

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Ліпкан Наїра Георгіївна**

УДК 616.12-008.46:612.176(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ІМУНО-БІОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ОКСИДАТИВНОГО  
СТРЕСУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

Спеціальність 091 – Біологія

Галузь знань 09 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Ліпкан Наїра Георгіївна

Науковий керівник: **Кучменко Олена Борисівна**, доктор  
біологічних наук, професор

Ніжин – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Ліпкан Н. Г.* Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. – Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, 2024.

Серцево-судинні захворювання, як і раніше, залишаються основною причиною високої смертності та інвалідності населення в усьому світі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у своєму Атласі захворювань серця та інсультів (починаючи з 2004 р.) вказала на хронічну серцеву недостатність (ХСН) як одну з найважливіших причин передчасної смерті у всьому світі. ХСН залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології через значну розповсюдженість, високий рівень смертності та великі затрати на лікування хворих. Згідно з експертними оцінками, розповсюдженість симптомної ХСН в європейській популяції коливається від 0,4 % до 2 %, її частота збільшується з віком. Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч в галузі дослідження патогенезу та пошуків ефективних шляхів лікування, ХСН залишається одним з найважчих та прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи. Прогноз пацієнтів з ХСН залишається одним з найгірших. 6-місячний показник смертності коливається, за даними різних дослідників, від 5 % до 60 %, залежно від вираженості серцевої недостатності.

У ряді досліджень продемонстровано, що у патогенезі ХСН важливу роль відіграє оксидативний стрес, сутність якого полягає у дисбалансі між активністю про- та антиоксидантних систем на користь надмірного утворення

активних форм кисню, в тому числі і вільних радикалів, з одночасним зниженням активності антиоксидантних ензимних систем захисту.

Розвиток оксидативного стресу тісно пов'язаний з активацією системної запальної реакції у вигляді надмірного утворення цитокінів – фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інших – на фоні змін функціональної активності імунокомпетентних клітин. Збільшення продукції прозапальних цитокінів активує індукцибельну ізоформу NO-синтази (iNOS), яка експресується переважно в імунокомпетентних клітинах та кардіоміоцитах. Внаслідок активації iNOS у кровоток потрапляє велика кількість продуктів NO-синтазної реакції — цитруліну та оксиду азоту, який у високих концентраціях чинить цитотоксичну дію.

Вищезазначені патофізіологічні реакції при ХСН досліджувались низкою авторів, проте даних стосовно змін цих показників у пацієнтів із ХСН, яка супроводжується систолічною дисфункцією лівого шлуночка, недостатньо, і подекуди вони є суперечливими. Тому дослідження показників окислювального стресу, антиоксидантного захисту та імунозапальної активації на сьогоднішній день є досить актуальним і має на меті вдосконалення підходів до діагностики та лікування таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було виконане в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя «Дослідження біохімічних механізмів біологічної активності фізіологічно-активних речовин. Біохімічні механізми розвитку патологічних станів та дії біологічно активних речовин за цих умов» (реєстраційний номер 0119U100157) (2019-2022 рр.), «Стан функціональних систем в умовах формування адаптаційних реакцій та ефектів біологічно активних сполук за цих умов» (реєстраційний номер 0123U100614) (2023-2027 рр.).

Об'єкт дослідження – імунно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності.

Предмет дослідження – стан серцево-судинної системи, біохімічні та імунологічні показники при хронічній серцевій недостатності.

Мета дослідження – дослідити імунно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності.

Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

1. Дослідити особливості імунозапальної активації при ХСН з урахуванням статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;

2. Вивчити особливості формування оксидативного стресу при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;

3. Дослідити вміст цитруліну в сироватці крові та мононуклеарних клітинах периферичної крові при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;

4. Вивчити особливості структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу.

Методи дослідження: теоретичні (аналіз та систематизація літературних, наукових, методичних та інших джерел з досліджуваної теми), біохімічні методи (визначення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, активності ферментів антиоксидантного захисту, вмісту цитруліну),

імуноферментний аналіз вмісту цитокінів, електрокардіографічне та ехокардіографічне дослідження, методи статистичної обробки результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі проведених досліджень та аналізу отриманих результатів продемонстровано глибокі взаємозв'язки між системною імунозапальною активацією та формуванням оксидативного стресу – імунне запалення може як ініціювати формування оксидативного стресу, так і сприяти інтенсифікації вже існуючого на фоні основного захворювання оксидативного стресу, прогресуванню ХСН із розвитком тяжких ускладнень, які загрожують життю.

В роботі продемонстровано функціональний взаємозв'язок між реакціями системного імунітету та інтенсивністю оксидативного стресу, при цьому важливою зв'язувальною ланкою може виступати активація iNOS у мононуклеарних клітинах крові та серцево-судинної системи.

Вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як показника, що може характеризувати активність iNOS. Продемонстровано однонаправленість змін вмісту цитруліну у мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові у здорових осіб та у пацієнтів з ХСН. Зростання рівня цитруліну в сироватці крові може свідчити також про раннє порушення функціональної активності проксимальних каналців нирок.

Вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та ХСН, а також розвиток різних коморбідних станів, зокрема порушення функціонування нирок.

Практичне значення отриманих результатів дослідження. Отримані результати мають важливе практичне значення, оскільки суттєво розширюють та створюють теоретичну базу для обґрунтування використання в клінічній лабораторній діагностиці серцево-судинних захворювань, зокрема і ХСН, показника вмісту цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та в сироватці крові.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес при викладанні дисциплін фахової підготовки здобувачів освітніх ступенів Бакалавр, Магістр та Доктор філософії у ЗВО, що підтверджується відповідними довідками про впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором було самостійно здійснено інформаційний пошук, аналіз та інтерпретацію даних джерел наукової літератури за темою дисертаційного дослідження. Разом із науковим керівником було сформульовано мету, завдання та підібрані сучасні методи і методики проведення дослідження. Пошукачем самостійно проведені дослідження, здійснено вимірювання усіх досліджуваних показників та аналіз отриманих даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником проведено узагальнення основних результатів, обговорено висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні теоретичні і практичні результати дослідження апробовано на науково-практичних конференціях:

міжнародних: V Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (Дніпро, 2020), VII Міжнародна заочна науково-практична конференція "Актуальні питання біологічної науки" (Ніжин, 2021), XXIII Національний конгрес кардіологів

України (Київ, 2022), XXIV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2023).

всеукраїнських: I Всеукраїнська студентська науково-практична конференція “Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук” (Житомир, 2021), VI Всеукраїнська онлайн-конференція молодих науковців „Сучасні проблеми природничих і точних наук” (Ніжин, 2021), XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2021).

Публікації. Результати дослідження висвітлено в наукових працях, з яких: 4 статті у фахових наукових виданнях України та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових Всеукраїнських та Міжнародних конференцій.

**Ключові слова:** серце, запалення, оксидативний стрес, антиоксидантні ензими, антиоксидантна активність, інтерлейкіни, лейкоцити, системний імунітет, клітинна ланка імунітету, артеріальний тиск, гемодинаміка, iNOS, оксид азоту, нирки, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця.

## ABSTRACT

*Lipkan N. G.* Immuno-biochemical factors of oxidative stress formation in chronic heart failure. – Qualifying scientific work on manuscript rights

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 091 – Biology. – Mykola Gogol Nizhyn State University, Nizhyn, 2024.

## ABSTRACT

*Lipkan N.G.* Immuno-biochemical factors forming of oxidative stress in chronic heart failure. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 091 – Biology and Biochemistry. – Mykola Gogol Nizhyn State University, Nizhyn, 2024.

Cardiovascular diseases remain a leading cause of high mortality and disability worldwide. The World Health Organization (WHO) in its Atlas of Heart Disease and Stroke (since 2004) identified chronic heart failure (CHF) as one of the most significant causes of premature death worldwide. CHF remains one of the most relevant problems in modern cardiology due to its significant prevalence, high mortality rates, and substantial costs of treating patients. According to expert estimates, the prevalence of symptomatic CHF in the European population ranges from 0.4% to 2%, with its frequency increasing with age. Despite certain achievements in the last decade in researching the pathogenesis and finding effective treatment methods, CHF remains one of the most challenging and prognostically unfavorable cardiovascular diseases. The prognosis for CHF patients remains one of the worst. The 6-month mortality rate varies, according to various researchers, from 5% to 60%, depending on the severity of heart failure.

Several studies have demonstrated that oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of CHF, characterized by an imbalance between the activity of pro- and antioxidant systems in favor of excessive formation of reactive oxygen species, including free radicals, along with a simultaneous decrease in the activity of antioxidant enzyme defense systems.

The development of oxidative stress is closely related to the activation of the systemic inflammatory response, manifested by excessive cytokine production—tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and others—on the background of changes in the functional activity of immune-competent cells. Increased production of pro-inflammatory cytokines activates the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), which is predominantly expressed in immune-competent cells and cardiomyocytes. As a result of iNOS activation, a large amount



of products of the NO synthase reaction—citrulline and nitric oxide, which exerts cytotoxic effects in high concentrations—enters the bloodstream.

The mentioned pathophysiological reactions in CHF have been studied by several authors, but data regarding changes in these indicators in patients with CHF accompanied by left ventricular systolic dysfunction are insufficient and sometimes contradictory. Therefore, research on oxidative stress, antioxidant protection, and immune-inflammatory activation indicators is currently quite relevant and aims to improve approaches to the diagnosis and treatment of such patients.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The research was carried out within the framework of comprehensive research topics of the Department of Biology of Nizhyn Mykola Gogol State University, "Study of the biochemical mechanisms of the biological activity of physiologically active substances. Biochemical mechanisms of the development of pathological conditions and the effects of biologically active substances under these conditions" (registration number 0119U100157) (2019-2022), "State of functional systems in the conditions of adaptive reactions and effects of biologically active compounds under these conditions" (registration number 0123U100614) (2023-2027).

The object of the study is the immune-biochemical factors of oxidative stress formation in chronic heart failure.

The subject of the research is the state of the cardiovascular system, biochemical and immunological indicators in chronic heart failure.

The purpose of the study: to investigate immune-biochemical factors forming of oxidative stress in chronic heart failure.

Objectives of the study:

1. To investigate the features of immune-inflammatory activation in CHF, depending on gender, presence of atrial fibrillation, stage of heart failure, functional class, ejection fraction, duration of heart failure symptoms and diagnosis.

2. To examine the peculiarities of oxidative stress formation in CHF depending on gender, presence of atrial fibrillation, stage of heart failure, functional class, ejection fraction, duration of heart failure symptoms and diagnosis.

3. To study the citrulline content in blood serum and peripheral blood mononuclear cells in CHF, depending on gender, presence of atrial fibrillation, stage of heart failure, functional class, ejection fraction, duration of heart failure symptoms and diagnosis.

4. To investigate the structural and functional state of the heart and hemodynamics in CHF depending on gender, presence of atrial fibrillation, stage of heart failure, functional class, ejection fraction, duration of heart failure symptoms and diagnosis.

Research methods: theoretical (analysis and systematization of literature, scientific, methodical, and other sources on the researched topic), biochemical methods (determination of the content of free radical oxidation products of lipids and proteins, antioxidant enzyme activity, citrulline content), immunoassay analysis of cytokine level, electrocardiographic and echocardiographic research, statistical processing methods.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the conducted research and analysis of the results obtained, deep relationships between systemic immune-inflammatory activation and the formation of oxidative stress were demonstrated. Immune inflammation can both initiate the formation of oxidative stress and contribute to the intensification of existing oxidative stress due to underlying disease, leading to the progression of CHF with the development of severe life-threatening complications.

The work demonstrated a functional relationship between the reactions of the immune system and the intensity of oxidative stress. The activation of iNOS in

peripheral blood mononuclear cells and the cardiovascular system may serve as a crucial link in this connection.

For the first time, the possibility of using the citrulline level in peripheral blood mononuclear cells as an indicator of iNOS activity was demonstrated. Unidirectionality of changes in citrulline content in peripheral blood mononuclear cells and blood serum was shown in healthy individuals and patients with CHF. An increase in citrulline levels in blood serum may also indicate early impairment of the functional activity of proximal renal tubules.

For the first time, the possibility of using the citrulline level in peripheral blood mononuclear cells and blood serum as a marker of immune activation and oxidative stress was demonstrated. These factors contribute to the progression of the underlying cardiovascular disease and CHF, as well as the development of various comorbid conditions, including kidney dysfunction.

Practical significance of the obtained research results. The obtained results have significant practical importance as they significantly expand and create a theoretical basis for justifying the use of the citrulline content indicator in peripheral blood mononuclear cells and blood serum in clinical laboratory diagnostics of cardiovascular diseases, including CHF.

The obtained results have been implemented in the educational process in teaching disciplines for Bachelor's, Master's, and Doctor of Philosophy degree seekers at higher education institutions, as confirmed by relevant implementation certificates.

Personal contribution of the acquirer. The dissertation work is an independently completed scientific work. The author independently conducted information search, analysis, and interpretation of data from scientific literature on the topic of dissertation research. Together with the scientific supervisor, the purpose, objectives, and modern methods and techniques of research were

formulated. The researcher independently conducted the research, measured all investigated parameters, and analyzed the obtained data. All sections of the dissertation work were written independently. Together with the scientific supervisor, the main results were summarized, and conclusions were discussed.

Approbation of research results. The main theoretical and practical results of the research were tested at scientific and practical conferences:

International: V International Scientific Conference "Current Issues in Modern Biochemistry, Cell Biology, and Physiology" (Dnipro, 2020), VII International online Scientific and Practical Conference "Current Issues in Biological Science" (Nizhyn, 2021), XXIII National Congress of Cardiology of Ukraine (Kyiv, 2022), XXIV National Congress of Cardiology of Ukraine (Kyiv, 2023).

