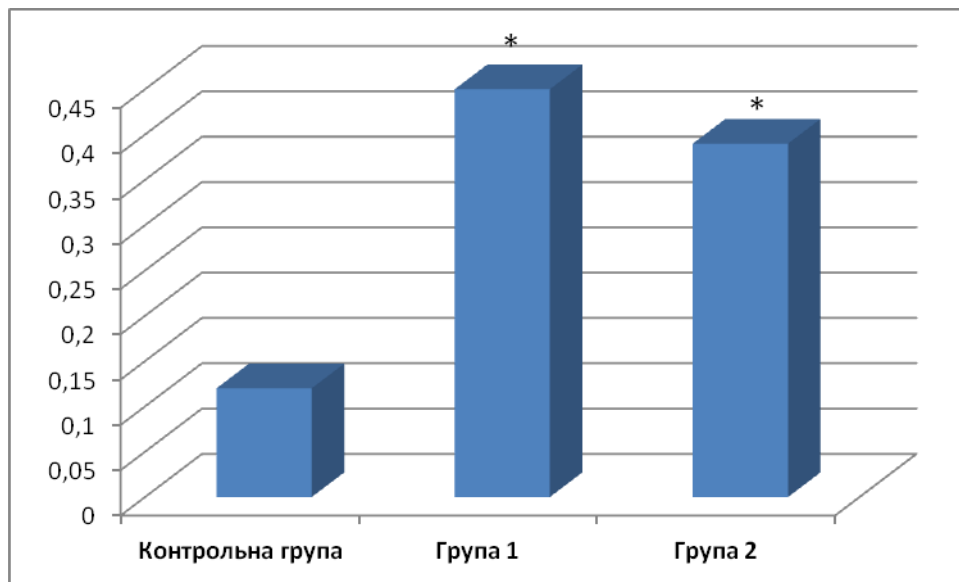


Рис. 4.27 – Співвідношення субпопуляцій лімфоцитів $CD56^+ / CD3^+$ в периферичній крові при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому.

Як видно з вище описаного, у хворих на ІХС і на ІХС ускладнену метаболічним синдромом спостерігається активація В-клітинної та кілерної ланок імунітету.

Зміни рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів у обстежуваних обох груп вказують на наявність Т-клітинного імунодефіциту. В групі хворих на ІХС ускладнену метаболічним синдромом виявлено активацію Т-ефекторів. В обох групах підвищений рівень активованих Т-кілерів ($CD 25^+$).

Отже, узагальнюючи результати дослідження, що наведені у цьому розділі дисертації можна зробити такі проміжні висновки:

1. У хворих на ішемічну хворобу серця на тлі МС спостерігалися комплексні порушення гуморальної ланки імунітету.

2. У пацієнтів хворих на ІХС, ускладнену МС, спостерігалися посилення запального процесу та підвищене продукування цитокінів. Підвищений рівень циркулюючих ІЛ у сироватці крові є індикатором метаболічного синдрому та може прогнозувати розвиток серцево-судинних захворювань.
3. Проведене нами дослідження доводить наявність запального процесу в патогенезі МС. Виявлено предиктивну роль ІЛ-1 β при кардіоваскулярних захворюваннях, які виникають на тлі МС.
4. Виявлено підвищений вміст лейкоцитів та популяцій лейкоцитів у крові обстежуваних пацієнтів в порівнянні з середніми показниками контрольної групи, що свідчить про напруженість неспецифічної клітинної ланки імунітету та прояви загострення хронічного запального процесу при ішемічній хворобі серця.
5. Активованій гуморальний та клітинний імунітет на тлі дефіциту Т-клітинної ланки імунітету у обстежуваних пацієнтів вказує на наявність дисфункції імунної системи, яка є патогенетичною ланкою розвитку серцево-судинної патології.
6. При ускладненні ІХС метаболічним синдромом виявлено підвищений рівень Т-ефекторів, які одночасно мають супресорну функцію, що викликає більш виражений імунодефіцит. Абсолютна кількість Т-ефекторів (CD 8⁺) в групі пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищувала контрольні значення на 65%, а показники пацієнтів з неускладненою ІХС – на 40% ($p < 0,05$).

Результати дослідження даного розділу дисертації відображені в таких наукових працях [9,10].

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання є причиною більш як 67 % смертей в Україні та у світі. Ішемічна хвороба серця (ІХС) - найпоширеніша форма серцевих захворювань, що спричиняє втрату працездатності населення. У зв'язку з цим проблема ІХС займає одне з провідних місць серед важливих медичних проблем ХХІ сторіччя [1, 2].

Відомо, що інсулінорезистентність (ІР) або метаболічний синдром (МС) мають дуже сильний зв'язок із серцево-судинними захворюваннями.

Для визначення МС необхідно врахувати результати визначення показників ожиріння (наприклад, об'єму талії), ліпідного обміну, систолічної або діастолічної гіпертензії та гіперглікемії натще. Крім того, гіперліпідемія також є визнаним фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Ідентифікація маркерів, здатних виявити ранні стадії ІХС або її прогресування, є фундаментальною для прийняття найкращих заходів для покращення клінічного стану [2]. Серед сучасних предикторів ІХС є стимулюючий фактор росту (ST2) та N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду NT-proBNP [3].

Стимулюючий фактор росту (ST2), є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, вивільняється із серцевих міоцитів внаслідок їх механічного навантаження [4]. Він існує у трансмембрані (ST2L) та у розчинній формі (sST2) завдяки альтернативному зрощуванню. Підвищення концентрації розчинних ST2 (sST2) пов'язані з несприятливими серцевими змінами [3]. Існують окремі докази того, що ST2 передбачає смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю або інфарктом міокарда. На додаток до свого потенціалу як біомаркеру для несприятливих серцево-судинних подій, ST2 відіграє причинну роль у хронічних серцево-судинних захворюваннях, таких як атеросклероз.

NT-proBNP є також раннім сучасним маркером серцевої недостатності (CH). Внаслідок розвитку серцевої недостатності відбувається глибока активація синтезу шлуночками NT-proBNP [5]. Основним стимулом для синтезу та секреції proBNP із серцевих міоцитів є розтягнення міоцитів. При секреції пропептид розщеплюється на біологічно активний BNP та решту частини прогормону N-кінцевого proBNP (NT-proBNP). При серцевій недостатності збільшення розтягування стінок, нейрогормональна активація та гіпоксія стимулюють секрецію BNP. BNP діє на віддалені тканини і спричиняє діурез, вазодилатацію та зменшення секреції реніну та альдостерону[4].

Таким чином, початок серцевої недостатності або погіршення попереднього статусу хронічної серцевої недостатності, інфаркт міокарда, який здатний викликати рубці, через які міокард не може добре розтягуватися - це всі умови, які можна виявити шляхом визначення рівня розчинного ST2 та NT-proBNP у крові [6].

ST 2 сучасний біомаркер серцевої недостатності. Прогнозує виникнення серцевої недостатності та кардіоваскулярних подій. За нашими даними вміст в сироватці крові хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищує показники норми у 2,32 рази ($p < 0,05$), у хворих на ІХС без метаболічного синдрому, вміст ST 2 перевищує контроль у 2,16 рази ($p < 0,05$). Між показниками в групах пацієнтів не виявляється вірогідна відмінність ($p > 0,05$).

NT-proBNP утворюється в лівому шлуночку серця, є важливим лабораторним маркером серцевої недостатності. Вміст NT-proBNP у сироватці крові хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищував показник норми у 2,6 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів з ІХС, рівень NTproBNP знаходився в межах показника норми ($p > 0,05$), хоча середні значення показника були майже вдвічі нижчими, ніж середні значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Виявлена вірогідна різниця між рівнем NTproBNP у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому відносно рівня NTproBNP у пацієнтів з ІХС: показник при ускладненні метаболічним синдромом перевищував значення у пацієнтів без метаболічного синдрому у 4,8 рази ($p < 0,05$).

На основі опрацьованих лабораторних даних можемо зробити висновок, що ST 2 позитивно корелює з показниками NT-proBNP у пацієнтів ІХС на тлі метаболічного синдрому ($r = 0,90$; $p < 0,05$), що може вказувати на прогностично несприятливий стан у даних пацієнтів щодо ішемічних уражень міокарда.

Надмірне споживання висококалорійної їжі в поєднанні з малорухливим способом життя різко підвищує ризик розвитку ожиріння. Ожиріння позитивно корелює зі втратою здоров'я та скороченням тривалості життя [1], оскільки сприяє високому ризику розвитку багатьох патологічних процесів, таких як ішемічна хвороба серця, інсульт, цироз печінки, ЦД 2 типу та низки випадків різних типів раку [1, 2].

Ожиріння та інсулінорезистентність є основними компонентами метаболічного синдрому та основними факторами ризику серцево-судинних захворювань [6]. Позитивна кореляція між ожирінням та інсулінорезистентністю добре відома з даних літературних джерел та досліджень. Однак у них є ще одна спільна ланка у вигляді гіперлептинемії [1, 3].

Лептин – це гормон, що виділяється жировою тканиною та клітинами тонкого кишечника для регулювання енергетичного балансу через певні нейронні шляхи, головним чином гіпоталамус, щоб пригнічувати відчуття голоду [2, 4, 8]. Вважається, що через свій механізм дії лептин відіграє важливу роль у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності [2, 3, 5].

У всьому світі поширеність ожиріння неухильно зростає протягом останніх 30 років [2]. Гіперлептинемія призводить до зростання відчуття голоду і збільшення споживання їжі, що в кінцевому підсумку призводить до ожиріння [9]. У людей з ожирінням також частіше розвивається резистентність до інсуліну та виявляється високий рівень триацилгліцеролів, що може призвести до розвитку численних хронічних захворювань [5, 9]. Вважається, що патофізіологія індукованої ожирінням інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу зумовлена системним запаленням. Лептин також бере участь у

запаленні. Високий рівень лептину позитивно пов'язаний із системними маркерами запалення, такими як С-реактивний білок [2, 3, 7].

Слід звернути увагу на те, що перебіг ІХС ускладнює ряд захворювань, зокрема метаболічний синдром [3, 4].