Nationwide: I All-Ukrainian Student Scientific and Practical Conference "Current Issues in Medical-Biological and Pharmaceutical Sciences" (Zhytomyr, 2021), VI All-Ukrainian online Conference of Young Scientists "Current Problems of Natural and Exact Sciences" (Nizhyn, 2021), XV All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation "Current Issues in Clinical Medicine" (Zaporizhzhia, 2021).

Publications. The research results are presented in scientific works, including 4 articles in specialized scientific publications in Ukraine and 7 abstracts in the proceedings of scientific All-Ukrainian and International conferences.

**Key words:** heart, inflammation, oxidative stress, antioxidant enzymes, antioxidant activity, interleukins, leukocytes, systemic immunity, cellular immunity, blood pressure, hemodynamics, iNOS, nitric oxide, kidneys, heart failure, arterial hypertension, coronary heart disease.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

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

1. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С. Активність індукцибельної NO-синтази та вміст цитруліну в сироватці крові як маркери імунозапальної активації та оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4 (10). С. 46 – 52. doi:10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12492. Фахове наукове видання МОН України (біологічні науки) (кат. Б) та індексується в міжнародній науковій базі даних Index Copernicus.
2. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Особливості вмісту прозапальних цитокінів за хронічної серцевої недостатності. *Нотатки сучасної біології*. 2023. № 1 (5). С. 82 – 88. doi:10.29038/NCBio.23.1-12. Фахове наукове видання МОН України (біологічні науки) (кат. Б).
3. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Особливості функціонального стану моноцитів за хронічної серцевої недостатності. *Український журнал природничих наук*. 2023. № 4. С. 23 – 30. doi:10.32782/naturaljournal.4.2023.3. Фахове наукове видання МОН України (біологічні науки) (кат. Б).
4. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Особливості гемодинаміки у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з врахуванням статевого диморфізму. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023. Т.23. Випуск 3 (83). С. 26 – 30. doi:10.31718/2077-1096.23.3.26. Фахове наукове видання МОН України (біологічні науки) (кат. Б) та індексується в міжнародній науковій базі даних Index Copernicus.

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

5. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С. Імунобіохімічні фактори формування оксидативного стресу в умовах серцево-судинної патології. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали V Міжнародної наукової конференції, 1-2 жовтня 2020 р., м. Дніпро, Україна / за заг. ред. Ушакової Г. О. Дніпро: видавництво «Ліра», 2020. С. 105 – 106.
6. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Оцінка функціональної активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) у хворих з серцево-судинною патологією. Збірник наукових публікацій I Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції “Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук”, 24–25 березня 2021р., м. Житомир, Україна. С. 59 – 60.
7. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Стан про- та антиоксидантних систем при хронічній серцевій недостатності. Матеріали VI Всеукраїнської онлайн-конференції молодих науковців „Сучасні проблеми природничих і точних наук”. Ніжин: “Наука-сервіс”, 2021. С. 14.
8. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Інтенсивність вільнорадикальних окиснювальних процесів і стан антиоксидантних систем захисту при хронічній серцевій недостатності. VII Міжнародна заочна науково-практична конференція "Актуальні питання біологічної науки": Збірник статей. Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2021. С. 125 – 128.
9. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С. Показники імунозапальної активації та оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 142 – 144.

10. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С. Деякі біохімічні маркери імунозапальної активації при хронічній серцевій недостатності. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.). Український кардіологічний журнал. 2022. Т. 29. Додаток 1. С. 102.
11. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б. Деякі показники функціонування про- та антиоксидантних систем при хронічній серцевій недостатності залежно від її стадії та функціонального класу. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 19-22 вересня 2023 р.). Український кардіологічний журнал. 2023. Т. 30. Додаток 1. С. 130 – 131.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
Список використаних джерел для вступу.....	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1. Хронічна серцева недостатність, її медико-соціальне значення .....	28
1.2. Основи етіопатогенезу хронічної серцевої недостатності .....	30
1.3. Роль дисфункції ендотелію при хронічній серцевій недостатності... ..	32
1.4. Роль імунозапальної активації та оксидативного стресу в патогенезі хронічної серцевої недостатності.....	39
Висновки до розділу 1.....	49
Список використаних джерел до розділу 1.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	63
2.1. Характеристика пацієнтів та схема проведення досліджень.....	63
2.2. Методики проведення досліджень.....	67
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	72
Список використаних джерел до розділу 2.....	72
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	75
3.1. Особливості вмісту прозапальних цитокінів за хронічної серцевої недостатності.....	75
3.2. Особливості функціонального стану моноцитів за хронічної серцевої недостатності.....	83
Висновки до розділу 3.....	90
Список використаних джерел до розділу 3.....	91



РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ВМІСТУ ЦИТРУЛІНУ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	93
4.1. Стан про- і антиоксидантних систем за хронічної серцевої недостатності.....	93
4.2. Вміст цитруліну в сироватці крові та в мононуклерних клітинах периферійної крові за хронічної серцевої недостатності .....	104
Висновки до розділу 4.....	114
Список використаних джерел до розділу 4.....	116
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	121
5.1. Оцінка структурно-функціонального стану серця та показників гемодинаміки за хронічної серцевої недостатності.....	121
Висновки до розділу 5.....	132
Список використаних джерел до розділу 5.....	133
РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	137
Список використаних джерел до розділу 6.....	143
ВИСНОВКИ.....	145
ДОДАТКИ.....	148

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АТд – діастолічний артеріальний тиск,  
АТст – систолічний артеріальний тиск,  
АФА – активні форми азоту,  
АФК – активні форми кисню,  
ГХ – гіпертонічна хвороба,  
ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія,  
ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму,  
ІМ – інфаркт міокарда,  
ІММ – індекс маси міокарда,  
ІМТ – індекс маси тіла,  
ІХС – ішемічна хвороба серця,  
Какт. - коефіцієнт активації,  
КДО – кінцево-діастолічний об'єм,  
КДР – кінцево-діастолічний розмір,  
ЛП – ліве передсердя,  
ЛШ – лівий шлуночок,  
ММ – маса міокарда,  
МНПК – мононуклеарні клітини периферійної крові,  
Мц – моноцити,  
НСТ – нітросиній тетразолій,  
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів,  
СОД – супероксиддисмутаза,

ТБК – тіобарбітурова кислота,

ФВ – фракція викиду,

ФК – функціональний клас,

ХСН – хронічна серцева недостатність,

ЧСС – частота серцевих скорочень,

iNOS – індукцйбельна NO-синтаза,

IL-6 – інтерлейкін-6,

TNF- $\alpha$  – фактора некрозу пухлини-альфа

## ВСТУП

**Актуальність теми дослідження.** Серцево-судинні захворювання, як і раніше, залишаються основною причиною високої смертності та інвалідності населення в усьому світі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у своєму Атласі захворювань серця та інсультів (починаючи з 2004 р.) вказала на хронічну серцеву недостатність (ХСН) як одну з найважливіших причин передчасної смерті у всьому світі [1-3]. ХСН залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології через значну розповсюдженість, високий рівень смертності та великі затрати на лікування хворих [4]. Згідно з експертними оцінками, розповсюдженість симптомної ХСН в європейській популяції коливається від 0,4 % до 2 %, її частота збільшується з віком. Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч в галузі дослідження патогенезу та пошуків ефективних шляхів лікування, ХСН залишається одним з найважчих та прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи. Прогноз пацієнтів з ХСН залишається одним з найгірших. 6-місячний показник смертності коливається, за даними різних дослідників, від 5 % до 60 %, залежно від вираженості серцевої недостатності [5, 6].

У ряді досліджень продемонстровано, що у патогенезі ХСН важливу роль відіграє оксидативний стрес, сутність якого полягає у дисбалансі між активністю про- та антиоксидантних систем на користь надмірного утворення активних форм кисню, в тому числі і вільних радикалів, з одночасним зниженням активності антиоксидантних ензимних систем захисту [7, 8, 9].

Розвиток оксидативного стресу тісно пов'язаний з активацією системної запальної реакції у вигляді надмірного утворення цитокінів – фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інших – на фоні змін функціональної активності імунокомпетентних клітин [10, 11]. Збільшення продукції прозапальних цитокінів активує індукцибельну ізоформу NO-синтази

(iNOS), яка експресується переважно в імунокомпетентних клітинах та кардіоміоцитах [12]. Внаслідок активації iNOS у кровоток потрапляє велика кількість продуктів NO-синтазної реакції — цитруліну та оксиду азоту, який у високих концентраціях чинить цитотоксичну дію [13].

Вищезазначені патофізіологічні реакції при ХСН досліджувались низкою авторів [8, 11, 14, 15], проте даних стосовно змін цих показників у пацієнтів із ХСН, яка супроводжується систолічною дисфункцією лівого шлуночка, недостатньо, і подекуди вони є суперечливими. Тому дослідження показників окислювального стресу, антиоксидантного захисту та імунозапальної активації на сьогоднішній день є досить актуальним і має на меті вдосконалення підходів до діагностики та лікування таких пацієнтів.

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

Дослідження було виконане в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя «Дослідження біохімічних механізмів біологічної активності фізіологічно-активних речовин. Біохімічні механізми розвитку патологічних станів та дії біологічно активних речовин за цих умов» (реєстраційний номер 0119U100157) (2019-2022 рр.), «Стан функціональних систем в умовах формування адаптаційних реакцій та ефектів біологічно активних сполук за цих умов» (реєстраційний номер 0123U100614) (2023-2027 рр.).

**Об'єкт дослідження** – імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності.

**Предмет дослідження** – стан серцево-судинної системи, біохімічні та імунологічні показники при хронічній серцевої недостатності.

**Мета дослідження** – дослідити імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності.

Для досягнення мети було поставлено такі **завдання**:

1. Дослідити особливості імунозапальної активації при ХСН з урахуванням статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;
2. Вивчити особливості формування оксидативного стресу при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;
3. Дослідити вміст цитруліну в сироватці крові та мононуклеарних клітинах периферичної крові при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу;
4. Вивчити особливості структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу.

**Методи дослідження:** теоретичні (аналіз та систематизація літературних, наукових, методичних та інших джерел з досліджуваної теми), біохімічні методи (визначення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, активності ферментів антиоксидантного захисту, вмісту цитруліну), імуноферментний аналіз вмісту цитокінів, електрокардіографічне та ехокардіографічне дослідження, методи статистичної обробки результатів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі проведених досліджень та аналізу отриманих результатів продемонстровано глибокі взаємозв'язки між системною імунозапальною активацією та формуванням оксидативного стресу – імунне запалення може як ініціювати формування оксидативного стресу, так і сприяти інтенсифікації вже існуючого на фоні

основного захворювання оксидативного стресу, прогресуванню ХСН із розвитком тяжких ускладнень, які загрожують життю.

В роботі продемонстровано функціональний взаємозв'язок між реакціями системного імунітету та інтенсивністю оксидативного стресу, при цьому важливою зв'язувальною ланкою може виступати активація iNOS у мононуклеарних клітинах крові та серцево-судинної системи.

*Вперше* продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як показника, що може характеризувати активність iNOS. Продемонстровано однонаправленість змін вмісту цитруліну у мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові у здорових осіб та у пацієнтів з ХСН. Зростання рівня цитруліну в сироватці крові може свідчити також про раннє порушення функціональної активності проксимальних каналців нирок.

*Вперше* продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та ХСН, а також розвиток різних коморбідних станів, зокрема порушення функціонування нирок.

**Практичне значення отриманих результатів дослідження.** Отримані результати мають важливе практичне значення, оскільки суттєво розширюють та створюють теоретичну базу для обґрунтування використання в клінічній лабораторній діагностиці серцево-судинних захворювань, зокрема і ХСН, показника вмісту цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та в сироватці крові.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес при викладанні дисциплін фахової підготовки здобувачів освітніх ступенів Бакалавр, Магістр

та Доктор філософії у ЗВО, що підтверджується відповідними довідками про впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором було самостійно здійснено інформаційний пошук, аналіз та інтерпретацію даних джерел наукової літератури за темою дисертаційного дослідження. Разом із науковим керівником було сформульовано мету, завдання та підібрані сучасні методи і методики проведення дослідження. Пошукачем самостійно проведені дослідження, здійснено вимірювання усіх досліджуваних показників та аналіз отриманих даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником проведено узагальнення основних результатів, обговорено висновки.

**Апробація результатів дослідження.** Основні теоретичні і практичні результати дослідження апробовано на науково-практичних конференціях:

*міжнародних:* V Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (Дніпро, 2020), VII Міжнародна заочна науково-практична конференція "Актуальні питання біологічної науки" (Ніжин, 2021), XXIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2022), XXIV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2023).

*всеукраїнських:* I Всеукраїнська студентська науково-практична конференція “Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук” (Житомир, 2021), VI Всеукраїнська онлайн-конференція молодих науковців „Сучасні проблеми природничих і точних наук” (Ніжин, 2021), XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2021).



**Публікації.** Результати дослідження висвітлено в наукових працях, з яких: 4 статті у фахових наукових виданнях України та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових Всеукраїнських та Міжнародних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, містить 33 таблиці. Повний обсяг дисертації становить 148 сторінок, з них основного тексту – 96 сторінок.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО ВСТУПУ:

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Hollenberg S.M., Warner Stevenson L., Ahmad T. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 15;74(15):1966-2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.
3. Коваленко В.М. Настанова з кардіології. — Київ : Моріон, 2009. — С. 1202-1295. — ISBN 978-966-2066-23-4.
4. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
5. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Feb 23;121(7):948-54. doi:

- 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666. Erratum in: *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):e259.
6. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
  7. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):500-8. doi: 10.1172/JCI24408.
  8. Karabacak M., Dogan A., Tayyar S., Bas H.A. Oxidative stress status increase in patients with nonischemic heart failure. *Med Princ Pract*. 2014;23(6):532-7. doi: 10.1159/000365512.
  9. Szczurek W., Szyguła-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers - the future of heart failure diagnostics? *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015 Jun;12(2):145-9. doi: 10.5114/kitp.2015.52856.
  10. De Angelis E., Pecoraro M., Rusciano M.R., Ciccarelli M., Popolo A. Cross-Talk between Neurohormonal Pathways and the Immune System in Heart Failure: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 5;20(7):1698. doi: 10.3390/ijms20071698.
  11. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem*. 2007 Feb;40(3-4):181-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
  12. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Oct;38(10):705-10. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05580.x.
  13. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C. et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*. 2013 Mar;29(3):479-84. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.002.

14. Amir O., Paz H., Rogowski O. et al. Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients. *Clin Cardiol.* 2009 Apr;32(4):199-203. doi: 10.1002/clc.20317.
15. Hartupee J., Mann D.L. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 Aug;6(4):485-92. doi: 10.1007/s12265-013-9467-y.

# РОЗДІЛ 1.

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Хронічна серцева недостатність, її медико-соціальне значення.

За визначенням експертів ВООЗ ХСН – це нездатність серця при відсутності зниження об'єму циркулюючої крові та рівня гемоглобіну, забезпечувати кров'ю тканини відповідно до їх метаболічних потреб у стані спокою та/або при помірних навантаженнях [1, 2]. У рекомендаціях Європейської та Української асоціації кардіологів під серцевою недостатністю розуміють патофізіологічний стан, за якого насосна функція серця неспроможна задовольнити потреби метаболізму тканин [1, 3].

За даними Фремінгемського дослідження (1993р.) частота вперше встановленого діагнозу ХСН склала 2,5-2,7 на 1000 усіх звернень у рік, а кількість госпіталізацій у стаціонар склала 2 % від усіх госпіталізованих [4].

За останніми даними, на ХСН страждають 1,5-2,0 % всього населення земної кулі. Розповсюдження ХСН у європейській популяції коливається від 0,5 до 2,0 %, в США досягає 2,5 % [5]. В Україні розповсюдженість ХСН серед мешканців у віці 20-69 років складає 1,7 % [3, 6].

ХСН є серйозною соціально-фінансовою проблемою. З метою надання медичної допомоги пацієнтам з ХСН від фінансових органів охорони здоров'я потрібні значні організаційні зусилля і фінансові затрати. При цьому ці фінансові затрати вищі, ніж затрати на лікування пацієнтів з інфарктом міокарду і онкологічними захворюваннями разом узятих і складають до 3 % усього фінансування, яке виділяється на потреби охорони здоров'я у цілому.

Практично у всіх країнах світу 70-80 % усіх фінансових затрат на лікування ХСН припадає на оплату стаціонарного лікування пацієнтів в стадії декомпенсації [7].

ХСН частіше за все ускладнює перебіг ішемічної хвороби серця, при цьому внесок цієї нозології в загальну структуру захворюваності ХСН щорічно збільшується. Друге місце в етіології ХСН займають кардіоміопатії, за ними слідує клапанні вади серця, артеріальна гіпертензія і порушення ритму серця. Відносно рідко причиною розвитку ХСН можуть стати зловживання алкоголем, анемії, цукровий діабет, ожиріння, гіпер- та гіпотиреоз, системні захворювання сполучної тканини, лікарські і токсичні речовини [8].

Численні захворювання, які зумовлюють синдром ХСН, призводять до однакового результату: серцевий м'яз стає нездатним забезпечити кровопостачання органів і тканин адекватно до їх метаболічних потреб. При довготривалому існуванні умов, які спричинили розвиток серцевої недостатності, виникає зрив компенсаторних реакцій організму та формування клінічної картини ХСН. Неспроможність компенсаторних механізмів оцінюється як декомпенсація серцевої недостатності [7, 9].

ХСН є причиною госпіталізації пацієнтів у віці 65 років і вище, їх кількість з кожним роком збільшується [8, 9]. Смертність від ХСН залишається високою незалежно від її етіології. Рівень виживаності при ХСН можна порівняти з величиною аналогічного показника при онкологічних захворюваннях (рак молочної залози, рак передміхурової залози і товстого кишечника) [10]. Прогноз пацієнтів з ХСН залишається одним з найгірших. Шестимісячний показник смертності за даними різних авторів коливається від 5 до 60 % в залежності від ступеня вираженості ХСН. Виживання пацієнтів після встановлення діагнозу ХСН складає 86 % протягом найближчого місяця,

63 % протягом першого року, 51 % за два роки спостереження і 35 % за п'ятирічний період [11].

Таким чином, проблема ХСН для системи охорони здоров'я в наш час залишається однією з найважливіших не тільки в Україні, але у всьому світі. Тому пошук шляхів поліпшення діагностики, підвищення ефективності лікування та збільшення тривалості життя пацієнтів з ХСН залишається у переліку першочергових задач сучасної кардіологічної науки.

## **1.2. Основи етіопатогенезу хронічної серцевої недостатності.**

Останні десятиріччя в науковій літературі послідовно домінували декілька теорій патогенезу серцевої недостатності. Перш за все це кардіоренальна теорія, в основі якої провідна роль відводилася затримці натрію та рідини в організмі [12]. Подальші дослідження розширили ці уявлення і була сформульована концепція про те, що серцева недостатність є кардіоциркуляторним синдромом, в патогенезі якого основна роль належить взаємодії двох факторів – скоротливій здатності міокарду та периферичному судинному опору (т.з. гемодинамічна модель) [4, 5]. Пізніше накопичені та узагальнені наукові дані дозволили сформулювати нейрогормональну модель патогенезу ХСН, в якій перебіг та клінічний прогноз визначалися головним чином нейрогуморальними порушеннями [5, 12]. Пусковим механізмом нейрогуморальної активації є зниження серцевого викиду при дисфункції лівого шлуночку, що призводить до зниження артеріального тиску і збудження барорецепторів (артеріальні рецептори високого тиску і кардіопульмональні – низького тиску). Збільшення потоку імпульсів у центральну нервову систему викликає активацію симпато-адреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, що супроводжується приростом серцевого

викиду (позитивний інотропний ефект катехоламінів) і покращенням кровопостачання тканин [13]. Така нейрогормональна активація є необхідною реакцією у гострих ситуаціях для підвищення серцевого викиду, як важливий компенсаторний механізм для адекватної перфузії життєво важливих органів.

Активація симпато-адреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, як відповідь на зниження серцевого викиду, спочатку є адаптивною реакцією, яка має на меті підтримку достатньої перфузії тканин, але в подальшому, за принципом порочного кола, посилює перевантаження вже спровокованого міокарду і в підсумку визначає фатальний прогноз при ХСН [14]. Під дією катехоламінів зменшується нирковий кровоток і виникає спазм ниркових артерій. В результаті розвивається ішемія нирок, яка є потужним стимулом для активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [15]. Основна роль у цій системі належить ангіотензину II, який утворюється за участі реніну. Останній розщеплює синтезований у печінці ангіотензиноген, перетворюючи його у малоактивний ангіотензин I, який під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту переходить у високоактивну форму ангіотензин II. Ангіотензин II є потужною судинозвужуючою речовиною. Він викликає тахікардію за рахунок гальмування активності блукаючого нерву, а також викликає затримку в організмі солі і води. Окрім того, він стимулює викид норадреналіну з пресинаптичних нервових закінчень і посилює взаємодію норадреналіну з рецепторами до нього. Ангіотензин II збільшує секрецію альдостерону, антидіуретичного гормону і мінералокортикоїдів, які відповідальні за порушення водно-електролітного балансу в організмі при серцевій недостатності. Ангіотензин II може також виступати як фактор росту, викликаючи гіпертрофію міокарду. Важливість ефекту ангіотензину II в патогенезі серцевої недостатності підтверджує наявність чіткого зв'язку між

збільшенням рівня цього гормону в крові і рівнем смертності від серцевої недостатності [16]. За рахунок накопичення натрію стимулюється синтез антидіуретичного гормону. Останній ще більше затримує воду в організмі. Збільшення гідростатичного тиску крові призводить до виходу плазми з судинного русла в інтерстиціальний простір. Виникає набряковий синдром, який ще більше порушує мікроциркуляцію у органах і тканинах. В значній мірі страждають печінка, легені, нирки, шлунково-кишковий тракт. Це призводить до серйозних порушень метаболічних процесів у організмі, до розвитку кардіальної кахексії, яка проявляється у незворотних порушення білкового, вуглеводного, жирового обмінів і пошкоджень структури і функції усіх внутрішніх органів [15, 16].

В умовах тривалого перебігу ХСН виражені циркуляторні порушення та системний тканинний дисметаболізм призводять до так званої імунозапальної відповіді організму з активацією синтезу гуморальних медіаторів системного запалення – прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , інтерлейкінів 1, 6, 8 та ін.) імунокомпетентними клітинами. Останні активізуються під дією вільних радикалів, які продукуються пошкодженими та перебуваючими у стані гіпоксії ендотеліоцитами, міоцитами судин, кардіоміоцитами. Вираженість імунозапального процесу асоціюється з тяжкістю ХСН, низьким серцевим викидом, переходом її до термінальної стадії, кардіальною смертністю [17-19].

### **1.3. Роль дисфункції ендотелію при хронічній серцевій недостатності.**

На сьогодні ендотелію відводиться роль органу внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, захищає їх від можливої негативної дії циркулюючих клітин та субстанцій, контролює транспорт розчинених речовин в клітини судинної стінки, здійснює контроль запальних та репаративних



процесів, зумовлених локальним ушкодженням, підтримує баланс місцевих процесів гемостазу [20-22]. Зазначені функції ендотелій реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук, найголовнішими серед яких є NO, простациклін, ендотеліальний фактор гіперполяризації (ЕФГ) та ендотелін-1. З них перші три – потужні вазодилататори, в той час як ендотелін-1 має виражені вазоконстрикторні властивості.

- Простациклін – кінцевий продукт метаболізму арахідонової кислоти, що утворюється в ендотеліальних клітинах, медії, адвентиції судин. Шляхом активації аденілатциклази, простациклін збільшує вміст циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), який призводить до розслаблення гладком'язевих клітин судинної стінки та здатний перешкоджати активацію тромбоцитів. Вважають, що участь простацикліну у вазодилатації в нормі незначна, основний ефект його пов'язують з пригніченням активації тромбоцитів [23].

- Ендотеліальний фактор гіперполяризації. Bolton та співав. у 1984р. відкрили, що ацетилхолін здатний викликати залежну від ендотелію гіперполяризацію, здійснювати вазодилаторний ефект при блокуванні інших вазодилаторів – простацикліну та NO. Існує думка, що виділення ЕФГ призводить до відкриття калієвих каналів гладком'язевих клітин, що спричинює їх розслаблення [24]. Вважають, що в нормі переважає релаксація зумовлена NO, тоді як дія ЕФГ незначна. Однак, при зниженні продукції NO, ЕФГ може відігравати провідну роль в регуляції тонуусу судин [25].

- Оксид азоту. Furchgott R. та Zawadzki J. в 1980 р. вперше визначили самостійну роль судинного ендотелію в регуляції судинного тонуусу. Дослідники виявили здібність ізольованої артерії до самостійної зміни свого м'язевого тонуусу у відповідь на ацетилхолін без участі центральних (нейрогуморальних) механізмів. Посередник невідомої природи, що

зумовлював дану реакцію визначили як ендотеліальний фактор розслаблення. Група фармакологів на чолі з L. Ignaro ідентифікувала його як NO.

NO синтезується із амінокислоти L-аргініну трьома основними ізоформами ферменту NO-синтази, які одержали свої назви за типом клітин, у яких вони були ідентифіковані. NO-синтази поділяються на конституційні, тобто ферменти зі стабільною активністю – нейрональна NO- синтаза (nNOS), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) та індукційну NO-синтазу (iNOS), яка в основному експресується при запаленні, інфекційному процесі, гіпоксії та активність якої регулюється цитокінами [26]. Конституційні ізоформи є кальцій-залежними і синтезують NO протягом декількох секунд після надходження будь-якого стимулу, який викликає підвищення концентрації кальцію в клітині. До таких рецепторзалежних стимулів належать ацетилхолін, брадикінін, А II, гістамін, а також ендогенні речовини, які утворюються при агрегації тромбоцитів в безпосередній близькості від ендотеліальної клітини, наприклад, тромбін, аденозинтрифосфат (АТФ) та серотонін. Під впливом цих стимулів підвищується концентрація кальцію в ендотеліальних клітинах, відбувається вивільнення eNOS з плазматичної мембрани, її активація кальцієм-кальмодуліном, окислення L-аргініну та синтез невеликої кількості NO [27]. Під час активації iNOS спостерігається довготривале підвищення рівня NO. При цьому продукція NO багатократно перевищувати кількість NO, яке продукується конституційною NOS [27-28].

До основних стимулюючих факторів, які викликають синтез ендотелієм вазорегулюючих субстанцій, належать:

1. Зміна напруги зсуву, під якою розуміють силу гідродинамічної дії потоку крові на клітини ендотелію. Напруга зсуву активує калієві канали ендотеліоцитів та обумовлює підвищення в них концентрації іонів кальцію. В

свою чергу іони кальцію активують eNOS, стимулюють синтез NO, простагліцину та пригнічують синтез ендотеліну-1.

2. Вплив тромбоцитарних медіаторів (серотоніну, аденозиндифосфату, тромбіну);

3. Вплив циркулюючих або локальних медіаторів (катехоламінів, вазопресину, ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну та ін.) [22, 26].