За даними Національного інституту серця, легенів і крові, у пацієнтів з метаболічним синдромом в три рази частіше розвивається ІХС [1, 6].

Згідно із результатами досліджень, рівень лептину у групі хворих на ІХС вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок на 16 % ($p < 0,05$), а у чоловіків на 22 % ($p < 0,05$).

Показники рівня лептину в пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищували показники контрольної групи у жінок у 5,5 рази ($p < 0,05$), а у чоловіків у 4 рази ($p < 0,05$), а показники хворих на ІХС: у 4,6 рази у жінок та у 3 рази у чоловіків ($p < 0,05$). Виявлена гіперлептинемія при метаболічному синдромі замикає хибне коло, яке призводить до клінічних проявів.

Можна вирахувати «гендерний» показник лептину (ГПЛ): співвідношення рівнів лептину у жінок та чоловіків в контрольній групі та при патології.

ГПЛ у хворих на ІХС становив $1,81 \pm 0,10$, що статистично вірогідно не відрізнялося від показника контролю ($1,95 \pm 0,15$; $p > 0,05$). В групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому ГПЛ становив $2,75 \pm 0,20$, що статистично вірогідно перевищував контрольне значення на 41% і на 52% перевищував ГПЛ при ІХС ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про більш виражену гіперлептинемію у жінок і як наслідок більшу схильність до ожиріння, що значно ускладнює клінічні прояви і перебіг багатьох хвороб, в тому числі ішемічної хвороби серця.

Вміст глюкози в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники норми на 35 % ($p < 0,05$), а на тлі метаболічного синдрому на 43 % ($p < 0,05$). Між показниками в групах пацієнтів теж виявляється вірогідна різниця ($p < 0,05$): показники пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому

перевищують показники у пацієнтів з ІХС на 19% ($p < 0,05$). Виявлена гіперглікемія у пацієнтів з метаболічним синдромом є одним із патологічних чинників, які складають хибне коло розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Вміст Нв А_{1с} (рис. 3.6) в крові хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому перевищує контроль на 58% ($p < 0,05$), а між групами даний показник статистично не відрізняється ($p > 0,05$).

Одномоментне визначення вмісту глюкози в крові пацієнтів не дає уявлення про стан вуглеводного обміну, особливо коли порушення є приховані. Концентрація Нв А_{1с} в крові ретроспективно свідчить про рівень глікемії в крові на протязі 3 місяців. Так у пацієнтів з ІХС рівень глюкози в крові є в межах контролю. А при аналізі вмісту Нв А_{1с} в крові виявлено однаково підвищені рівні, що може вказувати на приховане порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з ІХС.

Одним із важливих показників вуглеводного обміну є вміст інсуліну, гормону, який регулює глікемію, забезпечує проникнення глюкози в клітини. В лабораторній практиці використовують визначення концентрації С-пептиду, який дозволяє віддиференціювати кількість екзо- і ендogenous інсуліну.

В нашому дослідженні ми виявили зниження вмісту С-пептиду в крові пацієнтів з ІХС в 2,7 раза, а на тлі МС – в 3,1 раза ($p < 0,05$). Між групами пацієнтів виявлено більш виражене зниження на 15% ($p < 0,05$) С-пептиду в групі пацієнтів з ІХС на тлі МС. Такі дані свідчать про розвиток інсулінорезистентності у пацієнтів обох обстежених груп, особливо при ускладненні метаболічним синдромом.

Це свідчить, що при ІХС на тлі метаболічного синдрому наявні більш виражені дисметаболічні зміни: гіперлептинемія, глюкозимія, підвищений рівень Нв А_{1с}, знижений вміст С-пептиду.

Численні дослідження показали, що МС збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань та цукрового діабету [45, 67, 87, 89]. Ожиріння, метаболічний синдром та інсулінорезистентність супроводжуються

дисліпідемією. МС є багатокомпонентним захворюванням, спричиненим поєднанням способу життя та факторів навколишнього середовища, при цьому деякі дослідження виявляють генетичну схильність [45, 78]. Кожен компонент метаболічного синдрому є встановленим фактором ризику серцево-судинних захворювань, а наявність декількох компонентів становить більший ризик, ніж сума ризиків, пов'язаних з окремими.

Важлива роль у розвитку МС належить дисбалансу ліпідного обміну. Вміст загального холестеролу в сироватці крові пацієнтів з ІХС не перевищує показники норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС на тлі МС рівень ХС перевищує показники норми на 28 % ($p < 0,05$), а показники пацієнтів з ІХС на 35 % ($p < 0,05$).

Вміст триацилгліцеролів у сироватці крові пацієнтів з ІХС вірогідно перевищує показники норми в 1,75 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів з ІХС на тлі МС рівень ТГ перевищує показники норми у 2,6 раза, а показники при ІХС у 1,5 раза ($p < 0,05$).

Підвищений рівень триацилгліцеролів є фактором ризику розвитку атеросклерозу, коронарного синдрому, ішемічної хвороби серця.

Важливою транспортною формою ліпідів в крові є ліпопротеїди. Ліпопротеїди відіграють центральну роль у розвитку атеросклерозу. Отже, розуміння процесів обміну ліпідів між ліпопротеїдами та клітинними мембранами має особливе значення для розуміння виникнення та розвитку серцево-судинних захворювань.

Порушення співвідношення різних класів ліпопротеїдів – дизліпопротеїдемії. Визначення типу дизліпопротеїдемії дозволяє діагностувати ряд захворювань, зокрема атеросклероз.

Вміст HDL-холестеролу в сироватці крові знижений у пацієнтів обох груп в 1,6 рази відносно контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про знижений рівень фосфоліпідів, єдиної антиатерогенної фракції ліпідів. Цей клас ліпопротеїдів здійснює транспортування холестеролу від клітин периферійних тканин до печінки [67, 45, 67, 89].

Вміст LDL-холестеролу в сироватці крові хворих на ІХС перевищує показники контрольної групи на 19 % ($p < 0,05$), у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому вміст LDL-холестеролу перевищує контроль на 35 %, а показники 1 групи на 14 % ($p < 0,05$).

Клас LDL-холестеролу в сироватці крові містить переважну частину циркулюючого холестеролу та транспортує його до клітин периферійних тканин. В клітинах холестерол використовується для синтетичних процесів.

Інтегральний показник, який характеризує ліпідний обмін, - коефіцієнт атерогенності (КА). Виявили вірогідне перевищення контрольного показника КА при ІХС в 2,2 раза, а при ІХС на тлі метаболічного синдрому в 4 рази ($p < 0,05$), а між групами перевищував в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Виявлені відхилення показників ліпідного обміну вказують на наявність дисліпопротеїдемії II типу у пацієнтів з ІХС, та дисліпопротеїдемії IV типу у пацієнтів з ІХС на тлі МС.

Отже, було виявлено більш виражені зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому, що свідчить про тяжкість клінічного перебігу у таких хворих.

На розвиток ІХС значним чином впливають супутні патології, зокрема ендокринні захворювання. Серед ендокринних захворювань найбільшу роль відіграє ожиріння та цукровий діабет [3, 78, 88].

За даними літературних джерел у людини з метаболічним синдромом в два рази частіше розвивається хвороба серця і в п'ять разів частіше розвивається цукровий діабет, ніж у осіб без метаболічного синдрому. Також спостерігається розвиток ниркової недостатності [5, 78, 89].

Враховуючи, що креатинін це кінцевий продукт розпаду білків і виділяється нирками, його рівень дає змогу оцінити здатність нирок до фільтрації. Тому, щоб оцінити швидкість очищення крові від цієї речовини за одиницю часу нами було досліджено – кліренс креатиніну у пацієнтів з ІХС без ожиріння та з ожирінням, а також визначено наявність та силу кореляційних

зв'язків між показником кліренсу креатиніну та іншими досліджуваними показниками [8, 9, 34, 67, 89].

У групі хворих на ІХС виявлено ураження нирок із нормальною клубочковою фільтрацією у 50%, а хронічна ниркова недостатність із помірнозниженою клубочковою фільтрацією у 20% пацієнтів. У цій групі пацієнтів виявлено сильні позитивні кореляційні зв'язки між показником кліренсу креатиніну та концентрацією гемоглобіну ($r = 0,90$; $p < 0,05$); гематокритом ($r = 0,88$; $p < 0,05$); вмістом еритроцитів ($r = 0,87$; $p < 0,05$); сильний негативний зв'язок з віком пацієнтів ($r = -0,76$; $p < 0,05$); середньої сили позитивний зв'язок з абсолютною кількістю лімфоцитів ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

У групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому виявлено ураження нирок із нормальною клубочковою фільтрацією у 39%, хронічна ниркова недостатність із помірнозниженою клубочковою фільтрацією у 23% пацієнтів, а хронічна ниркова недостатність із середньо зниженою клубочковою фільтрацією у 8% пацієнтів. У цій групі пацієнтів виявлено середньої сили негативний зв'язок показника кліренсу креатиніну з віком пацієнтів ($r = -0,61$; $p < 0,05$) та концентрацією креатиніну ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Аналіз показників кліренсу креатиніну дозволив виявити більш часті прояви хронічної ниркової недостатності зі зниженою клубочковою фільтрацією при ІХС, ускладненій ожиріння.

Метаболічний синдром включає порушення, які супроводжуються розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, інсулінорезистентності (ІР) та ожиріння. Ці всі клінічні прояви супроводжуються розвитком імунодефіцитних станів.

При дослідженні гуморального імунітету обох груп, виявлено активацію цієї ланки імунітету. У хворих на ішемічну хворобу серця спостерігалися комплексні порушення гуморальної ланки імунітету, які, очевидно, зумовлені реакцією імунітету на хронічне інфікування, зокрема на слизових оболонках.

Так, вміст Ig A в сироватці крові хворих обох груп перевищував показники норми у 6,5 рази ($p < 0,05$), що свідчить про активацію гуморального захисту на слизових в обох групах пацієнтів.

Вміст Ig G в сироватці крові хворих обох груп перевищує показники норми в 2 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність хронічного запального процесу.

Вміст Ig M в сироватці крові хворих на ІХС перевищує показники норми в 4 рази, у хворих на ІХС на тлі МС перевищує показники норми в 3 рази та є нижчим від показників хворих на ІХС на 36 % ($p < 0,05$), що вказує на загострення хронічного запального процесу.

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові хворих на ІХС вірогідно перевищує показники контрольної групи в 1,5 рази ($p < 0,05$). У хворих на ІХС на тлі МС перевищує показники норми у 2 рази, та показники хворих на ІХС в 1,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про наявність реакцій гіперчутливості III типу у пацієнтів з ІХС та при метаболічному синдромі. Реакції гіперчутливості III більш виражені у хворих на ІХС на тлі МС.

Однією з важливих систем регуляції запальної реакції є медіатори, які представлені на первинній ланці цитокінами. Цитокіни - це білки, що секретуються клітинами, мають специфічний вплив на взаємодію та зв'язок між клітинами [56, 45, 67]. Цитокіни можуть діяти на клітини, що їх секретують (аутокринна дія), на сусідні клітини (паракринна дія) або в деяких випадках на віддалені клітини (ендокринна дія). Зростання в плазмі крові вмісту неспецифічних маркерів запального процесу слугує індикатором гострофазної відповіді, причому її амплітуда та характер в певній мірі залежать від активності захворювання [5].

До потенційних прозапальних факторів відносяться окислені ліпопротеїди низької щільності та прозапальні цитокіни [4]. Протизапальні цитокіни є посередниками міжклітинних взаємодій та підтримують місцеве запалення в атеросклеротичній бляшці, активуючи клітини ендотелію та індукуючи експресію молекул адгезії, протромботичну

активність ендотелію [4, 6]. На сьогодні залишаються дискусійними питання щодо зміни концентрації нових серцево-судинних біомаркерів у хворих на ІХС, що відображають стан системного запалення, тому дослідження в цьому напрямку є перспективними.

До прозапальних інтерлейкінів відносять інтерлейкіни 1 β , 6, 8, 18, TNF- α , до протизапальних - інтерлейкіни 4, 10 [13].

Вони часто виробляються каскадом, оскільки один цитокін стимулює клітини-мішені виробляти додаткові цитокіни. Цитокіни також можуть діяти синергетично або антагоністично [92].

Однією з дуже важливих функцій системи цитокінів є забезпечення злагодженої дії систем організму, а саме імунної, ендокринної та нервової системи у відповідь на стресову ситуацію [92].

Порушення цитокінових зв'язків та формування хронічного запалення лежать в основі метаболічних порушень. Вивчення цитокінового профілю сироватки крові хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) допоможе зрозуміти механізми виникнення даної патології.

В результаті проведених лабораторних досліджень виявлено вірогідні відмінності показників рівнів цитокінів у пацієнтів обстежених груп.

IL-1 β стимулює фагоцитоз, хемотаксис, гемопоез, а також підвищує проникність стінки судин. Клітинами-мішенями цього цитокіну є імунокомпетентні, ендотеліальні клітини, фібробласти та ін. [93].

IL-1 β виділяється переважно моноцитами та макрофагами, а також неімунними клітинами, такими як фібробласти та ендотеліальні клітини, під час пошкодження клітин, зараження, інвазії та запалення. Зовсім недавно було встановлено, що IL-1 β експресується в ноцицептивних нейронах DRG [93].

Важливо також зауважити, що підвищення рівня IL-1 β пропорційне наростанню ступеня важкості серцевої недостатності, що також може використовуватися як один із маркерів прогнозування захворювання [93]. Прозапальний IL-1 β є індикатором місцевої запальної реакції, так і гострофазної імунної відповіді на рівні цілого організму [92, 96].

Вміст ІЛ 1 β у сироватці крові хворих на ІХС знаходився в межах показника норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС, на тлі метаболічного синдрому рівень ІЛ 1 β перевищує показник норми на 65% та групи хворих на ІХС на 54 % ($p < 0,05$).

Підвищений рівень ІЛ 1 β (в 1,5 раза) у групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому відносно групи хворих на ІХС без метаболічних порушень свідчить про наявність вираженого запального процесу, що характерно для пацієнтів з метаболічними порушеннями.

У пацієнтів хворих на ІХС та наявним метаболічним синдромом спостерігається посилення запального процесу та підвищене продукування ІЛ-1 β . Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-1 β у сироватці крові є індикатором метаболічного синдрому та може прогнозувати розвиток серцево-судинних захворювань.

Кожен компонент метаболічного синдрому (МС) є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і поєднання цих факторів ризику підвищує показники та тяжкість ССЗ [56,78,99].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є членом родини прозапальних цитокінів, індукує експресію різноманітних білків, відповідальних за гостре запалення, і відіграє важливу роль у проліферації та диференціації клітин у людини [18, 82, 88]. Контроль сигналізації ІЛ-6 регулюється за допомогою індукції супресорних молекул після активації шляхів ІЛ-6, а також за рахунок присутності у крові розчинних рецепторів sІЛ-6R та gp130. Надмірне продукування ІЛ-6 та порушення регуляції сигнальних шляхів ІЛ-6 можуть призвести до запальних та аутоімунних розладів [82].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є важливим медіатором запалення і може становити потенційну мішень при ІХС на тлі МС. Він відіграє центральну роль у переході від гострої фази запального процесу до хронічної [8, 56, 89].

Рівень ІЛ 6 у хворих на ІХС був втричі нижчим за рівень в групі контролю та у 8,3 раза меншим за вміст у хворих на ІХС на тлі МС. Вміст ІЛ 6

в сироватці крові хворих на ІХС на тлі МС перевищував рівень у здорових людей в 2,8 рази ($p < 0,05$).

Інтерлейкін 18 (ІЛ-18) - це цитокін, який, як було встановлено, що бере участь у запальних процесах. ІЛ-18 продукується дендритними клітинами, моноцитами, макрофагами, нейтрофілами та епітеліальними клітинами [93].

Ми визначали інтерлейкін 18 (ІЛ-18) у сироватці крові пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому. Аналізуючи отримані дані виявлено вірогідні відмінності показників у пацієнтів обох груп. Вміст ІЛ 18 у сироватці крові хворих на ІХС не перевищує показники норми ($p > 0,05$), у пацієнтів з ІХС, на тлі МС рівень ІЛ 18 перевищує показники норми на 29% ($p < 0,05$). Між показниками в групах пацієнтів виявляється вірогідна відмінність ($p < 0,05$). Підвищений рівень ІЛ 18 (в 1,3 рази) у групі хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому відносно групи хворих на ІХС без метаболічних порушень свідчить про наявність запального процесу.

Наше дослідження підтверджує гіпотезу щодо ролі ІЛ-18 у патогенезі МС. Виявлено щільну асоціацію ІЛ-18 з МС, предиктивну роль ІЛ-18 у кардіоваскулярних захворюваннях та кардіоваскулярній смертності у популяції з МС. Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 у сироватці крові тісно пов'язаний з компонентами метаболічного синдрому та прогнозує діабет 2 типу та прогресування серцево-судинних захворювань.

ІЛ-18 є прозапальним цитокіном і разом з ІЛ-2, стимулює НК-клітини, CD4 + НК-, Т-клітини та активовані Th1-клітини до утворення ІЛ-3, ІЛ-9 та ІЛ-13. Крім того, разом з ІЛ-3 ІЛ-18 стимулює тканинні базофілі та базофіли крові до утворення ІЛ-4, ІЛ-13 та хімічних медіаторів, таких як гістамін. Отже, ІЛ-18 є цитокіном, який стимулює різні типи клітин і має плейотропні функції. ІЛ-18 є членом сімейства ІЛ-1 цитокінів. ІЛ-18 демонструє унікальну функцію, зв'язуючись із специфічним рецептором, експресованим на різних типах клітин [93].

Ще один прозапальний інтерлейкін ІЛ 8 вірогідно зростає в обох обстежуваних групах: вміст у крові пацієнтів з ІХС в 6,7 рази перевищує

показники контрольної групи ($p < 0,05$), пацієнтів з ІХС на тлі МС - в 22,4 рази перевищує контроль та в 3,33 рази показники групи 1 ($p < 0,05$). ІЛ 8 стимулює активність нейтрофільної ланки неспецифічного захисту.

Вміст TNF- α вірогідно підвищений в групі пацієнтів з ІХС у 8 разів, порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ІХС на тлі МС показник TNF- α перевищує в 9 разів контрольний показник та на 13% показник групи пацієнтів з ІХС ($p < 0,05$).

Серед різних прозапальних цитокінів фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) є одним з найважливіших прозапальних медіаторів, який бере участь у розвитку резистентності до інсуліну та патогенезі ЦД 2 типу. TNF- α в основному виробляється в адипоцитах та/або периферичних тканинах і індукує тканинно-специфічне запалення за допомогою утворення АФК та активації різних транскрипційних шляхів. Підвищений рівень TNF- α викликає резистентність до інсуліну в адипоцитах і периферичних тканинах, порушуючи передачу сигналів інсуліну, що призводить до розвитку ЦД 2 типу.

Отже, у хворих на ішемічну хворобу серця із метаболічним синдромом спостерігається значне зростання рівнів досліджуваних інтерлейкінів. Наявність метаболічного синдрому у таких хворих призводить до посилення запальних процесів через, що спостерігається посилений синтез прозапальної групи інтерлейкінів.

Одним із ключових етапів діагностики захворювань як метаболічного синдрому, так і серцево-судинної системи є визначення С-реактивного пептиду в сироватці крові.

В результаті наших досліджень ми виявили зростання рівня С-реактивного пептиду у групі пацієнтів з ІХС на тлі МС в 1,4 рази відносно рівня у групі контролю.

Рівень СРП у групі пацієнтів з ІХС статистично вірогідно не відрізнявся від рівня у групі контролю та був нижчим у 1,3 рази ніж у пацієнтів з ІХС на тлі МС.

C-реактивний пептид є унікальним маркером гострого запалення серед інших білків плазми, який можна розглядати як предиктор розвитку серцевосудинних ускладнень.