Дія медіаторів та нейрогормонів здійснюється через відповідні рецептори, розташовані на ендотеліоцитах: до ацетилхоліну – M2 (мускаринові), до брадикініну – B2, гістамін стимулює H-рецептори, вазопресин – VP1, епінефрини –  $\alpha_2$ ; ряд речовин, наприклад арахідонова кислота впливає на ендотеліальну клітину, минаючи рецептори, безпосередньо через клітинну мембрану [29].

NO є одним з найпотужніших серед відомих ендогенних вазодилататорів. Проникаючи з ендотеліальної клітини в міоцити судинної стінки, він активує розчинну гуанілатциклазу, що призводить до підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), активації цГМФ-залежних протеїнкіназ, зниження концентрації іонів кальцію та розслаблення судин [30]. Окрім того, NO є посередником судиннорозширюючих ефектів ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну та ін., гальмує утворення ендотеліну-1, перешкоджає реалізації вазоконстрикторних ефектів А II, тромбоксану А2. Завдяки цьому NO приймає активну участь в регуляції судинного тону та кровотоку (в тому числі базального), системної та регіональної гемодинаміки. Судини малого діаметра синтезують більше NO ніж великі. За рахунок цього NO регулює периферичний опір, АТ та розподіл кровотоку в судинній мережі [31, 32]. Окрім зазначених функцій NO здатний підтримувати гомеостаз судинної стінки шляхом синтезу ендотеліального фактору росту, стимуляції

ангіогенезу, гальмування проліферації та міграції гладком'язевих клітин [33, 34].

Таким чином, NO та ферменту який його синтезує (eNOS), належить провідна роль у регуляції діяльності серцево-судинної системи. Внаслідок зменшення синтезу та/або виділення NO відбувається порушення системної і локальної гемодинаміки, збільшення експресії адгезивних молекул ендотелію, агрегації та адгезії тромбоцитів до ендотеліоцитів, підвищення проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки [35, 36]. Поєднання зазначених чинників визначає поняття ендотеліальної дисфункції (ЕД).

ЕД є характерною ознакою ХСН незалежно від її етіології, виступаючи одним з чинників периферичної вазоконстрикції, підвищеного ризику тромбоутворення та патологічної активації імунної системи при даному синдромі [31, 35, 37].

При ХСН ЕД характеризується порушенням вазодилатації, збільшенням синтезу ендотеліальних вазоконстрикторних факторів, судинним ремоделюванням, підвищенням адгезивності ендотелію та активацією процесів апоптозу [38, 39]. Основними чинниками, що зумовлюють ЕД при ХСН є довготривале гемодинамічне перенавантаження великих артерій високою напругою зсуву, гіперактивацією РААС та САС, що проявляється спотворенням дилатуючої реакції ендотелію на звичайні стимули, систем брадикініну та NO [30,39]. Основними механізмами участі ЕД у патогенезі ХСН є:

1. Тривала гіперактивація РААС з підвищенням активності його ключового ферменту – АПФ. Важлива роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань взагалі, і ХСН зокрема, полягає у тому, що 90% загального об'єму АПФ знаходиться в тканинах, головним чином в ендотелії, решта – 10% циркулює в плазмі [40, 41]. Підвищена активність АПФ може

зменшувати біодоступність NO та, відповідно, зумовлювати ЕД двома шляхами. По-перше, А II, що синтезується під дією АПФ, є потужним вазоконстриктором, однак не лише ця його властивість здатна призводити до ЕД. На сьогодні відомо, що А II має прооксидантну дію, яка характеризується активацією НАДФН – оксидаз. Останні здатні окислювати НАДФ+ із утворенням супероксиду кисню. В свою чергу вільні радикали кисню вступають в реакцію з NO, нейтралізуючи його позитивні ефекти, та утворюють метаболіт – перекиснітриду [42]. Окрім зазначеного, А II стимулює експресію факторів росту та розвиток фіброзу в судинній стінці [43]. Другий механізм участі РААС в розвитку ЕД зумовлений властивістю ендотеліального АПФ прискорювати розпад брадикініну з розвитком його відносного дефіциту. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових В2-рецепторів ендотеліоцитів призводить до зниження активації ним ферменту eNOS та відповідно синтезу NO, що зумовлює підвищення тонуусу гладком'язевих клітин судинної стінки [44]. Вагоме значення брадикініну впливати на тонуус судин було показане в дослідженні із хворими які мали гіпоренінову форму ГХ. На фоні прийому інгібітору АПФ (іАПФ) у них спостерігалось достовірне зниження артеріального тиску, що було зумовлене саме зменшенням прискореного розпаду брадикініну [45].

2. Пригнічення експресії eNOS та зниження синтезу оксиду азоту, які обумовлені:

а) хронічним зниженням кровотоку та спотворенням реакції судин на напругу зсуву;

б) підвищенням рівня прозапальних цитокінів та ФНП- $\alpha$ , які пригнічують синтез NO [46]. В експериментальних дослідженнях доведено, що ФНП- $\alpha$  пригнічує вивільнення NO із ендотеліальних клітин [47] та вкорочує напівжиття матричної рибонуклеїнової кислоти (РНК) гена eNOS

[48]. Відомо також, що ФНП- $\alpha$  може стимулювати збільшення синтезу вільних радикалів гладком'язевими клітинами судинної стінки, що призводить до інактивації NO [49];

в) збільшенням концентрації вільних радикалів, що призводить до інактивації NO. Окрім зазначених механізмів збільшення вільних радикалів кисню, низький рівень NO також може потенціювати оксидантний стрес. В дослідях з'ясовано, що активність СОД, одного з найпотужніших антиоксидантних ферментів, який каталізує перетворення супероксиду на кисень та перекис водню, залежить від рівня NO. При зменшенні останнього активність СОД знижується, що може призводити до збільшення рівня вільних радикалів [50];

г) підвищенням рівня циклооксигеназозалежних ендотеліальних факторів констрикції, які компенсують дилатуючий вплив NO;

д) зниженням чутливості та регулюючого впливу мускаринових рецепторів;

3. Підвищення рівня ендотеліну-1, який має виражений вазоконстрикторний ефект. В дослідях показано, що в незначній кількості ендотелін-1 здатний викликати вазодилатацію, в той час як високі його концентрації зумовлюють вазоконстрикцію, проліферацію гладком'язевих клітин та фібробластів судинної стінки, антинатрійуретичний ефект (внаслідок констрикції клубочкових артерій нирок), збільшення синтезу альдостерону [51-53]. Основними стимулюючими чинниками утворення ендотеліну-1 з молекули попередника препроендотеліну є А II, інтерлейкін-1, адреналін, норадреналін, ФНП- $\alpha$ , тромбін, іони кальцію [54]. Про важливе значення в патогенезі ХСН, ендотеліну-1 свідчить асоціація його підвищеної концентрації з погіршенням клінічного стану, частими госпіталізаціями з приводу декомпенсації, високим ризиком смерті [55].

Однією з суттєвих властивостей молекули NO вважається здатність впливати на синтез ряду важливих білків та ферментів, як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції: це стресові білки, ферменти, білки антиоксидантного захисту, ядерний білок р53, які відповідають за пригнічення утворення трансформованих клітин. Поруч з регуляторними функціями NO проявляє і цитотоксичну активність як один з основних компонентів клітинного імунітету [56].

Загальна NO-синтазна активність при ХСН може збільшуватись за рахунок активації індукцибельної NO-синтази, яка експресується в кардіоміоцитах під впливом т.з. прозапальних цитокінів. Визначення активності індукцибельної та конституційної NOS показало, що в кардіоміоцитах пацієнтів експресується значно більша активність іNOS порівняно з відносно низькою активністю еNOS. Це свідчить про те, що індукція активності іNOS у міокарді може мати місце при наявності порушень у роботі імунної системи [57]. Високі концентрації NO, які продукуються за участі іNOS, чинять пряму цитотоксичну та імуногенну дію, активують процеси інтерстиційного росту та фіброзу, що ,в свою чергу, підсилює негативну інотропну дію на міокард і викликає його ремоделювання та подальше погіршення функції [56-58].

#### **1.4 Роль імунозапальної активації та оксидативного стресу в патогенезі хронічної серцевої недостатності.**

Останніми роками додатково до кардіоренальної, гемодинамічної та нейрогуморальної концепцій прогресування ХСН, одержала розвиток теорія імунозапальної активації [17, 18, 59]. В основі цієї теорії лежить уявлення про неспецифічну активацію макрофагів та моноцитів в міжтканинній рідині, як

індуктора синтезу прозапальних цитокінів, які зумовлюють еволюцію дисфункції лівого шлуночка [60, 61]. Цитокіни-це клас розчинних пептидних медіаторів імунної системи, які необхідні для її розвитку, функціонування та взаємодії з іншими системами організму [59, 62]. Усі цитокіни поділяються на три групи: прозапальні, протизапальні та імунорегуляторні. Більшою мірою цитокіни діють локально (на клітини в мікрооточенні) або паракринно (на клітини, розташовані поблизу), аутокринно (на клітини, які їх продукують), і меншою мірою ендокринно (на дистанційно розташовані клітини). Достатньо виражений дистанційний вплив мають TNF- $\alpha$  та IL-6. Їм також властивий синергізм та каскадність дії. За біологічними властивостями їх поділяють на інтерлейкіни, інтерферони, фактори некрозу пухлини, хемокіни, фактори росту та ін. В залежності від впливу на запальний процес цитокіни поділяються на прозапальні (TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 8 та ін.) та протизапальні (IL-4, 10, трансформуючий фактор росту та ін.) [61-64].

Одним з найважливіших прозапальних цитокінів, який сприяє формуванню та прогресуванню ХСН через різні механізми, є TNF- $\alpha$ . Він був виявлений у сироватці пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ще у 1975 році, як низькомолекулярна білкова речовина, яка викликає розпад пухлин [64-66]. Він, поряд з IL-6, відноситься до вазодепресорних цитокінів і проявляє свою біологічну активність після зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами, які експресуються багатьма клітинами, в тому числі кардіоміоцитами та клітинами судинного ендотелію [61, 63, 66, 67]. Під його впливом на клітини ендотелію відбувається зміна електричного потенціалу мембрани ендотеліоциту, стимуляція синтезу IL-6, пригнічення активності протеїну С, підвищення прокоагулянтної активності тощо. TNF- $\alpha$  продукують, в основному, макрофаги, які активуються на місці тканинної деструкції в міокарді або на периферії. Також відомо, що кардіоміоцити спроможні



самостійно продукувати TNF- $\alpha$  при напруженні стінки міокарду (діастолічному стресі), причому чим вищий рівень кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку, тим більша кількість цитокіну продукується [61, 66].

Вперше про збільшення рівня TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих з тяжкою ХСН було повідомлено В. Levine та співавторами у 1990 р. Ними було показано, що рівень TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих з III-IV функціональним класом ХСН на порядок вищий, ніж у здорових людей та знижує скорочувальну здатність міокарда, зменшуючи серцевий викид. Пізніше це припущення було підтверджено результатами численних досліджень, які продемонстрували збільшення вмісту TNF- $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів (у тому числі IL-6, IL-1 $\alpha$  та IL-1 $\beta$ ) у плазмі крові хворих на ХСН [60,61,63,65-68]. Відзначалося підвищення активності TNF- $\alpha$  у пацієнтів з більш тяжкими клінічними проявами, вираженою кахексією та підвищеною активністю РААС. При ХСН на тлі дилатаційної кардіоміопатії та ішемічної хвороби серця (ІХС), було виявлено кореляцію концентрацій цитокінів у плазмі крові з ФК ХСН [61]. Отримані дані продемонстрували, що підвищені рівні циркулюючих цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6 та розчинного рецептора TNF- $\alpha$  погіршують прогноз життя хворих на ХСН [60]. Відомо про значне збільшення титру TNF- $\alpha$  у хворих з тяжкою застійною СН та відсутність такого у пацієнтів з дисфункцією ЛШ легкого ступеня, про підвищену продукцію IL-6 та IL-8 при гострій та хронічній СН незалежно від ступеня її тяжкості [60-63].

Найімовірніше, ефекти TNF- $\alpha$  пов'язані частково з його здатністю активувати синтез NO-синтази (NOS), підвищуючи тим самим вміст у тканинах NO. Відомо, що у хворих з СН при дефіциті ендотеліального NO та зниженні ендотеліозалежного розслаблення судин, визначається у плазмі крові підвищений рівень кінцевих метаболітів NO – нітритів та нітратів, який корелює зі ступенем тяжкості СН. Збільшена кількість цитокінів-індукованої

форми NO може погіршувати функцію ендотелію, пригнічувати продукцію ендотеліального NO і прямо пригнічувати скорочувальну функцію міокарда, чинити пряму токсичну дію та негативну хронотропну дію на кардіоміоцити. NO активує процеси фіброзу, які посилюють негативну інотропну дію NO на міокард, і викликає геометричне ремоделювання серця [69]. Окрім того, пероксинітрит, який утворюється в процесі взаємодії NO і супероксидних аніонів, є високореактивним оксидантом, здатним чинити цитотоксичну дію, окислювати ліпіди, пошкоджувати клітинні мембрани, окислювати тіолові групи, має здатність істотно знижувати скорочувальну здатність міокарда [70].