Численні дослідження довели, що C-реактивний протеїн (CRP) раннім індикатором запальної відповіді. В даний час CRP вважається важливим біомаркером для швидких і точних результатів клінічних аналізів, зокрема для діагностики серцево-судинних захворювань [90].

CRP є активатором гострої фази запалення, та підвищення концентрації CRP вище 3 мг/л свідчить про високий ризик розвитку ІХС [91].

Дослідження показників загального аналізу крові дозволяє виявити порушення імунної системи та метаболізму.

Показники „червоної крові” в обох групах обстежуваних вірогідно не відрізняються та знаходяться в межах референтних величин.

Середні показники кількості тромбоцитів в обох групах вірогідно не відрізняються та знаходяться в межах референтних величин.

Основні відмінності спостерігаються у складі “білої крові”, елементи якої й здійснюють імунний захист. Як відомо, лейкоцити є одні з основних клітин запалення, які забезпечують формування імунного захисту. Запалення регулює кожну стадію життєвого циклу, зокрема атеросклеротичних бляшок. Ініціація атероми включає активацію ендотелію з рекрутуванням лейкоцитів до артеріальної інтими, де вони взаємодіють з ліпопротеїнами або їх похідними, які накопичилися в цьому шарі. Тривале і зазвичай клінічно тихе прогресування атеросклерозу включає періоди тліючого запалення, що перемежуються епізодами гострої активації, яка може виникнути внаслідок вивільнення медіаторів запалення з місць позасудинного ураження чи інфекції або внаслідок субклінічних порушень бляшки. Гладкі м'язові клітини та інфільтровані лейкоцити можуть проліферувати, але також зазнавати різних форм клітинної смерті, що зазвичай призводить до утворення багатого ліпідами «некротичного» ядра в еволюції ураження інтими. Позаклітинний матрикс,

синтезований клітинами гладкої мускулатури, може утворювати фіброзну оболонку, яка перекриває вогнище ураження [67, 88, 94].

Загальна кількість лейкоцитів в обстежуваних групах знаходилася в референтних межах, але середні значення вірогідно відрізнялись. У пацієнтів з ІХС загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 44% (відповідно: $7,49 \pm 0,5$ Г/л та $5,2 \pm 0,45$ Г/л, $p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС на тлі МС загальна кількість лейкоцитів перевищувала контрольні показники на 67% ($8,66 \pm 0,55$ Г/л), а показники групи пацієнтів з ІХС на 16% ($p < 0,05$).

В групі 1 цей показник перевищував контрольний рівень на 25% (відповідно: $4,38 \pm 0,4$ Г/л та $3,5 \pm 0,3$ Г/л, $p < 0,05$). У групі 2 кількість нейтрофільних сегментів перевищувала контрольні показники на 45% ($5,09 \pm 0,55$ Г/л), а показники групи 1 на 16% ($p < 0,05$).

Важливим показником вираженості запального процесу є кількість паличкоядерних нейтрофілів [67, 88, 98]. В групі хворих на ІХС кількість паличкоядерних нейтрофілів перевищує середнє значення в контролі в 25 разів (відповідно: $0,10 \pm 0,01$ Г/л та $0,25 \pm 0,2$ Г/л, $p < 0,05$). У групі хворих на ІХС на тлі МС кількість нейтрофільних паличкоядерних перевищувала контрольні показники у 31 раз ($0,31 \pm 0,25$ Г/л), а показники групи 1 на 24 % ($p < 0,05$).

Вміст еозинофільних гранулоцитів показує наявність та вираженість запального процесу [5, 7, 8, 78, 99]. В групі 1 кількість еозинофілів перевищує середнє значення в контролі в 1,4 разів (відповідно: $0,10 \pm 0,01$ Г/л та $0,14 \pm 0,01$ Г/л, $p < 0,05$). У групі хворих на ІХС на тлі МС кількість нейтрофільних паличкоядерних перевищувала контрольні показники у 1,83 раз ($0,183 \pm 0,25$ Г/л), а показники хворих на ІХС на 30 % ($p < 0,05$).

Також тяжкість запальних реакцій може виражатись базофілією периферичної крові. В обох групах пацієнтів кількість базофілів перевищувала контроль в 1,4 раза (відповідно: $0,014 \pm 0,001$ Г/л та $0,01 \pm 0,001$ Г/л, $p < 0,05$).

Кількість моноцитів в обстежуваних групах вірогідно перевищує контрольні значення: в 1,9 раза (контрольна група - $0,3 \pm 0,01$ Г/л; група хворих

на ІХС - $0,59 \pm 0,04$ Г/л та група хворих на ІХС на тлі МС: $0,57 \pm 0,03$ Г/л, $p < 0,05$). Виражений моноцитоз свідчить про хронізацію запального процесу.

Вірогідно перевищують значення контрольної групи показники абсолютної кількості лімфоцитів в групах пацієнтів: на 37% та на 48% (контрольна група – $1,5 \pm 0,10$ Г/л; група 1 - $2,05 \pm 0,24$ Г/л та група 2: $2,20 \pm 0,23$ Г/л, $p < 0,05$). Абсолютна кількість лімфоцитів в обстежуваних групах перевищує середні контрольні показники, але знаходиться в межах реферативних значень.

Отже, виявлено підвищений вміст лейкоцитів та їх популяцій у крові обстежуваних пацієнтів в порівнянні з середніми показниками контрольної групи, що свідчить про напруженість неспецифічної клітинної ланки імунітету та прояви загострення хронічного запального процесу при ішемічній хворобі серця.

Вивчення напруженості клітинного імунітету хворих на ішемічну хвороби серця (ІХС) допоможе зрозуміти механізми виникнення та розвитку даної патології. Клітинний імунітет — це захисний імунний процес, який включає активацію фагоцитів, сенсibiliзованих до антигену цитотоксичних Т-клітин і вивільнення цитокінів і хемокінів у відповідь на антиген. Клітинний імунітет найбільш ефективний проти клітин, уражених вірусами, внутрішньоклітинними бактеріями, грибами та найпростішими, а також раковими клітинами. Молекули CD є маркерами клітинної поверхні, які дуже корисні для ідентифікації та характеристики лейкоцитів і різних субпопуляцій лейкоцитів. CD-маркери є ідентифікаторами як для діагностики, так і для лікування ряду захворювань, зокрема МС.

Наприклад, $CD8^+$ Т-клітини важливі для захисного імунітету проти внутрішньоклітинних патогенів і пухлини. У разі хронічної інфекції або раку на ($CD8^+$) Т-клітини діють стійкі антигени та/або запальні сигнали. Така надмірна кількість сигналів часто призводить до поступового погіршення функції ($CD8^+$) Т-клітин, стану, що називається «виснаженням». Для виснажених Т-клітин є характерним прогресуюча втрата ефекторних функцій (продукція цитокінів і

кілінг), експресією численних інгібіторних рецепторів (таких як PD-1 і LAG3), порушенням регуляції метаболізму, поганою реакцією пам'яті та гомеостатичною проліферацією.

В результаті наших досліджень, ми виявили вірогідні зміни показників клітинного імунітету у групах обстежених осіб.

У хворих на ІХС спостерігалось зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$) (на 22% нижче ніж у групі контролю і на 30% від показників при ускладненні МС, $p < 0,05$). В групі хворих на ІХС на тлі МС абсолютна кількість Т-лімфоцитів вірогідно не перевищував показник контролю ($p > 0,05$).

Субпопуляція Т-хелперів ($CD 4^+$) в пацієнтів з ІХС була в 1,53 раза нижчою за показник норми, а при ускладненні МС - на 22% нижче норми ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість Т-ефекторів ($CD 8^+$) у хворих на ІХС перевищувала показники групи контролю на 18% ($p < 0,05$). У хворих на ІХС на тлі МС абсолютна кількість Т-ефекторів перевищувала контрольні значення на 65%, а показники групи 1 – на 40% ($p < 0,05$).

Вміст активованих Т-лімфоцитів ($CD 25^+$) у пацієнтів з ІХС був у 2,9 раза вищим за норму ($p < 0,05$). У хворих на ІХС на тлі МС даний показник був у 2,7 раза вищий за норму ($p < 0,05$). Між собою в обох групах вміст активованих Т-лімфоцитів вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Для більш глибокого розуміння механізмів порушень в ланці специфічного клітинного імунітету ми розрахували ряд індексів. Зміни імунорегуляторного індексу (ІРІ) свідчать про дисбаланс в регуляторних субпопуляціях Т-лімфоцитів.

В обох групах пацієнтів виявлено вірогідне зниження ІРІ відносно контролю ($p < 0,05$): у пацієнтів з ІХС на 79%, а при ускладненні МС – вдвічі. Більш виражене зниження спостерігалось у хворих на ІХС на тлі МС.

Рівень В-лімфоцитів ($CD 19^+$) у хворих на ІХС був вищим за норму на 43% ($p < 0,05$). Субпопуляція активованих В-лімфоцитів ($CD 23^+$) зростала в 2,6 раза в порівнянні із вмістом у групі контролю ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість В-лімфоцитів у хворих на ІХС на тлі МС була на 24% вищою за рівень у групі контролю та на 15% нижчою за рівень у хворих на ІХС ($p < 0,05$). Вміст активованих В-лімфоцитів у хворих на ІХС на тлі МС був у 3,4 раза вищим від рівня норми та на 22% перевищує показники у хворих на ІХС ($p < 0,05$).

Рівень NK-клітин ($CD 56^+$) у хворих на ІХС був в 3 рази вищим за показник норми ($p < 0,05$), при ускладненні МС - в 3,5 раза більшим за показник норми ($p < 0,05$). Отже, виявлено активацію кілерної ланки імунітету у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та більш виражену активацію при ускладненні метаболічним синдромом.

Співвідношення $CD23^+ / CD19^+$ показує ступінь активації гуморальної ланки імунітету, яка свідчить про можливість виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу. Чим вищий індекс, тим більша ймовірність виникнення реакцій гіперчутливості негайного типу. У хворих на ІХС індекс активації гуморальної ланки імунітету був вдвічі вищим, ніж в контролі ($p < 0,05$), при ускладненні МС даний індекс перевищував контрольний показник в 2,9 раза ($p < 0,05$).

Зниження співвідношення $CD3^+ / CD19^+$ показує ступінь Т-клітинного імунодефіциту на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Показники в контрольній групі перевищують індекс у хворих на ІХС на 75%, а при ускладненні МС – на 17% ($p < 0,05$). Отже, більш виражений Т-клітинний імунодефіцит виявляється у хворих на ІХС без ускладнення МС.

Індекс $CD56^+ / CD3^+$ показує активацію кілерної ланки імунітету на тлі зниження Т-клітинного імунітету. В групі 1 даний індекс перевищує контрольні значення в 3,75 раза, в групі 2 – в 3,25 раза ($p < 0,05$). Отже, більш виражена активація кілерної ланки імунітету на тлі зниження Т-клітинного імунітету виявлена у хворих на ІХС.

Як видно з вище описаного, у хворих на ІХС і при ускладненні метаболічним синдромом спостерігається активація В-клітинної та кілерної ланок імунітету.

Зміни рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів у обстежуваних обох груп вказують на наявність Т-клітинного імунодефіциту. В групі хворих на ІХС ускладнену метаболічним синдромом виявлено активацію Т-ефекторів. В обох групах підвищений рівень активованих Т-кілерів (CD 25+).

Отже, імунна система людини є динамічною багатомасштабною системою з високою біологічною складністю. Не менш важливою складовою адаптивного імунітету є гуморальний імунітет, який характеризується диференційованими стадіями В-лімфоцитів, які виробляють кінцевий продукт антитіл, які мають різноманітні механізми налаштування на генетичному та епігенетичному рівнях у протистоянні з антигеном. Розлади через порушення гуморального імунітету пов'язані з дисрегуляцією регульованої за допомогою зворотного зв'язку сигналізації та динаміки імунних компонентів, які визначають загальну відповідь.

Слід звернути увагу на це, що на розвиток ІХС впливає ряд захворювань, зокрема метаболічний синдром (МС). У пацієнтів з МС в три рази частіше розвивається ІХС [7, 76, 78, 90].

Незважаючи на те, що багато патологічних змін пов'язані з ішемічною хворобою серця (ІХС), зміни на молекулярному рівні, специфічні для ішемічного міокарда, і їх потенціал відображати тяжкість захворювання або терапевтичний результат залишаються неясними. В даний час діагноз ставиться відносно пізно, і оцінка тяжкості захворювання в основному базується на клінічних симптомах, різних методах візуалізації або визначенні факторів ризику.

Тому раннє виявлення та усунення факторів ризику вкрай необхідні для прискорення профілактики, зменшення захворюваності та зменшення розвитку ускладнень [1].

Оскільки ІХС – захворювання, при якому виникає дисбаланс між кровопостачанням міокарда і метаболічними його потребами важливо є оцінювати вчасно ступінь цих порушень і сприяти профілактиці виникнення ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у поглибленні розуміння патогенезу серцево-судинних захворювань, поєднаних з метаболічним синдромом та виявлення патогенетичної ролі клітинного та гуморального імунітету.

1. Встановлено, що вміст N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду позитивно корелює з вмістом ростового фактору ST 2 у крові хворих на ішемічну хворобу серця у поєднану з метаболічним синдромом, що може бути діагностичним маркером у оцінці ішемічних та метаболічних порушень.

2. Рівень лептину у пацієнтів з ІХС вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок на 16 % ($p < 0,05$), а у чоловіків на 22 % ($p < 0,05$). Показники рівня лептину в пацієнтів з ІХС на тлі МС перевищували показники контрольної групи у жінок у 5,5 рази ($p < 0,05$), а у чоловіків у 4 рази ($p < 0,05$). Гендерний показник лептину (ГПЛ) в групі пацієнтів з ІХС становив $1,81 \pm 0,10$, що статистично вірогідно не відрізнялося від показника контролю ($1,95 \pm 0,15$; $p > 0,05$). В групі пацієнтів з ІХС на тлі МС ГПЛ становив $2,75 \pm 0,20$, що статистично вірогідно перевищувало контрольне значення на 41%. Резистентність до лептину має чітку залежність від статі та є більш вираженою у жінок, хворих на ІХС, що частіше призводить до ожиріння та метаболічного синдрому.

3. Вміст глюкози в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники норми на 35 % ($p < 0,05$), але знаходився в межах референтних величин. У хворих на ІХС на тлі МС вміст глюкози перевищував контроль на 43 % ($p < 0,05$). Вміст Hb A1c в крові хворих на ІХС та на тлі метаболічного синдрому перевищував контроль на 58% ($p < 0,05$), а між групами даний показник статистично не відрізняється ($p > 0,05$). Отримані результати вказують на приховане порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з ІХС.

4. У пацієнтів з ІХС вміст триацилгліцеролів у крові вірогідно перевищував показники контролю в 1,75 раза, вміст LDL-холестеролу - на 19 %, коефіцієнт атерогенності – в 2,2 раза ($p < 0,05$); у пацієнтів з ІХС на тлі МС вміст триацилгліцеролів у крові вірогідно перевищував показники контролю у 2,6 раза, а вміст LDL-холестеролу - на 35 % та коефіцієнт атерогенності – в 4 рази ($p < 0,05$), вміст HDL-холестеролу в крові був знижений у пацієнтів обох груп в 1,6 раза відносно контрольної групи, що свідчить про наявність ожиріння, як основної клінічної ознаки метаболічного синдрому та вказує на порушення ліпідного обміну. Виявлені відхилення показників ліпідного обміну вказують на наявність дисліпопротеїдемії II типу у пацієнтів з ІХС, та дисліпопротеїдемії IV типу у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому.

5. Отримані показники кліренсу креатиніну вказують на більш часті прояви хронічної ниркової недостатності зі зниженою клубочковою фільтрацією у хворих на ІХС, ускладненої метаболічним синдромом. Кліренс креатиніну позитивно корелює з показниками «червоної крові», негативно - з віком пацієнтів.

6. У хворих на ішемічну хворобу серця та на тлі ускладнення метаболічним синдромом спостерігалися комплексні порушення гуморальної ланки імунітету: підвищені рівні Ig A у 6,5 раза, G - в 2 рази, M - в 4 та 3 рази ($p < 0,05$), наявність реакцій гіперчутливості III типу.

7. За ступенем підвищення продукції прозапальних цитокінів (IL 1β – на 65%, IL 6 - в 2,8 раза, IL 18 - на 29%; IL 8 - в 22,4 рази, TNF- α - у 9 разів) та СРП – в 1,3 раза вище контролю ($p < 0,05$) виявлено вираженіший запальний процес у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом.

8. При ускладненні ІХС метаболічним синдромом виявлено підвищений рівень Т-ефекторів, які одночасно мають супресорну функцію, що викликає більш виражений імунодефіцит. Абсолютна кількість Т-ефекторів (CD 8⁺) в групі пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому перевищувала контрольні значення на 65%, а показники пацієнтів з неускладненою ІХС – на 40% ($p < 0,05$).

9. Субпопуляція Т-хелперів (CD 4⁺) у пацієнтів з ІХС ускладненої МС - на 22% нижче норми, абсолютна кількість Т-ефекторів (CD 8⁺) перевищувала показники групи контролю - на 65%, активованих Т-лімфоцитів (CD 25⁺) - більш, ніж у 2,5 рази, В-лімфоцитів - на 24%, активованих В-лімфоцитів - у 3,4 рази, НК-клітин (CD 56⁺) - в 3,5 рази ($p < 0,05$). Встановлено наявність Т-клітинного імунодефіциту на тлі активації кілерної та гуморальної ланок імунітету в умовах ускладнення серцево-судинних захворювань метаболічним синдромом, що є патогенетичною ланкою розвитку серцево-судинної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клінічна біохімія: підручник: у 3 т. / За ред. Г. Г. Луньової. – Львів: ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. С. 230 - 287 с.
2. Клінічна біохімія: підручник: у 3 т. / За ред. Г. Г. Луньової. – Львів: ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 3. С. 26 - 63 с.
3. Лабораторна імунологія: навчальний посібник / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. В. Лебедь та ін. Львів : Видавець Марченко Т.В., 2021. С. 50-318
4. Лаповець Л.Є., Башта Г. В., Щурко М. М., Ткачук С. О. Особливості змін кліренсу креатиніну при ішемчній хворобі серця, ускладненій ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2019. 152(3). С. 143-146.
5. Статистичний аналіз даних з пакетом STATISTICA : Навч.-метод. посіб. / Т. І. Мамчич, А. Я. Оленко, М. М. Осипчук, В. Г. Шпортюк; Нац. ун-т "Києво-Могилян. акад.". Дрогобич : Вид. фірма "Відродження", 2006. С. 3-207.
6. Щурко М. М., Башта Г. В., Акімова В. М. Дисфункція гуморальної ланки імунітету у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». 2020 Лют. 19; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2020. С. 86-87.
7. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Башта Г. В. Особливості клітинного імунітету у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (2). С. 53-56.
8. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Башта Г. В. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: матеріали наук-практичної міжнародної дистанційної конференції. В: Котвіцька А.А., редактор. 2021Бер. 17; Харків. Харків: НФаУ 2021. Т-1. С. 177-178.
9. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Клінічне і

прогностичне значення інтерлейкіну – 1β у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому. Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II.; 2020 Жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський нац. мед. університет ім. І. Я. Горбачевського; 2020. С. 113- 114.

10. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Клінічне і прогностичне значення інтерлейкіну – 18 у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). 2020 Жовт. 1-3; Львів. Львів: Львівський національний мед. університет ім. Д. Галицького; 2020, С. 145-146.

11. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Клінічне і прогностичне значення С- реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». 2020 Жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. С. 65-66

12. Щурко М. М., Лаповець, Л. Є., Бойків, Н. Д. Діагностичне значення лептину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (1), с. 110–113.

13. Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Ткачук С.О. Клінічне і прогностичне значення С- реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 22; Київ. С. 122-123.

14. Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis. *Nutrients*; 2020 Jul 7;12(7). P. 20-25.