На додачу до його потужних негативних інотропних ефектів, TNF- $\alpha$  відіграє ключову роль у патогенезі та прогресуванні ремоделювання ЛШ. Результати досліджень свідчать, що дія TNF- $\alpha$  на ремоделювання міокарда може бути пов'язана з активацією металопротеїназ, які індукують руйнування фібрилярного колагенового матриксу та індукцією експресії рецепторів ангіотензину II типу 1 на серцевих фібробластах [71]. Попередньо вважалося, що запрограмована клітинна загибель нехарактерна для високодиференційованих тканин. В останні роки виявлено морфологічні ознаки апоптозу як у судинах, так і в самому міокарді у відповідь на вплив гіпоксії, окисного стресу, реперфузії при ішемії міокарда, постінфарктних змінах і при розвитку ХСН [71, 72].

TNF- $\alpha$  здатний посилювати експресію Fas-антигену на клітинах-мішенях, готуючи їх тим самим до запрограмованої клітинної загибелі, тобто апоптозу. У хворих з ХСН зниження кількості життєздатних кардіоміоцитів в результаті їх апоптозу призводить до зниження скорочувальної функції міокарда та прогресування захворювання [71].

IL-6, так само як і інші прозапальні цитокіни, відноситься до цитокінів системної дії [73]. Він синтезується різними клітинами, включаючи моноцити,

лімфоцити, фібробласти та ендотеліоцити, гепатоцити та інші [73, 74]. Серед багатьох ефектів ІЛ-6 слід відзначити його роль у системному запаленні як основного медіатора гострої фази, що стимулює вироблення білків гострої фази гепатоцитами. За допомогою ІЛ-6 активуються також клітини ендотелію, моноцити та відбуваються прокоагуляційні реакції. Крім того, він бере участь в імунорегуляції, діючи на процеси проліферації та диференціації В-лімфоцитів [73, 74]. Після впливу на клітини різних ендогенних та екзогенних факторів синтез ІЛ-6 починається негайно, що має велике значення у швидкому формуванні відповіді організму на чужорідні патогени [73]. За даними експериментальних досліджень, гіперекспресія ІЛ-6 відзначається і на тлі гіпоксичного стресу [73, 75].

Перспективні дослідження свідчать, що високий рівень ІЛ-6 у плазмі крові є достовірним та незалежним предиктором розвитку ІМ у здорових осіб, а також загальної смертності у людей похилого віку. Вміст ІЛ-6 підвищений у хворих на гострий коронарний синдром і має несприятливий прогноз [76]. Окрім цього, є всі підстави вважати, що високий титр ІЛ-6, так само як і TNF- $\alpha$ , сприяє погіршенню прогнозу результату лікування хворих на ХСН [73,74]. Виявлено лінійну кореляцію рівнів ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  в крові хворих з асимптомною та симптоматичною дисфункцією ЛШ, негативну кореляцію їх рівнів та показника виживання хворих із застійною ХСН III-IV ФК. Таким чином, було встановлено взаємозв'язок біосинтезу ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  і те, що концентрація ІЛ-6 у плазмі крові є більш коректним предиктором виживання [73, 77].

Запальна реакція бере участь у розвитку дисфункції лівого шлуночка, гіпертрофії і фіброзу міокарду, порушень мітохондріальних процесів генерації енергії, проявляє прямий негативний вплив на скорочувальну здатність міокарду [63, 65, 71]. При ХСН прозапальні цитокіни стимулюють синтез NO

у кардіоміоцитах шляхом індукції iNOS, таким чином спричиняючи пряму токсичну дію на міокард, активують процеси інтерстиціального росту і фіброзу, що підсилює негативну інотропну дію на міокард і викликає геометричне ремоделювання серця [78]. Високі концентрації NO проявляють пряму цитотоксичну та імуногенну дію, під його впливом виникає різка вазодилатація, підсилюється судинна проникність, формується набряк та послідовний розвиток запальної реакції [56, 58].

Висунуто кілька гіпотез, які описують причини активації запальної відповіді. По-перше, таким тригером можуть слугувати ліпополісахариди бактерій кишківника, при цьому флора кишківника може поступово змінюватися через часті госпіталізації і збагачуватись внутрішньолікарняними штамми [79]. Окрім того, набряк кишкової стінки при застійній серцевій недостатності може сприяти більш легкому проникненню бактеріальних ендотоксинів з просвіту кишки у кров з наступною стимуляцією імунної відповіді [79, 80].

Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що активація вродженого імунітету при ХСН має місце і без участі інфекційних збудників [79], тобто вона не є імунною відповіддю на конкретний патоген. Дана гіпотеза базується на даних, які вказують, що за умов серцевої недостатності міокард здатен синтезувати значну кількість TNF- $\alpha$  та його рецепторів. Експресія TNF- $\alpha$  та його рецепторів першого і другого типів вивчалась на матеріалі, який був одержаний від пацієнтів під час трансплантації серця в зв'язку з термінальною стадією ХСН. Було показано, що у порівнянні із здоровим міокардом, у міокарді пацієнта з ХСН, експресія рецепторів TNF- $\alpha$  знижена, але відмічається експресія самого TNF- $\alpha$ , якої немає в здоровому міокарді [61,66,71].

Деякі дослідники допускають, що активація запалення – одне із проявів дисбалансу автономної нервової системи [71]. Показано, що дія катехоламінів залежить від часу їх експозиції. Так, короткочасне збільшення їх концентрації призводить до пригнічення експресії TNF- $\alpha$ , а довготривале, навпаки, – до збільшення [66, 71, 81].

Отже, реакція запалення розглядається як один з важливих факторів у розвитку ХСН, який сприяє ініціації, прогресуванню і розвитку ускладнень даного захворювання. Причому цитокіни можуть сприяти формуванню синдрому СН так само, як дисфункція ЛШ здатна індукувати збільшення рівня цитокінів плазми [79-81].

Відомо, що за фізіологічних умов 10-15 % , а у особливих умовах до 30 % кисню, який споживається організмом, йде на утворення активних форм кисню (АФК). АФК, які утворюються в результаті окисно-відновних реакцій, відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних і біохімічних процесах: регуляції тонуусу судин, клітинній проліферації, синтезі простагландинів, передачі сигналів від міжклітинних сигнальних молекул на регуляторні системи, які контролюють експресію генів, мікробіцидній дії фагоцитів [82].

До них відносяться вільні радикали, реактогенні молекули, які мають один або кілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі. Серед них виділяють супероксид аніон-радікал, гідроксильний радікал, ліпідні радикали тощо. Деякі інші АФК, такі як перекис водню, пероксинітрит, хлорноватиста кислота, не є радикалами, але є потужними окисниками та беруть участь у формуванні оксидативного стресу. АФК можуть ініціювати ланцюгові реакції окиснення з подальшим утворенням надлишку АФК та окиснених макромолекул (ліпідів, білків тощо) [82, 83].

За нормальних умов між процесами утворення АФК та їх знешкодженням, яке відбувається завдяки функціонуванню антиоксидантної

системи, наявний баланс, який формує оксидативний статус. За порушення цього балансу в бік переважання прооксидантних систем виникає оксидативний стрес [82-84].

За фізіологічних умов АФК відіграють важливу роль в регуляції тону судин, процесах розвитку запальної реакції, імунного захисту і у передачі інформації через специфічні внутрішньоклітинні сигнальні молекули [83]. При високому місцевому рівні АФК їх біологічні ефекти проявляються дією на білки і нуклеїнові кислоти, а також ініціацією ланцюгових хімічних реакцій типу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які відбуваються як в мембранних структурах клітини, так і в цитоплазмі. Ці процеси можуть призвести до деструкції і глибоких пошкоджень, навіть до загибелі клітин, з утворенням одночасно інших, більш реактивних АФК [84]. Одним з первинних продуктів ПОЛ є дієнові кон'югати (ДК), які при подальшому окисненні формують вторинний продукт - малоновий диальдегід (МДА), вміст якого відображає активність ПОЛ [85]. Ненасичені альдегіди та МДА є мутагенами і мають виражену цитотоксичність [83,85].

Чинники антиоксидантного захисту представлені кількома групами. Першу групу складають ферменти антиоксидантного захисту та білки, здатні пов'язувати іони Fe та Cu, які є каталізаторами вільнорадикальних процесів: супероксиддисмутаза, церулоплазмін, каталаза, глутатіон-залежні ферменти.

До другої групи належать низькомолекулярні природні антиоксиданти: вітаміни E, A, K, P, убіхінон, аскорбінова кислота, тіоли та ін., а також речовини рослинної походження - каротиноїди, біофлавоноїди [84, 86]. На внутрішньо- та позаклітинному рівнях вони обривають ланцюг вільнорадикального окиснення і позначаються як "пастки" або "перехоплювачі". Зниження антиоксидантного захисту є важливим компонентом процесу ПОЛ

[87]. Антиоксиданти запобігають виникненню та прогресуванню гіпертрофії міокарда, апоптозу кардіоміоцитів та інших процесів.

Патофізіологічні ефекти АФК при серцево-судинних захворюваннях залежать від їх типу, концентрації, а також від типу клітин, які їх генерують, до яких відносяться клітини адвентиції судин, гладком'язові клітини судин, ендотеліальні клітини, кардіоміоцити і нейтрофіли [84, 86]. Головними джерелами генерації АФК в клітинах є ксантиоксидаза, NADPH-оксидаза, цитохром P-450, окислені катехоламіни та NO-синтази [87, 88]. В деяких дослідженнях на експериментальних моделях ХСН були одержані докази підвищеної експресії і підвищеної активності NADPH-оксидази [88]. Такі ж дані були одержані у пацієнтів в термінальній стадії ХСН [89]. Було встановлено, що ендотеліальна ізоформа NOS може брати участь у генерації супероксидного радикалу замість NO. При цьому відбувається так зване "роз'єднання" NOS", при якому знижується активність ферменту щодо синтезу NO і збільшується NOS-залежна генерація супероксиду [90].

В результаті низки досліджень були одержані дані на підтвердження ролі оксидативного стресу у патогенезі ХСН як ішемічної, так і неішемічної етіології. На це вказувало значне зростання маркерів оксидативного стресу в крові та перикардіальній рідині пацієнтів з встановленим діагнозом ХСН [85, 91, 92].

Було показано, що підвищення маркерів оксидативного стресу в крові корелюють з міокардіальною дисфункцією, важкістю стану і відомими негативними прогностичними маркерами, зокрема, з функціональним класом, показниками функції нирок, підвищенням С-реактивного білку у сироватці і NT-pro- BNP [85, 92, 93].

АФК приймають участь у розвитку і прогресуванні ремоделювання міокарду [91, 94]. Надмірне їх утворення індукує відкриття

пор у мітохондріальній мембрані і вихід у цитозоль цитохрому *C* та інших факторів, відповідальних за розвиток апоптозу, модулює функції позаклітинного матриксу через дію на проліферацію фібробластів і синтез колагену, приймаючи участь не тільки в активації, але й у збільшенні експресії матричних металопротеїназ і зниженні рівнів їх тканинних інгібіторів [96]. За умов оксидативного стресу виникає активація широкого спектру сигнальних кіназ і транскрипційних факторів гіпертрофії і посередників апоптозу [97].

Реакції між АФК і поліненасиченими жирними кислотами у клітинних мембранах може призвести до утворення перекисних радикалів жирних кислот, які, накопичуючись у мембранних структурах, призводять до їх ушкодження і впливають на асоційовані з ними білкові молекули [99]. Зміни структури білків можуть мати широкий спектр функціональних наслідків, таких як інгібування ферментативної і зв'язуючої активностей, підвищення здатності до агрегації і протеолізу, підвищення або зниження поглинаючої здатності клітин і зміни імуногенності [92, 94].

Оксидативний стрес зумовлює зниження толерантності до фізичного навантаження і м'язової слабкості у пацієнтів з ХСН. На це вказує позитивна кореляція між рівнем АФК і зниженням толерантності до фізичного навантаження у цих пацієнтів [99, 101]. Показано, що важливими причинами порушення скорочувальної функції кардіоміоцитів можуть бути порушення транспорту іонів кальцію і зміни чутливості міофіламентів до кальцію [100, 101].

Натепер в низці досліджень було доведено, що застосування речовин з антиоксидантними властивостями може зменшувати дилатацію камер серця, покращувати скоротливу функцію та знижувати смертність у пацієнтів з ХСН [102-104]. Однак, враховуючи складні механізми участі АФК в патогенезі



серцево-судинних захворювань, необхідні більш тривалі дослідження із залученням великих популяцій осіб.

### **Висновки до розділу 1**

Останніми роками оксидативний стрес та імунне запалення розглядаються як важливі патофізіологічні ланки прогресування хронічної серцевої недостатності. В той час, як АФК і АФА можуть відігравати сигнальну роль в здоровому серці, їх нерегульована та надмірна продукція може призводити до розвитку оксидативного стресу та пошкодження кардіоміоцитів. Серцева недостатність характеризується розвитком системної імунозапальної реакції, про що свідчить високий рівень прозапальних цитокінів та медіаторів запалення. Системну запальну реакцію можна розглядати як спробу кардіоміоцитів протидіяти стресовому фактору, щоб відновити гомеостаз. Проте коли запалення зберігається тривалий час, воно стає дезадаптивним, спричиняючи подальше пошкодження міокарду і прогресування серцевої недостатності. При пошкодженні кардіоміоцитів відбувається активація захисних механізмів, зокрема, індукція прозапальних цитокінів та інтерферонів, які забезпечують реалізацію реакцій вродженого імунітету, а також здійснюється експресія молекул, які призводять до активації Т-лімфоцитів, що також сприяє ремоделюванню серця. Таким чином, в патогенезі серцевої недостатності велике значення відіграє оксидативний стрес, який сприяє субклінічній реакції запалення і розвитку кардіоваскулярного ремоделювання, що призводить до подальшого погіршення функції серцевого м'язу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 1:

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;
2. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування/За ред. В.М.Коваленка.-К.: Асоціація кардіологів України, 2008.-121 с.
4. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність /Л. Г. Воронков.-К.: Четверта хвиля, 2004.-198 с.
5. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.—Х.: Торсинг, 2002.— 768 с.
6. Доказова медицина та огляд міжнародних консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу / За ред. В.М. Москаленка.— К., 2003.— 211 с.
7. Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд)/Ф.Г.Агеев, Г.П. Арутюнов, М.Г. Глезер та інші //Серцева недостатність.-2010.-Том 11..-№ 1.-с.52-78.
8. Chen J., Normand S.L., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011 Oct 19;306(15):1669-78. doi: 10.1001/jama.2011.1474.
9. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS (Частина I) / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–13.