15. Ansaldo A. M., Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019 Mar 1;278. P. 254-260.
16. Aravani D., Kassi E., Chatzigeorgiou A., Vakrou S. Cardiometabolic Syndrome: An Update on Available Mouse Models. *Thromb Haemost.* 2021 Jun;121(6). P. 703-715.
17. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(2). P. 573-599.
18. Atici A., Asoglu R., Barman H. A., Sarikaya R., Arman Y., Tukek T.. Multilayer global longitudinal strain assessment of subclinical myocardial dysfunction related to insulin resistance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Feb;37(2). P. 539-546.
19. Awan NM, Meurling IJ, O'Shea D. Understanding Obesity: The Role of Adipose Tissue Microenvironment and the Gut Microbiome. *Saudi J Med Med Sci.* 2021 Jan-Apr;9(1). P. 10-15
20. Bai J, Han L, Liu H. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP for predicting major adverse cardiovascular events in coronary heart failure. *Ann Palliat Med.* 2020 Jul;9(4). P. 1976-1989.
21. Barber TM, Kyrou I, Randevara HS, Weickert MO. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 7;22(2). P. 546.
22. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, Butler SD, Jiang C. S, Vaughan R, Schöder H, Mark A, Cohen P. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021 Jan;27(1). P. 58-65.
23. Bechsgaard D. F., Hove J. D., Suhrs H. E., Bové K. B. Women with coronary microvascular dysfunction and no obstructive coronary artery disease have reduced exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 15;293. P. 1-9.

24. Beppu L. Y., MooliR G. R., Marrero G. J., Finley C. A., Fooks A. N., Mullen Z. P. Tregs facilitate obesity and insulin resistance via a Blimp-1/IL-10 axis. *JCI Insight*. 2021 Feb 8;6(3). P. 14-20.
25. Berberich A. J., Hegele R. A., The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9). P. 20-24.
26. Bergman RN. Origins and History of the Minimal Model of Glucose Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 15 (11). P. 35-46.
27. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021 Mar;42(3). P. 199-214.
28. Bowers E, Singer K. Obesity-induced inflammation: The impact of the hematopoietic stem cell niche. *JCI Insight*. 2021 Feb 8; 6(3). P. 35-39.
29. Carioca AAF, Steluti J, Carvalho AM, Silva AM, Silva IDC GD, Fisberg RM, Marchioni DM. Plasma metabolomics are associated with metabolic syndrome: A targeted approach. *Nutrition*. 2021 Mar;83(2). P.21-25.
30. Cavus E, Karakas M, Ojeda FM, Kontto J, Veronesi G, Ferrario MM, Linneberg A, Jørgensen T, Meisinger C, Thorand B, Iacoviello L, Börnigen D, Woodward M, Schnabel R, Costanzo S, Tunstall-Pedoe H, Koenig W, Kuulasmaa K, Salomaa V, Blankenberg S, Zeller T; BiomarcCaRE consortium. Association of Circulating Metabolites With Risk of Coronary Heart Disease in a European Population: Results From the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarcCaRE) Consortium. *JAMA Cardiol*. 2019 Dec 1;4(12). P. 1270-1279.
31. Choksomngam Y, Pattanakuhar S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The metabolic role of spermidine in obesity: Evidence from cells to community. *Obes Res Clin Pract*. 2021 Jul 1 (3). P. 10-15.
32. Chondronikola M, Sarkar S. Total-body PET Imaging: A New Frontier for the Assessment of Metabolic Disease and Obesity. *PET Clin*. 2021 Jan;16(1). P. 75-87.
33. Chow BC, Li S, Zhu X, Jiao J, Quach B, Baker JS, Zhang H. Effects of descending or ascending stair exercise on body composition, insulin sensitivity, and

inflammatory markers in young Chinese women with obesity: A randomized controlled trial. *J Sports Sci.* 2021 Mar;39(5). P. 496-502.

34. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6). P. 335-345.

35. Clodi M, Saely CH, Hoppichler F, Resl M, Steinwender C, Stingl H, Wascher TC, Winhofer-Stöckl Y, Sourij H. Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease. *Wien Klin Wochenschr. German.* 2019 May;131(1). P. 169-173.

36. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol.* 2021 May;37(5). P. 699-710.

37. Cui XB, Fei J, Chen S, Edwards GL, Chen SY. ADAR1 deficiency protects against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;320(1). P. 131-138.

38. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab.* 2020 Apr;34. P. 27-42.

39. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, Pauli JR, de Moura LP, Cintra DE, Ropelle ER, da Silva ASR. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine.* 2019 Jul;119. P. 57-61.

40. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Z, Rydén L, Tokgozoglu L, Wood D, De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in countries. *Atherosclerosis.* 2019 Jun;285. P. 135-146.

41. de Oliveira PGFP, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A, Benalcazar Jalkh EB, Witek L, Lopez CD, Zambuzzi WF, Coelho PG. Obesity/Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus on Peri-implantitis. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Aug;31(8). P. 596-610.

42. DeBoer MD, Filipp SL, Gurka MJ. Associations of a metabolic syndrome severity score with coronary heart disease and diabetes in fasting vs. non-fasting individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jan 3;30(1). P. 92-98.

43. DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 2;11(8). P. 17-28.
44. Delbianco M, Bharate P, Varela-Aramburu S, Seeberger PH. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. *Chem Rev*. 2016 Feb 24;116(4). P. 16-24.
45. Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021 Jan 3;13(1). P. 144.
46. Dzikowicz DJ, Carey MG. Severity of Myocardial Ischemia Is Related to Career Length Rather Than Age Among Professional Firefighters. *Workplace Health Saf*. 2021 Apr;69(4). P. 168-173.
47. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12). P. 12-23.
48. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4). P. 483-495.
49. Flores-Gomez D, Bekkering S, Netea MG, Riksen NP. Trained Immunity in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1). P. 62-69.
50. Garsia Roche A, Diaz Lagares C, Elez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva*, 2019 Nov;43(8). P. 480-488.
51. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Curr Med Chem*. 2021. 28(4). P. 800-826.
52. Gastaldelli A, Abdul Ghani M, DeFronzo RA. Adaptation of Insulin Clearance to Metabolic Demand Is a Key Determinant of Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2021 Feb;70(2). P. 377-385.

53. Geberhiwot T, Baig S, Obringer C, Girard D, Dawson C, Manolopoulos K, Messaddeq N, Bel Lassen P, Clement K, Tomlinson JW, Steeds RP, Dollfus H, Petrovsky N, Marion V. Relative. Drives Obesity-Induced Insulin Resistance. *Diabetes*. 2021. Feb;70(2). P. 364-376.
54. Geng Y, Liu Y, Chen Y, Zhang Z, Wang L, Li X, Xia B, Song B, Zhang H. Association of LDLc to HDLc ratio with carotid plaques in a community-based population with a high stroke risk: A cross-sectional study in China. *Clin Biochem*. 2021 Feb;88. P. 43-48.
55. Green MD, Parker DM, Everett AD, Vricella L, Jacobs ML, Jacobs JP, Brown JR. Cardiac biomarkers associated with hospital length of stay after pediatric congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2020 Aug 24, 75(20). P. 31-354.
56. Griffiths M, Yang J, Everett AD, Jennings JM, Freire G, Williams M, Nies M, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Endostatin and ST2 are predictors of pulmonary hypertension disease course in infants. *J Perinatol*. 2020 Nov;40(11). P. 1625-1633.
57. Guerriero JL. Macrophages: Their Untold Story in T Cell Activation and Function. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019. № 342. P. 73-93.
58. Guo X, Zhu Y, Li X, Lu Z, Cao Z, Yi X, Zhu X. Increased insulin resistance is associated with vascular cognitive impairment in Chinese patients with cerebral small vessel disease. *Psychogeriatrics*. 2021 May;21(3). P. 342-349.
59. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive Inflammatory Cytokine Storm: A Major Threat to Human Health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020 Jan;40(1). P.19-23.
60. Han K, Lu Q, Zhu WJ, Wang TZ, Du Y, Bai L. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Nov;23(21). P. 9582-9589.
61. Harris WS, Zotor FB. *n*-3 Fatty acids and risk for fatal coronary disease. *Proc Nutr Soc*. 2019 Nov;78(4). P. 526-531.
62. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. 2020 Jul;48(7). P. 30-40.

63. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021 Jun;119. P. 15- 30.
64. Hou H, Zhao H. Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota. *Clin Chim Acta*. 2021 Jan;512. P. 7-11.
65. Houghton DE, Koh I, Ellis A, Key NS, Douce DR, Howard G, Cushman M, Safford M, Zakai NA. Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3). P. 258-266.
66. Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A. An outlook on biomarkers in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Aug;26(4). P. 392-397.
67. Ipseiz N, Pickering RJ, Rosas M, Tyrrell VJ, Davies LC, Orr SJ, Czubala MA, Fathalla D, Robertson AA, Bryant CE, O'Donnell V, Taylor PR. Tissue-resident macrophages actively suppress IL-1 β release via a reactive prostanoid/IL-10 pathway. *EMBO J*. 2020 Jul 15;39(14). P. 10-21.
68. Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, Matsumoto H, Matsuura H, Matsubara T, Shimizu K, Ogura H, Matsuura Y, Kishimoto T. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Sep 8;117(36). P. 22-35.
69. Kant R, Verma V, Patel S, Chandra R, Chaudhary R, Shuldiner AR, Munir KM. Effect of serum zinc and copper levels on insulin secretion, insulin resistance and pancreatic β cell dysfunction in US adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2012. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb 14; 17 (2). P. 10-18.
70. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3). P. 10-15.
71. Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance, and obesity: An update. *Obes Rev*. 2021 Mar; 22 (2). P. 5-13.

72. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Mar;63(3). P. 285-293.
73. Konkoth A, Saraswat R, Dubrou C, Sabatier F, Leroyer AS, Lacroix R, Duchez AC, Dignat-George F. Multifaceted role of extracellular vesicles in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021 Feb;319(20). P. 121-131.
74. Krepel Volsky S, Shalitin S, Fridman E, Yackobovitch-Gavan M, Lazar L, Bello R, Oron T, Tenenbaum A, de Vries L, Lebenthal Y. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factors in patients with type 1 diabetes: A single-center experience. *World J Diabetes*. 2021 Jan 15;12(1). P. 56-68.
75. Kuan R, Agrawal DK, Thankam FG. Treg cells in atherosclerosis. *Mol Biol Rep*. 2021 Jun 12; 3 (1). P. 12-17.
76. Kurlianskaya EK, Mrochek AG, Denisevich TL, Kaliadka MG, Russkich II. The Prognostic Role of Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologia*. 2020 Feb 4;60(1). P. 16-22.
77. Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein, Cardiovascular Diseases and Mortality. *Front Immunol*. 2021 Mar 19;12. P. 5- 18.
78. Letchumanan I, Arshad MKM, Gopinath SCB. Nanodiagnostic Attainments and Clinical Perspectives on C-Reactive Protein: Cardiovascular Disease Risks Assessment. *Curr Med Chem*. 2021; 28(5). P. 986-1002.
79. Li L, Bai Y, Du R, Tang L, Li L. The role of Smad4 in the regulation of insulin resistance, inflammation and cell proliferation in HTR8-Svneo cells. *Cell Biochem Funct*. 2021 Jan;39(1). P. 126-138.
80. Li S, Jiang L, Beckmann K, Højen JF, Pessara U, Powers NE, de Graaf DM, Azam T, Lindenberger J, Eisenmesser EZ, Fischer S, Dinarello CA. A novel anti-human IL-1R7 antibody reduces IL-18-mediated inflammatory signaling. *J Biol Chem*. 2021 Jan-Jun;296. P. 10 - 30.
81. Li Z, Hu S, Huang K, Su T, Cores J, Cheng K. Targeted anti-IL-1 β platelet microparticles for cardiac detoxing and repair. *Sci Adv*. 2020 Feb 5; 6(6). P. 5-14.

82. Lind L, Strand R, Kullberg J, Ahlström H. Cardiovascular-related proteins and the abdominal visceral to subcutaneous adipose tissue ratio. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Feb 8;31(2). P. 532-539.
83. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10). P. 1487-1513.
84. Ma W, Liu Y, Wu N, Zhang H, Han P, Wang F, Wang J, Xie F, Niu S, Hu H, Zhang C, Chen N, Zhang Y, Guo Q, Yu Y. Obesity, Even in the Metabolically Healthy, Increases the Risk of Poor Physical Performance: A Cross-Sectional Study of Older People in a Chinese Community. *Clin Interv Aging.* 2021 Apr 27;16. P. 697-706.
85. Maffei E, Punzo B, Cavaliere C, Bossone E, Saba L, Cademartiri F. Coronary atherosclerosis as the main endpoint of non-invasive imaging in cardiology: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020 Dec;10(6). P. 1897-1905.
86. Manjari Regmi, Marco A. Siccardi. Coronary Artery Disease Prevention, Author Information Last Update: September 24, 2019. P.23-45.
87. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity.* 2019 Apr 16;50(4). P. 778-795.
88. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2019 Jun 11; 2. P. 68- 91.
89. Menotti A, Puddu PE, Kromhout D, Kafatos A, Tolonen H. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes: The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jun;27(9). P. 988-998.
90. Merkel M. Dyslipidämie bei Diabetes [Diabetic Dyslipidemia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2021 Jan;146(2). P.85-91.
91. Merovci A, Tripathy D, Chen X, Valdez I, Abdul-Ghani M, Solis-Herrera C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Effect of Mild Physiologic Hyperglycemia on Insulin

Secretion, Insulin Clearance, and Insulin Sensitivity in Healthy Glucose-Tolerant Subjects. *Diabetes*. 2021 Jan;70(1). P. 204-213.

92. Miranda-Silva D, Lima T, Rodrigues P, Leite-Moreira A, Falcão-Pires I. Mechanisms underlying the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: the tip of the iceberg. *Heart Fail Rev*. 2021 May;26(3). P. 453-478.

93. Munzel T, Hahad O, Daiber A, Lelieveld J. Luftverschmutzung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Air pollution and cardiovascular diseases. *Herz*. 2021 Mar; 46(2). P. 120-128.

94. Ndrepepa G, Holdenrieder S, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, Kastrati A. Hypocholesterolaemia and mortality in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020 Feb;50(2). P. 31- 94.

95. Nowak C, Hetty S, Salihovic S, Castillejo-Lopez C, Ganna A, Cook NL, Broeckling CD, Prenni JE, Shen X, Giedraitis V, Ärnlöv J, Lind L, Berne C, Sundström J, Fall T, Ingelsson E. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *Sci Rep*. 2018 Jun 6;8(1). P. 86-91.

96. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Jun;12(6). P. 53-75.

97. Nunez P, Garcia Mateo S, Quera R, Gomollon F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;44(3). P. 236-242.

98. Ojji D, Libhaber E, Lamont K, Thienemann F, Sliwa K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020 Apr;10(2). P. 296-304.

99. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. 2021 Mar 5. In: *StatPearls Internet*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan; 1. P. 12-16.

100. Ong KL, Chung RWS, Hui N, Festin K, Lundberg AK, Rye KA, Jonasson L, Kristenson M. Usefulness of Certain Protein Biomarkers for Prediction of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2020 Feb 15;125(4). P. 542-548.

101. Ou LC, Zhong S, Ou JS, Tian JW. Application of targeted therapy strategies with nanomedicine delivery for atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Jan;42(1). P. 10-17.
102. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 May 14;11. P. 252.
103. Paiva SL. Building a designer cytokine to treat type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Oct;18(11). P. 825.
104. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Fairhurst-Hunter Z, Millwood IY, Yu C, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Yang L, Chen J, Clarke R, Walters RG, Holmes MV, Li L, Chen Z. Associations of Adiposity, Circulating Protein Biomarkers, and Risk of Major Vascular Diseases. *JAMA Cardiol.* 2021 Mar 1;6(3). P. 276-286.
105. Pencina M. J., Navar A. M., Wojdyla D., Sanchez R.J., Khan I., Ellassal J., D'Agostino R. B., Sniderman AD. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2019 Mar 26;139(13). P. 1603-1611.
106. Phoksawat W¹, Jumnainsong A², Leelayuwat N³, Leelayuwat C⁴. IL-18 production by NKG2D-expressing CD56+ T cells in type 2 diabetes. *Mol Immunol.* 2019. Feb. Vol. 106. P. 22-28.
107. Piero Ruscitti, Francesco Ursini IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb; Vol. 98, №7. P. 145-187.
108. Regmi M, Siccardi MA. Coronary Artery Disease Prevention. 2020 Aug 10. In: *StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Vol. 23.*
109. Rivera P, Martos-Moreno GA, Barrios V, Suarez J, Pavon FJ, Chowen. A combination of circulating chemokines as biomarkers of obesity-induced insulin resistance at puberty. *Pediatr Obes.* 2021 Feb;16(2). P. 12-71.
110. Rizzacasa B, Amati F, Romeo F, Novelli G, Mehta JL. Epigenetic Modification in Coronary Atherosclerosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10). P. 1352-1365.
111. Rodríguez-Palomares J. F. Why do we need metabolic information in cardiovascular diseases? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021 Apr;74(4). P. 290-292.

112. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Jul;17(7). P. 387-401.
113. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2). P. 12.
114. Sarkar NC, Sarkar P, Sarkar P, Das S. Association of Coronary Heart Disease and CRP - as a Noble Marker of Inflammation - A Case Control Study. *J Assoc Physicians India.* 2019 Oct;67(10). P. 54-56.
115. Schertzer JD, Lam TKT. Peripheral and central regulation of insulin by the intestine and microbiome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Feb 1;320(2). P. 234-239.
116. Schutt K, Muller-Wieland D, Marx N. Diabetes Mellitus and the Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Dec;127(S 01). P. 102-S104.
117. Sen ZD, Danyeli LV, Woelfer M, Lamers F, Wagner G, Sobanski T, Walter M. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: Integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93. P. 335-352.
118. Shang A, Gan RY, Xu XY, Mao QQ, Zhang PZ, Li HB. Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(12). P. 2061-2077.
119. Shchurko M., Lapovets L., Bashta H., Lapovets N., Akimova V. Diagnostic significance of stimulating growth factor ST2 and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide NT-PROBNP in patients with ischemic heart disease in the setting of metabolic syndrome. *Pol Med J,* 2021;XLIX (292). – P. 249-251.
120. Shchurko M., Lapovets N, Lapovets L., Akimova V., Bashta H., Lebed G., Martianova O., Stepas Yu., Pysarenko Ye., Bojkiv N. Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background of metabolic syndrome. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* - 2021; Vol. 28 (2). – P. 121-125. (SJR 0,15).
121. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ.* 2020 Oct 12; P. 13-17.

122. Simon M. S., Hastert T. A., Barac A. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2021 Feb 15;127(4). P. 598-608.
123. Simpson S, Kaislasuo J, Guller S, Pal L. Thermal stability of cytokines: A review. *Cytokine*. 2020 Jan;125. P. 15-48.
124. Smith M, Honce R, Schultz-Cherry S. Metabolic Syndrome and Viral Pathogenesis: Lessons from Influenza and Coronaviruses. *J Virol*. 2020 Aug 31;94(18):e00665-20. doi: 10.1128/JVI.00665-20. PMID: 32661141; PMCID: PMC7459568.
125. Stein N. R., Zelnick L. R. Cardiac Biomarkers and Cardiac Structure and Function in CKD. *Kidney Int Rep*. 2020 May 7;5(7). P. 1052-1060.
126. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*. 2020 Aug;41(8). P. 393-402.
127. Stuart C. A., South M. A., Lee M. L. Insulin responsiveness in metabolic syndrome after eight weeks of cycle training. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Nov;45(11). P. 20 - 29.
128. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2020 Nov 1. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan 5(2). P. 12-30.
129. Takayanagi T., Tomino H., Shichijo A. Insulin resistance in very low birth weight infants progresses during childhood without aggravation of obesity or dyslipidaemia. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3). P. 855-856.
130. Tchang B. G., Saunders K. H., Igel L. I. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am*. 2021 Jan;105(1). P. 149-174.
131. Teixeira G. P., Faria R. X. Influence of purinergic signaling on glucose transporters: A possible mechanism against insulin resistance. *Eur J Pharmacol*. 2021 Feb 5;892. P. 173743.
132. Thakkar H., Vincent V., Shukla S., Sra M., Kanga U., Aggarwal S., Singh A. Improvements in cholesterol efflux capacity of HDL and adiponectin contribute to

mitigation in cardiovascular disease risk after bariatric surgery in a cohort with morbid obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Apr 17;13(1). P. 46.