10. G-CHF Investigators; Joseph P., Roy A., Lonn E. et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. *JAMA*. 2023 May 16;329(19):1650-1661. doi: 10.1001/jama.2023.5942.
11. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study / M. R. Cowie, D. A. Wood, A. J. Coats [et al.] // *Heart*. – 2000. – Vol. 83. –P. 505–510.
12. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol*. 1993 Mar 25;71(9):3C-11C. doi: 10.1016/0002-9149(93)90081-m.
13. Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K., Puchalska L. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces cardiovascular responses to acute stress in myocardially infarcted and chronically stressed rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:385082. doi: 10.1155/2014/385082.
14. Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G. et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
15. Daly P.A., Sole M.J. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation*. 1990 Aug;82(2 Suppl):I35-43. PMID: 2197023.
16. Katz A. M. Heart failure. Pathophysiology molecular biology and clinical management / A. M. Katz, A. Marvin Konstam. – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2000. –381 p.
17. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T. et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016 Mar;21(2):169-76. doi: 10.1007/s10741-016-9533-z.
18. Zhang Y., Bauersachs J., Langer H.F. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov;19(11):1379-1389. doi: 10.1002/ejhf.942.

19. El Desoky E.S. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther.* 2011 Sep;18(5):416-25. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181d169db.
20. Kaoukis A., Deftereos S., Raisakis K. et al. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):95-114. doi:10.2174/1568026611313020003.
21. Воронков Л. Г. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л. Г. Воронков, І. А. Шкурат, Є. М. Бесага // Український кардіологічний журнал. – 2005 – № 6. – С. 23–30.
22. Vane J.R., Anggård E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990 Jul 5;323(1):27-36. doi: 10.1056/NEJM199007053230106.
23. Evora P.R., Cable D.G., Chua Y.L., Rodrigues A.J., Pearson P.J., Schaff H.V. Nitric oxide and prostacyclin-dependent pathways involvement on in vitro induced hypothermia. *Cryobiology.* 2007 Feb;54(1):106-13. doi: 10.1016/j.cryobiol.2006.12.002.
24. Coleman H.A., Tare M., Parkington H.C. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 Sep;31(9):641-9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04053.x.
25. Si H., Heyken W.T., Wölfle S.E et al. Impaired endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilations and increased blood pressure in mice deficient of the intermediate-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel. *Circ Res.* 2006 Sep 1;99(5):537-44. doi: 10.1161/01.RES.0000238377.08219.0c.
26. Nagasaka H., Tsukahara H., Yorifuji T. et al. Evaluation of endogenous nitric oxide synthesis in congenital urea cycle enzyme defects. *Metabolism.* 2009 Mar;58(3):278-82. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.025.

27. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Oct;38(10):705-10. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05580.x.
28. Guo Y., Wen J., He A., Qu C., Peng Y., Luo S., Wang X. iNOS contributes to heart failure with preserved ejection fraction through mitochondrial dysfunction and Akt S-nitrosylation. *J Adv Res*. 2023 Jan;43:175-186. doi: 10.1016/j.jare.2022.03.003.
29. Gohar E.Y., Giachini F.R., Pollock D.M., Tostes R.C. Role of the endothelin system in sexual dimorphism in cardiovascular and renal diseases. *Life Sci*. 2016 Aug 15;159:20-29. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.093. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26939577; PMCID: PMC4992599.
30. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction. *Cardiol Rev*. 2013 Sep-Oct;21(5):249-56. doi: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a.
31. Tousoulis D., Papageorgiou N., Briasoulis A. et al. Conflicting effects of nitric oxide and oxidative stress in chronic heart failure: potential therapeutic strategies. *Heart Fail Rev*. 2012 Jan;17(1):65-79. doi: 10.1007/s10741-011-9228-4.
32. Gladwin M.T., Raat N.J., Shiva S., DeZfulian C., Hogg N., Kim-Shapiro D.B., Patel R.P. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Nov;291(5):H2026-35. doi: 10.1152/ajpheart.00407.2006.
33. Ziche M., Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis. *J Neurooncol*. 2000 Oct-Nov;50(1-2):139-48. doi: 10.1023/a:1006431309841.
34. Dulak J., Józkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle

- cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Mar;20(3):659-66. doi: 10.1161/01.atv.20.3.659.
35. Sharma R., Davidoff M.N. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2002 May-Jun;8(3):165-72. doi: 10.1111/j.1527-5299.2002.00714.x.
36. Queen L.R., Ferro A. Beta-adrenergic receptors and nitric oxide generation in the cardiovascular system. *Cell Mol Life Sci.* 2006 May;63(9):1070-83. doi: 10.1007/s00018-005-5451-2.
37. Cengel A., Sahinarslan A. Nitric oxide and cardiovascular system. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Dec;6(4):364-8.
38. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E., Finsen A., Yndestad A., Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology.* 2012;122(1):23-35. doi: 10.1159/000338166.
39. Zelis R., Mason D.T., Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1998 Apr;47(4):960-70. doi: 10.1172/JCI105788.
40. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002 Mar;16(2):149-60. doi: 10.1023/a:1015709617405.
41. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. Working Group on Tissue Angiotensin-converting enzyme, International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol.* 2001 Nov 8;88(9A):1L-20L. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01878-1.
42. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem.* 2013 Sep 13;288(37):26464-72. doi: 10.1074/jbc.R113.472936.

43. Luther J.M., Luo P., Wang Z. et al. Aldosterone deficiency and mineralocorticoid receptor antagonism prevent angiotensin II-induced cardiac, renal, and vascular injury. *Kidney Int.* 2012 Sep;82(6):643-51. doi: 10.1038/ki.2012.170.
44. Murphey L.J., Gainer J.V., Vaughan D.E., Brown N.J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation.* 2000 Aug 22;102(8):829-32. doi: 10.1161/01.cir.102.8.829.
45. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation.* 1997 Mar 4;95(5):1115-8. doi: 10.1161/01.cir.95.5.1115.
46. Katz S.D., Rao R., Berman J.W. et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. *Circulation.* 1994 Jul;90(1):12-6. doi: 10.1161/01.cir.90.1.12.
47. Jordán A.J., Esteban A., García M. et al. Valor pronóstico de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca [Prognostic value of serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol.* 2003 Feb;56(2):160-7. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76840-7.
48. Yoshizumi M., Perrella M.A., Burnett J.C. Jr, Lee M.E. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res.* 1993 Jul;73(1):205-9. doi: 10.1161/01.res.73.1.205.
49. Matsubara T., Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol.* 1996 Nov 15;137(10):3295-8.

50. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S., Tatge H., Wilke R., Kohler C., Harrison D.G., Hornig B., Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3073-8. doi: 10.1161/01.cir.0000041431.57222.af.
51. Elmarakby A.A., Morsing P., Pollock D.M. Enalapril attenuates endothelin-1-induced hypertension via increased kinin survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Jun;284(6):H1899-903. doi: 10.1152/ajpheart.00027.2003.
52. Dammanahalli K.J., Sun Z. Endothelins and NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Jan;35(1):2-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04830.x.
53. Feldstein C., Romero C. Role of endothelins in hypertension. *Am J Ther*. 2007 Mar-Apr;14(2):147-53. doi: 10.1097/01.pap.0000249912.02763.65.
54. Jandeleit-Dahm K.A., Watson A.M. The endothelin system and endothelin receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jan;21(1):66-71. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834dde48.
55. Jankowska E.A., Filippatos G.S., von Haehling S. et al. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *PLoS One*. 2011 Jan 17;6(1):e14506. doi: 10.1371/journal.pone.0014506.
56. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep*. 2008 Jan-Feb;60(1):119-26.
57. Adams V., Nehrhoff B., Späte U. et al. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1beta and NFkappaB activation: an in vitro and in vivo study. *Cardiovasc Res*. 2002 Apr;54(1):95-104. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00228-6.



58. Ishibashi Y., Takahashi N., Tokumaru A. et al. Activation of inducible NOS in peripheral vessels and outcomes in heart failure patients. *J Card Fail.* 2008 Nov;14(9):724-31. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.06.450. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18995176.
59. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res.* 2015 Mar 27;116(7):1254-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
60. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev.* 2010 Nov;15(6):543-62. doi: 10.1007/s10741-010-9168-4.
61. Liu M., Chen J., Huang D., Ke J., Wu W. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia.* 2014 Sep 6;6(1):130-6. doi: 10.1136/heartasia-2013-010484. PMID: 27326188; PMCID: PMC4832715.
62. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2005 Jun 6;95(11A):3C-8C; discussion 38C-40C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.006.
63. Genth-Zotz S., von Haehling S., Blankenberg S. Immunaktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz. Inflammatorische Mediatoren [Immunactivation in chronic heart failure. Inflammatory mediators]. *Z Kardiol.* 2004;93 Suppl 4:IV24-30. German. doi: 10.1007/s00392-004-1405-1.
64. Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med.* 2005;37(2):74-85. doi: 10.1080/07853890510007232.
65. Gupta L., Thomas J., Ravichandran R., Singh M., Nag A., Panjiyar BK. Inflammation in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of

- Biomarkers and Therapeutic Targets. *Cureus*. 2023 Sep 18;15(9):e45483. doi: 10.7759/cureus.45483.
66. Negrusz-Kawecka M. Udział TNF-alpha w etiopatogenezie niewydolności serca [The role of TNF-alpha in the etiopathogenesis of heart failure]. *Pol Merkur Lekarski*. 2002 Jan;12(67):69-72. Polish.
67. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
68. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990 Jul 26;323(4):236-41. doi: 10.1056/NEJM199007263230405.
69. Ishibashi Y., Shimada T., Murakami Y. et al. An inhibitor of inducible nitric oxide synthase decreases forearm blood flow in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1470-6. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01582-0.
70. Squadrito G.L., Pryor W.A. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med*. 1998 Sep;25(4-5):392-403. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00095-1.
71. Sharma R., Anker S.D. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol*. 2002 Sep;85(1):161-71. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00244-9.
72. Valentova M., Anker S.D., von Haehling S. Cardiac Cachexia Revisited: The Role of Wasting in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Jan;16(1):61-69. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.006.
73. Kaur S., Bansal Y., Kumar R., Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2020 Mar 1;28(5):115327. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115327.

74. Kanda T., Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004 Mar;45(2):183-93. doi: 10.1536/jhj.45.183.
75. Bachetti T., Comini L., Pasini E. et al. Anti-cytokine therapy in chronic heart failure: new approaches and unmet promises. *European Heart Journal.* 2004; 6: F16-22.
76. Li H., Sun K., Zhao R. et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front Biosci (Schol Ed).* 2018 Jan 1;10(1):185-196. doi: 10.2741/s508.
77. Michou E., Wussler D., Belkin M. et al. Quantifying inflammation using interleukin-6 for improved phenotyping and risk stratification in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023 Feb;25(2):174-184. doi: 10.1002/ejhf.2767.
78. Cengel A., Sahinarslan A. Nitric oxide and cardiovascular system. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Dec;6(4):364-8.
79. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. Inflammation in Heart Failure: known knowns and unknown unknowns. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Aug;18(12):1225-1233. doi: 10.1080/14656566.2017.1351948.
80. Arvunescu A.M., Ionescu R.F., Cretoiu S.M., Dumitrescu S.I., Zaharia O., Nanea I.T. Inflammation in Heart Failure-Future Perspectives. *J Clin Med.* 2023 Dec 17;12(24):7738. doi: 10.3390/jcm12247738.
81. Papamichail A., Kourek C., Briasoulis A., Xanthopoulos A., Tsougos E., Farmakis D., Paraskevaidis I. Targeting Key Inflammatory Mechanisms Underlying Heart Failure: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 29;25(1):510. doi: 10.3390/ijms25010510.
82. Луцзяк В.І. Вільні радикали, активні форми кисню, оксидативні стреси та їхні класифікації. *Ukr.Biochem.J.* 2015; Том 87, № 6, листопад-грудень, с. 11-18. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
83. Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В. Активні форми кисню (Огляд літератури). *Молодий вчений.* № 9 (12). Вересень, 2014 р. с.131-135.

84. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громова // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 2. — С. 5–13.
85. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem.* 2007 Feb;40(3-4):181-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
86. Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Заика М. В. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии (обзор литературы). *Журн. АМН України.*— 2005.—№ 11.— С. 660–670.
87. Кардиопротекторы / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова и др.— К., 2005.— 204 с.
88. Xu Y., Pan Y., Wang X. et al. Knockdown of Salusin- $\beta$  Improves Cardiovascular Function in Myocardial Infarction-Induced Chronic Heart Failure Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Aug 10;2021:8896226. doi: 10.1155/2021/8896226.
89. Wang K., Zhu Z.F., Chi R.F. et al. The NADPH oxidase inhibitor apocynin improves cardiac sympathetic nerve terminal innervation and function in heart failure. *Exp Physiol.* 2019 Nov;104(11):1638-1649. doi: 10.1113/EP087552.
90. Al-Khafaji A.B., Tohme S., Yazdani H.O. et al. Superoxide induces Neutrophil Extracellular Trap Formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism. *Mol Med.* 2016 Oct;22:621-631. doi: 10.2119/molmed.2016.00054.
91. Byrkjeland R., Nilsson B.B., Westheim A.S., Arnesen H., Seljeflot I. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: limited effects of exercise training. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011 Nov;71(7):598-605. doi: 10.3109/00365513.2011.598943.

92. Koba S. Angiotensin II, Oxidative Stress, and Sympathetic Nervous System Hyperactivity in Heart Failure. *Yonago Acta Med.* 2018 Jun 18;61(2):103-109. doi: 10.33160/yam.2018.06.002.
93. Amir O., Paz H., Rogowski O. et al. Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients. *Clin Cardiol.* 2009 Apr;32(4):199-203. doi: 10.1002/clc.20317.
94. de Koning M.L.Y, Emmens J.E., Romero-Hernández E. et al. Systemic oxidative stress associates with disease severity and outcome in patients with new-onset or worsening heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2023 Aug;112(8):1056-1066. doi: 10.1007/s00392-023-02171-x.
95. Yokota T., Kinugawa S., Hirabayashi K. et al. Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in heart failure patients. *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2272. doi: 10.1038/s41598-021-81736-0.
96. Xiao Z., Tian J., Zhang F. et al. Matrix Metalloproteinase-7 Associated with Congestive Heart Failure in Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Mediators Inflamm.* 2023 May 2;2023:5380764. doi: 10.1155/2023/5380764.
97. Morishita T., Uzui H., Sato Y. et al. Associations between cachexia and metalloproteinases, haemodynamics and mortality in heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2021 Apr;51(4):e13426. doi: 10.1111/eci.13426.
98. Воронков Л.Г., Ліпкан Н.Г., Гавриленко Т.І. та ін. Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та системної запальної відповіді у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від основних клініко-інструментальних характеристик. *Український медичний часопис*, 4(126), Т.2-VII/VIII, 2018. С.44-47. DOI 10.32471/umj.1680-3051.125.127162

99. Mancini A., Vergani E., Bruno C. et al. Oxidative stress as a possible mechanism underlying multi-hormonal deficiency in chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(12):3936-3961. doi: 10.26355/eurrev\_201806\_15279.
100. Ribeiro-Samora G.A., Rabelo L.A., Ferreira A.C.C. et al. Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Aug 7;50(9):e6393. doi: 10.1590/1414-431X20176393.
101. Yokota T., Kinugawa S., Hirabayashi K. et al. Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in heart failure patients. *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2272. doi: 10.1038/s41598-021-81736-0.
102. Mareev V.Y., Mareev Y.V., Begrambekova Y.L. [Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis]. *Kardiologiya.* 2022 Jun 30;62(6):3-14. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2050.
103. Tian C., Gao L., Zhang A. et al. Therapeutic Effects of Nrf2 Activation by Bardoxolone Methyl in Chronic Heart Failure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019 Dec;371(3):642-651. doi: 10.1124/jpet.119.261792.
104. Ma T., Zhu D., Chen D. et al. Sulforaphane, a Natural Isothiocyanate Compound, Improves Cardiac Function and Remodeling by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Med Sci Monit.* 2018 Mar 12;24:1473-1483. doi: 10.12659/msm.906123.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика пацієнтів та схема проведення досліджень.

У дослідження було включено 149 пацієнтів з ХСН віком від 18 до 75 років (середній вік 55 р.), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім акад. М. Д. Стражеска» НАМН України протягом 2020-2022 років. Початком спостереження вважали дату первинної госпіталізації.

Серед досліджуваних було 113 чоловіків (75,8 %) та 36 жінок (24,2 %). Досліджувана група включала в себе пацієнтів з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 54 особи (36,2 %), пацієнтів з ІХС без ГХ – 49 осіб (32,9 %), пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) було 46 осіб (32,2 %). Інфаркт міокарда (ІМ) в минулому перенесли 45 пацієнтів (30,2 %). Постійна форма фібриляції передсердь (ФП) спостерігалась у 83 обстежених (55,7 %). Синусовий ритм зберігався у 66 пацієнтів (44,3 %). II функціональний клас (ФК) за NYHA мали 63 пацієнта (42,3 %), III і IV ФК – 86 пацієнтів (57,7 %). СН ІА мали 59 пацієнтів (39,6 %), СН ІБ+ІІІ мали 90 пацієнтів (60,4 %). ФВ < 25 % мали 53 пацієнта (35,6 %), ФВ 26-35 % мали 51 пацієнт (34,2 %), ФВ > 36 % мали 45 пацієнтів (30,2 %). За давністю захворювання пацієнти були поділені на 4 підгрупи: < 12 міс. – 44 пацієнта (29,5 %), 12-24 міс. – 39 пацієнтів (26,2 %), 24-48 міс. – 31 пацієнт (21 %), 48 міс. і більше – 35 пацієнтів (23,3 %). Середній вік пацієнтів складав 55 (48-63) років.

Групу контролю складали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Пацієнти були розділені на підгрупи залежно від наявності ФП, стадії ХСН, ФК, ФВ лівого шлуночка, давності захворювання та діагнозу.

Клінічний діагноз встановлювався у відповідності до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментальних методів обстеження: загальноклінічних аналізів, ехокардіографії, електрокардіографії, рентгенографії органів грудної порожнини. Діагноз ІХС встановлювали згідно загальноприйнятих клінічних критеріїв (наявність стенокардії та/або задокументований перенесений інфаркт міокарду та/або дані коронарорентрикулографії, ехокардіографії, велоергометрії). Діагноз ДКМП - за критеріями ВООЗ після виключення інших причин дисфункції серця, згідно з рекомендаціями з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та рекомендаціями Асоціації кардіологів України.

*Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:*

- вік від 18 до 75 років;
- наявність ХСН ІА-ІІІ стадії за критеріями М. Д. Стражеска - В. Х. Василенка та Українського наукового товариства кардіологів;
- ІІ-ІІІ ФК серцевої недостатності відповідно до критеріїв Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA);
- наявність систолічної дисфункції (величина фракції викиду 45 % та нижче за даними ехокардіографії).

*Критерії невключення:*

- ХСН як наслідок клапанних вад, запальних захворювань серця;
- ФВ лівого шлуночка вище 45 %;
- вік більше 75 років;
- гостра ІХС;
- перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака давністю < 6 міс;
- онкологічні захворювання;



- гострі інфекційні захворювання.

Відповідно до класифікації Українського наукового товариства кардіологів до I ст. серцевої недостатності відносили приховану недостатність кровообігу, яка проявляється лише під час фізичного навантаження, а у стані спокою ці явище відсутні; стадія II - виражена довготривала недостатність кровообігу, яка характеризується порушеннями гемодинаміки (застійними явищами в одному з кіл кровообігу при недостатності кровообігу ПА стадії чи в обох колах при недостатності кровообігу ПБ стадії); стадія III - кінцева дистрофічна стадія, характеризується важкими порушеннями гемодинаміки, стійкими змінами обміну речовин, незворотніми змінами в органах і тканинах [1].

Визначення ФК ХСН проводилось відповідно до критеріїв Нью-Йоркської Асоціації Серця:

- ФК I - пацієнти без обмежень фізичної активності; звичайні навантаження не викликають підвищеної втоми, серцебиття, задишки;
- ФК II - пацієнти з помірно обмеженою фізичною активністю; звичайні фізичні навантаження викликають втому, задишку, серцебиття; у стані спокою перерахованих симптомів немає;
- ФК III - пацієнти мають значне обмеження фізичної активності; помірні навантаження викликають втому, задишку, серцебиття;
- ФК IV - пацієнти не спроможні виконувати будь-яке фізичне навантаження без відчуття дискомфорту; симптоми серцевої недостатності присутні і у стані спокою.

Для вирішення поставлених у дослідженні задач пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень.

Всім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, яке включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні та імунологічні

дослідження крові, стандартну електрокардіографію у 12 відведеннях, ехокардіографію, визначення толерантності до фізичного навантаження (тест 6-хвилинної ходи).

Обстеження пацієнтам проводилися в перші 3-5 днів після госпіталізації, на етапі, коли базисна підтримуюча терапія була вже відпрацьована.

Всім пацієнтам з метою вивчення структурно-функціонального стану та уточнення діагнозу проводили ехокардіографічне дослідження в М- та В-режимах із застосуванням загальноприйнятих методів і визначали наступні параметри: передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) по короткій осі; кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка; кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ); товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ФВ лівого шлуночка.

Використовували також наведені до площини поверхні тіла наступні величини: індекс маси тіла (ІМТ); індекс КДО (ІКДО).

За допомогою електрокардіографічного дослідження оцінювали наявність синусового ритму, фібриляції передсердь (ФП), атріо-вентрикулярні блокади, блокади правої ніжки пучка Гіса, лівої ніжки пучка Гіса, шлуночкові ектопії, наявність патологічного зубця Q, гіпертрофії лівого передсердя, правого передсердя, правого шлуночка, лівого шлуночка, дилатації порожнин серця, тривалість електричної систоли.

В аналіз були включені наступні клініко-функціональні показники:

1. клінічні показники: вік, стать, тривалість проявів серцевої недостатності, діагноз основного захворювання (ІХС, ГХ, ДКМП), стадія ГХ, стадія ХСН, наявність ФП, перенесений ІМ;
2. показники ехокардіографії: розмір ЛП, КДО ЛШ, КДР ЛШ, ІКДО ЛШ, маса міокарду (ММ) ЛШ та її індекс (ІММ), ФВ ЛШ;

3. фізикальні показники: ФК серцевої недостатності, частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (АТст), діастолічний АТ (АТд);
4. лабораторні показники: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові.

Лікування пацієнтів було спрямоване на максимальну компенсацію явищ серцевої недостатності. Лікування, що проводилось, включало активну діуретичну терапію для досягнення еуволемічного стану. На фоні досягнутого еуволемічного стану пацієнтам призначалося патогенетичне лікування, яке включало: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту в початковій дозі з подальшими рекомендаціями щодо його титрування; бета-адреноблокатор в початковій дозі з подальшими рекомендаціями щодо його титрування; антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів при наявності показань до його призначення; дигоксин, нітрати, кордарон за показами; аспірин, клопідогрель або антикоагулянт (варфарин або нові оральні антикоагулянти).

Робота виконана у відповідності до біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України [2, 3].

## **2.2. Методики проведення досліджень.**

Матеріалом для дослідження гуморальних факторів імунітету (цитокінів) та функціонального стану фагоцитуючих клітин (моноцитів) була периферична кров - сироватка та плазма (з останньої виділяли клітини). Плазму отримували з гепаринизованої крові.

Інтенсивність внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму моноцитів (Мц) вивчали в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнта активації (К.акт.), який відповідає їх

резервним можливостям і визначається як співвідношення між спонтанним та індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) НСТ-тестами [4]. При взаємодії НСТ з АФК в клітинах утворюються темно-сині гранули формазау, інтенсивність забарвлення яких залежить від активності кисневих радикалів.

Мц отримували з плазми крові (стабілізованої гепарином 25 Од/мл), до якої додавали живильне середовище 199 у відношенні 1:1. Суміш нашаровували на градієнт щільності 1,076 г/м<sup>3</sup> фікол-верографіну. Далі центрифугували 30 хв. при 1500 об/хв. Збирали клітини з інтерфазного кільця в пробірку, відмивали їх від залишків фіколу в живильному середовищі, зливали надосадову рідину і додають до клітин 0,3 мл живильного середовища. Далі проводили НСТ-тест на скельцях. Під мікроскопом підраховують кількість формазан-позитивних клітин на 100 клітин в світловому мікроскопі під імерсійною системою (окуляр 90х). Резервні можливості клітин визначають за коефіцієнтом активації (К.акт.), який розраховують за формулою: кількість формазан-позитивних клітин в індукованому тесті / кількість формазан-позитивних клітин в спонтанному тесті.

За методом імуноферментного аналізу у сироватці крові та супернатантах визначали TNF- $\alpha$  (ProCon, Росія) та IL-6 (Diaclone, Франція) (згідно з інструкцією).

Супернатанти отримували після 24-годинної інкубації мононуклеарних клітин периферичної крові (МНПК) при 37° С. МНПК виділяли з плазми крові (в стерильних умовах), яку розводили середовищем 199 у відношенні 1:1 (кров:середовище). Суміш нашаровували на градієнт щільності 1,076 г/м<sup>3</sup> фікол-верографіну, центрифугували 45 хв. при 1500 об/хв. Збирали мононуклеари з інтерфазного кільця в центрифужну пробірку, відмивали їх від залишків фіколу в середовищі 199, зливали надосадову рідину. Отримані

клітини ресуспендували в 1 мл поживного середовища з додаванням 10 % ембріональної сироватки, проводили підрахунок клітин, доводили їх кількість до кінцевої концентрації  $1,5 \times 10^6$  клітин/мл. Для одного пацієнта використовували 2 проби – контрольну (спонтанна продукція) та мітоген-індуковану (мітоген – фітогемаглютинин (ФГА, «Difco») в дозі 40 мкг/мл) з додаванням в обидві проби гентаміцину в концентрації 10 мкг/мл. В подальшому клітини культивували 24 години при  $37^\circ \text{C}$  в атмосфері, що містила 5%  $\text{CO}_2$ . Після закінчення терміну культивування збирали надосадову рідину, центрифугували 15 хв. при 1500 об/хв., відбирали супернатант і заморожували його при  $-20^\circ \text{C}$  для подальшого визначення концентрації цитокінів.

Вміст продуктів, що реагують з ТБК, визначали спектрофотометрично за методом [5]. Принцип методу полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі альдегіди (в тому числі і малоновий діальдегід) реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого триметінового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм.