133. Thorkelsdottir T., Johannesdottir H., Arnadottir L. O., Adalsteinsson J. Association between obesity and long-term outcome of coronary artery bypass grafting. 2019 Juli. Vol.105, №7. P.319-326.

134. Tran D. T., Dingley C., Arenas R. Perception and Beliefs Regarding Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Modifications Among High-Risk College Students. *Can J Nurs Res*. 2021 Jun;53(2). P. 94-106.

135. Tzoulaki I., Castagne R., Chekmeneva E. Serum metabolic signatures of coronary and carotid atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019 Sep 7;40(34). P. 2883-2896.

136. Uciechowski P., Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine. *Oncology*. 2020;98(3). P. 131-137.

137. Valanti E. K., Dalakoura-Karagkouni K., Siasos G. Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis. *Metabolism*. 2021 Mar;11 (1). P. 15-44.

138. Bonaventura A., Toldo S., Dagna L. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies. *J Cell Physiol*. 2021 Mar; 236(3). P. 1638-1657.

139. Walke P. B., Bansode S. B., More N. P., Chaurasiya A. H. Molecular investigation of glycated insulin-induced insulin resistance via insulin signaling and AGE-RAGE axis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Feb 1;1867(2)/ P. 16-29.

140. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S.. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019 Feb 1;11(2). P. 28 - 54.

141. Wang Y., Che M., Xin J., Zheng Z., Zhang S. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131(1). P. 10 - 60.

142. Wang Y., Yuan X. D., Dai X., Li F. Effect of 2-year resistance exercises on cardiovascular disease risk in prediabetes patients. *Zhonghua Nei ke za zhi*. 2021 Jan 1;60(1). P. 22-28.
143. Wei H., Li B., Sun A., Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol*. 2019;11 (7). P. 79-96.
144. Wei W., Hu M., Huang J., Yu S. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice. *Food Funct*. 2021 Feb 21;12(4). P. 1614-1625.
145. Xia J., Yin C. Glucose Variability and Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ*. 2019 Apr;28(4). P. 553-559.
146. Xiao X., Yang C., Shao Y. D. Atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar; 502 (1). P. 293-304.
147. Xie Y., Zhou W., Zhong Z., Zhao Z., Yu H., Huang Y., Zhang P.. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2). P. 711-724.
148. Xu X., Hu H., Lin Y., Huang F., Lin S. Differences in Leukocyte Telomere Length between Coronary Heart Disease and Normal Population: A Multipopulation Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 6; 20(9). P. 46-86.
149. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 2; 20(3). P. 649.
150. Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. *Front Med*. 2021 Jun;15(3). P. 372-382.
151. Zachariah J. P., Shittu T., Wang Y. Lipid temporal trends in normal-weight youth. *Am Heart J*. 2021 Jan;231. P. 68-72.
152. Zagidullin N., Moloch L. J, Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I., Popov D. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020 Feb 18; 9(2). P. 550.

153. Zahari Sham S. Y., Hanif E., Thambiah S. C., Samsudin I. N., Mohd Noor S., Osman M., Abdullah H. High sensitivity C-reactive protein: Its relationship with metabolic syndrome and Framingham Risk Score. *Malays J Pathol.* 2021 Apr;43(1). P. 33-40.
154. Zhang S., Li L., Chen W., Xu S., Feng X., Zhang L. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother Res.* 2021 Jun;35(6). P. 2945-2967.
155. Zhang Z., Liu M., He J., Zhang X., Chen Y. Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Dec 16;19(1). P. 29-32.
156. Zhou X., Wang L. L., Tang W. J. Astragaloside IV inhibits protein tyrosine phosphatase 1B and improves insulin resistance in insulin-resistant HepG2 cells and triglyceride accumulation in oleic acid (OA)-treated HepG2 cells. *J Ethnopharmacol.* 2021 Mar 25. P. 24-28 :
157. Zhu B., Guo X., Xu H., Jiang B. Adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance in mice with diet-induced obesity is possibly associated with disruption of PFKFB3 in hematopoietic cells. *Lab Invest.* 2021 Mar;101(3). P. 328-332.

ДОДАТОК А



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доц., к.б.н.

 І. І. Солонинко

«29» 09 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дисметаболічні зміни у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики факультету* післядипломної освіти, Щурко Марія Мойсеївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** Щурко, М. М., Лаповець, Л. Є., Бойків, Н. Д.. Діагностичне значення лептину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022; (1), с.110–113. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12978>
4. **Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
5. **Форма впровадження:** науково-навчальний процес кафедри (матеріали семінарів слухачів курсів).
6. **Ефективність впровадження:** ознайомлення слухачів курсів з особливостями біохімічних параметрів ліпідного обміну периферичної крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому.
7. **Строки впровадження:** 2021 – 2022 н.р.

Відповідальний за впровадження
завуч кафедри клінічної лабораторної
діагностики ФПДО Львівського
національного медичного університету
ім. Данила Галицького, доцент, к.б.н.

«23» вересня 2021 р.

 Г.Б.Лебедь

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
закладу вищої освіти з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського



проф. І. Кліщ

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Цитокиновий профіль у периферичній крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО, Щурко Марія Мойсеївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** M. Shchurko, N. Lapovets, L. Lapovets, V. Akimova, H. Bashta, G. Lebed, O. Martianova, Yu. Stepas, Ye. Pysarenko, N. Bojkiv Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background of metabolic syndrome. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. - 2021; Vol. 28 (2). – P. 121-125. (SJR 0,15). DOI: 10.46389/rjd-2021-1019. (Scopus).
4. **Де впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра функціональної та лабораторної діагностики
5. **Форма впровадження:** матеріали семінарів, практичних занять студентів.
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів стосовно діагностики прозапального стану як потенційної ланки розвитку тяжкого перебігу ішемічної хвороби серця на тлі метаболічного синдрому.
7. **Строки впровадження:** 2021 – 2022 рр.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри функціональної
та лабораторної діагностики

Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського

«01» вересня 2022 р.

проф. Марущак М.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
Доц. к.б.н.

І. І. Солонинко
2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни показників клітинного імунітету хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО, Щурко Марія Мойсеївна, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** М. М. Щурко, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. В. Башта. Особливості клітинного імунітету у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022, (2), с. 53-56. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13042>
4. **Де впроваджено:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
5. **Форма впровадження:** науково-навчальний процес кафедри (матеріали семінарів студентів).
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів про особливості імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі метаболічного синдрому.
7. **Строки впровадження:** 2021 н.р. – по теперішній час.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
професор, д.мед.н.

 М. С. Перега

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

• **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Лаповець Л.Є., Башта Г. В., **Щурко М. М.**, Ткачук С. О. Особливості змін кліренсу креатиніну при ішемчній хворобі серця, ускладненій ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019; 152(3): с. 143-146.

DOI: [10.29254/2077-4214-2019-3-152-143-146](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-143-146) (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

2. **M. Shchurko**, N. Lapovets, L. Lapovets, V. Akimova, H. Bashta, G. Lebed, O. Martianova, Yu. Stepas, Ye. Pysarenko, N. Bojkiv Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background of metabolic syndrome. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. - 2021; Vol. 28 (2). – P. 121-125. (SJR 0,15).

DOI: [10.46389/rjd-2021-1019](https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1019) (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

3. **M. Shchurko**, L. Lapovets, H. Bashta, N. Lapovets, V. Akimova Diagnostic significance of stimulating growth factor ST2 and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide NT-PROBNP in patients with ischemic heart disease in the setting of metabolic syndrome. *Pol Med J*, 2021; XLIX (292). – P. 249-251.

PMID: [34464362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464362/) (*Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

4. **Щурко, М. М.**, Лаповець, Л. Є., Бойків, Н. Д. Діагностичне значення лептину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (1), с. 110–113.

<https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12978> *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

5. **М. М. Щурко**, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. В. Башта. Особливості клітинного імунітету у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (2), с. 53-56.

DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13042> *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. **Щурко М. М.**, Башта Г. В., Акімова В. М. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Дисфункція гуморальної ланки імунітету у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому», 2020 Лют. 19; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2020, с. 86-87. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

7. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». Клінічне і пргностичне значення С-реактивного протеїну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 65-66. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

8. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-

річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання П. Клінічне і прогностичне значення інтерлейкіну – 1 β у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський нац. мед. університет ім. І. Я. Горбачевського; 2020, с. 113- 114. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

9. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Башта Г. В. Бойків Н. Д. Матеріали XVIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). Клінічне і прогностичне значення інтерлейкіну – 18 у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому; 2020 Жовт. 1-3; Львів. Львів: Львівський національний мед. університет ім. Д. Галицького; 2020, с. 145-146. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

10. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лаповець Н. Є., Башта Г. В. Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин: матеріали наук-практичної міжнародної дистанційної конференції. В: Котвіцька А.А., редактор. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця; 2021 Бер. 17; Харків. Харків: НФаУ 2021, Т-1. С. 177-178 с. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки)*

11. **Щурко М. М.**, Лаповець Л. Є., Ткачук С.О. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YONG SCIENCE». Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу на тлі метаболічного синдрому. 2022 ; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 30 трав. 22; Київ. С. 122-123. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

- всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Київ, 2020) *(публікація)*;
- всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2020) *(публікація)*;
- всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2020) *(публікація)*;
- конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Львів, 2020) *(публікація)*;
- міжнародна дистанційна конференція «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин (Харків, 2021) *(публікація)*;
- всеукраїнська науково-практична інтернет-конференції «YONG SCIENCE» (Київ, 2022) *(публікація)*.