Сироватку крові в кількості 0,2 мл вносили у 1,1 мл 0,1 М фосфатного буферу (рН 7,35), додавали 0,5 мл 35 % розчину трихлороцтової кислоти та 1 мл 0,75 % розчину ТБК, нагрівали в водяній бані при  $100^\circ \text{C}$  протягом 15 хв. Охолоджували на льоду, додавали 1 мл 35 % розчину трихлороцтової кислоти, центрифугували 15 хв за 2100 г. Вміст продуктів, що реагують з ТБК, визначали спектрофотометрично при  $\lambda=532$  нм та розраховували виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції, який складає  $0,156 \text{ нмоль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ .

Вміст продуктів окислення білків визначали спектрофотометрично за методом [6] з модифікацією для гомогенатів тканин. Принцип методу полягає у тому, що продукти окислення білків реагують із 2,4-дінітрофенілгідразином

з утворенням комплексів – динітрофеніл-гідразонів – що супроводжується появою максимуму поглинання при 370 нм.

До 0,1 мл сироватки крові додавали 1 мл 2,5 мМ розчину 2,4-динітрофенілгідразину в 2,5 М НСІ, інкубували протягом 1 год. При кімнатній температурі. Додавали 1 мл. 20 % розчину трихлороцтової кислоти, витримували 10 хв. на холоді, центрифугували 10 хв. за 750 g. Осад ресуспендували у суміші етанол:етилацетат (1:1) та центрифугували 10 хв. за 750 g. Отриманий осад просушували, додавали 2 мл 10 М розчину сечовини, витримували 10 хв. при 100 °С. Оптичну густина визначали спектрофотометрично при  $\lambda=370$  нм. Вміст продуктів окислення білків розраховували виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції динітрофенілгідразона, який складає  $22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

Каталазну активність (ЕС 1.11.1.6) в пробах визначали спектрофотометричним методом за здатністю  $\text{H}_2\text{O}_2$  утворювати стійкий забарвлений комплекс з солями молібдену за методом [7].

До 0,1 мл сироватки крові додавали 2 мл 0,03 % розчину  $\text{H}_2\text{O}_2$  (до холостої проби замість гомогенату вносили 0,1 мл дистильованої води). Через 10 хв. додавали 1 мл 4 %  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ . Інтенсивність забарвлення визначали спектрофотометрично при  $\lambda=410$  нм. За умовну одиницю обирали активність каталази, що викликає перетворення 1 М  $\text{H}_2\text{O}_2$  за 600 с.

Супероксиддисмутазну активність (ЕС 1.15.1.1) (СОД) визначали за зниженням інтенсивності аутоокислення адреналіну в адренохром [8]. Швидкість спонтанного окислення адреналіну визначали спектрофлюорометрично протягом 2 хв. при  $\lambda=510$  нм та 410 нм, додаючи до інкубаційного середовища (0,1 мМ ЕДТА, 0,05 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,1 мл 1 мМ розчину адреналіну в 0,1 н НСІ. Супероксиддисмутазну активність визначали таким же чином, додаючи до інкубаційного середовища крім розчину

адреналіну 0,1 мл досліджуваного гомогенату. За умовну одиницю обирали активність, що викликає пригнічення перетворення адреналіну в адренохром на 50 %.

Вміст цитруліну визначали спектрофотометрично за методом [9]. Для цього до 0,1 мл сироватки крові додавали 0,9 мл фізіологічного розчину, після цього центрифугували при 10000 об/хв протягом 10 хв. Після цього до 0,4 мл супернатанту додавали 2 мл реагента (1 мл 59 мМ диацетилмоноксиму, 1 мл 32 мМ антипірину та 55 мМ сульфат заліза в 6 М  $H_2SO_4$ ), кип'ятили, після охолодження визначали величину екстинції спектрофотометрично при  $\lambda=465$  н.

Для оцінки активності iNOS в якості показника використовували показник вмісту стабільного метаболіту NO-синтазної реакції – цитруліну в інкубаційному середовищі МНПК [10]. Для цього 5 мл крові, що вміщує гепарин, залишали стояти при 20<sup>0</sup> С протягом 2-х годин. Для отримання моноцитарно-лімфоцитарної суміші плазму крові розчиняли живильним середовищем 199 у співвідношенні 1:1 і повільно нашаровували на розчин фікол-верографін (градієнт густини 1,076-1,078) та центрифугували при 1500 об/хв протягом 30 хв. знімали кільце клітин та промивали від залишків фікол-верографіну два рази шляхом центрифугування з розчином повного живильного середовища, в який додавали 80 мг/мл гентаміцину та 10 % розчин телячої ембріональної сироватки. Кількість клітин рахували в камері Горяєва на об'єктиві № 10 або 20. Робоча концентрація клітин – 3 млн/мл. Для отримання супернатанту в стерильні пеніцилінові флакони вносили 1 мл клітинної суміші. Інкубували 24 години при температурі 37<sup>0</sup> С. Після інкубації вміст флаконів центрифугували при 1000 об/хв, обережно відбираючи надосадову рідину. До 0,1 мл надосадової рідини додавали 0,4 мл фізіологічного розчину. Проводили депротеїнізацію додаванням 0,2 мл 2 н

НСЮ<sub>4</sub>. Суміш центрифугували при 10000 об/хв. Вміст цитруліну в ній визначали за методом [9], як описано вище. Для одного пацієнта використовували 2 проби – контрольну (спонтанна продукція) та мітоген-індуковану (мітоген – фітогемаглютинин (ФГА, «Difco») в дозі 40 мкг/мл).

### **2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.**

Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації й візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel. Статистичний аналіз проводився з використанням програми Statistica 12 (розробник – StatSoft.Inc). Для перевірки нормального розподілу використовувався критерій Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова із поправкою Ліллієфорса. Для масиву даних із розподілом, відмінним від нормального, розраховували медіану (Me) для оцінки центральної тенденції розподілу, нижній і верхній квартилі (25 % - 75 %). Для виявлення статистичної значущості відмінностей між показниками незалежних груп із непараметричним розподілом значень проводили за допомогою непараметричних Н-критерію Краскела-Уолліса та U-критерію Манна-Уїтні. При нормальному розподілі статистичну обробку проводили з використанням t-критерію Стюдента. Для всіх процедур статистичного аналізу вважали статистично значущим рівень  $p < 0,05$ .

### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 2:**

1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (Робоча група: модератор Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін.). Київ.-2017.- 65 с.



2. Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research". 2008. Document 990\_005, edition dated 10.01.2008. [online]. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005). [Accessed 15.10.2021].
3. General Declaration on Bioethics and Human Rights. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Science and Technology Ethics Division: Social Sciences and Humanities Sector. [online]. 2005. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>. [Accessed 15.10.2021].
4. Park B. H., Fikrig S. M., Smithwick E. M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid. *Lancet*. 1968. 7. 2(7567). P. 532-534.
5. Vasylychenko V. S., Korol L. V., Kuchmenko O. B., Stepanova N. M. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr. Biochem. J.* 2020. Volume 92, Issue 5, Sep-Oct, pp. 70-77. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj92.05.070>
6. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*. 2000. V. 32. № 3-4. P. 307-326. <https://doi.org/10.1081/dmr-100102336>
7. Kuchmenko O., Tereshchenko N., Malynovska I., Babii L., Shumakov V., Sheiko V., Dereka T. Impact assessment of physical exercise on the factors for progression of atherosclerosis in patients after sustained myocardial infarction: a three-year follow-up. *Zdravotnicke listy*. 2023. Vol. 11. №2. C. 68-75. <https://doi.org/10.32782/2644-4909/2023.11.2.11>
8. Yusova O.I., Savchuk O.V., Grinenko T.V., Kuchmenko O.B., Mhitaryan L.S., Kupchins'ka O.H., Yevstratova I.N., Matova O.O., Vasilinchuk N.M., Drobot'ko T.F. Determination of plasminogen/plasmin system components and indicators of

- lipoproteins oxidative modification under arterial hypertension Ukr.Biochem.J. 2018. Vol. 90. Issue 1. P. 58-67. <https://doi.org/10.15407/ubj90.01.058>
9. Кучменко О.Б., Мхітарян Л.С., Євстратова І.Н., Матова О.О., Васильченко В.С. Можливість використання цитруліну як нового біохімічного маркеру оцінки стану нирок у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Український журнал нефрології та діалізу. 2018. № 4 (60). С. 35 – 39. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(60\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05)
10. Спосіб визначення функціонального стану індукцибельної NO-синтазної системи у хворих з серцево-судинною патологією: пат. 57878 Україна : G01N 33/00. № u 201011861 ; заявл. 06.10.2010 ; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5. 4 с.

## РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 3.1. Особливості вмісту прозапальних цитокінів за хронічної серцевої недостатності

У результаті проведених досліджень було продемонстровано достовірне зростання вмісту TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 в крові пацієнтів із ХСН на 50 % і 41 % відповідно порівняно із групою практично здорових осіб (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1.*

Вміст TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів із ХСН.

Показники	TNF- $\alpha$ , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Практично здорові особи	45 38 - 55	8 6,5 – 9,1
Пацієнти із ХСН	67,5 * 44,5 – 137,5	11,3 * 7,5 – 16,2

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

При поділі пацієнтів на підгрупи залежно від наявності ФП вміст TNF- $\alpha$  зростав на 33 % і 58 %, а вміст ІЛ-6 – на 31 % і 50 % відповідно у пацієнтів із синусовим ритмом і ФП порівняно із контрольною групою (табл. 3.2). У пацієнтів з ХСН залежно від стадії вміст обох досліджуваних цитокінів також зростав порівняно з групою контролю: вміст TNF- $\alpha$  на 53 % і 49 %, а вміст ІЛ-6 – на 54 % і 38 % відповідно у пацієнтів з СН ІА і СН ІБ+СНІІІ. Вміст досліджуваних цитокінів достовірно зростав в підгрупі пацієнтів з ХСН ФК ІІІ + ФК ІV порівняно з контролем, тоді як в групі пацієнтів з ФК ІІ спостерігалась тенденція до зростання.

Таблиця 3.2.

Вміст TNF- $\alpha$  та IL-6 в сироватці крові у пацієнтів із ХСН залежно від наявності ФП, стадії серцевої недостатності та функціонального класу.

Показники		TNF- $\alpha$ , пг/мл	IL-6, пг/мл
Практично здорові особи		45 38 - 55	8 6,5 – 9,1
Пацієнти із ХСН залежно від наявності ФП	синусовий ритм	60* 45 – 180	10,5 * 7,5 – 16,0
	ФП	71* 45 – 128	12* 7,5 – 16,5
Пацієнти із ХСН залежно від стадії	СН ІА	69 * 41,2 – 185	12,3 * 7,9 – 24,0
	СН ІБ+СН ІІІ	67 * 45,5 – 122,5	11,0 7 – 16
Пацієнти із ХСН залежно від ФК	ФК ІІ	61 41 – 140	9,4 7,4 – 15,0
	ФК ІІІ+ ФК ІV	69,5 * 46 – 130	11,4 * 7,7 – 17,0

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Достовірне зростання вмісту цитокінів відбувалось у пацієнтів з ФВ  $\leq$  25 % і 26-35 %, тоді як у пацієнтів із ФВ  $\geq$  36 % зростання було недостовірне (табл. 3.3). В підгрупі пацієнтів з ХСН залежно від давності захворювання вміст TNF- $\alpha$  та IL-6 зростав відповідно із зростанням терміну, за виключенням пацієнтів з давністю захворювання 12-24 місяці. Так, при давності захворювання менше 12 місяців спостерігалось зростання вмісту TNF- $\alpha$  та IL-6 на 47 % і 36 %, 12-24 місяці – на 33 % і 11 %, 24-48 місяці – на 69 % і 50 %, більше 48 місяців – на 61 % і 58 % порівняно із групою практично здорових осіб. Найбільше зростання вмісту TNF- $\alpha$  спостерігалось у пацієнтів з ДКМП – в 2,2 рази порівняно з контрольною групою; у пацієнтів з ІХС та ГХ зростав на 47 %, а у пацієнтів з ІХС без ГХ достовірних змін порівняно з контрольною

групою не відбувалося. При цьому вміст TNF- $\alpha$  у пацієнтів з ДКМП був в 2 рази вищим, ніж у пацієнтів з ІХС без ГХ. Вміст ІЛ-6 також достовірно зростав у пацієнтів з ДКМП на 38 %, з ІХС та ГХ – на 40 %, з ІХС без ГХ – на 53 % порівняно з групою контролю.

Таблиця 3.3.

Вміст TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ, давності захворювання і діагнозу.

Показники		TNF- $\alpha$ , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Практично здорові особи		45 38 - 55	8 6,5 – 9,1
Пацієнти із ХСН залежно від ФВ	$\leq 25\%$	78 * 45-122	11,2 7,6-16,2
	26-35%	80 * 48-150	11,9 * 8-17,9
	$\geq 36\%$	54 42-140	10,3 7-15,2
Пацієнти із ХСН залежно від давності захворювання	< 12 міс.	66 * 45 – 118	10,9 * 8-16
	12-24 міс.	60 44 - 120	8,9 7-14,5
	24-48 міс.	76 * 41 – 160	12,0* 7,4-16,6
	> 48 міс.	72,5 * 44 - 277,5	12,6 * 9,7 - 22,4
Пацієнти із ХСН залежно від діагнозу	ДКМП	100,0 * 45-150	11,0* 6,4-17,3
	ІХС з ГХ	66 * 44-118	11,2 * 7,5-15,6
	ІХС без ГХ	50,5# 40-123	12,2 * 9,2-17,9

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з ДКМП.

В результаті проведених досліджень було також продемонстровано достовірне зростання цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН

порівняно із групою практично здорових осіб (табл. 3.4) – спонтанна та індукована продукція TNF- $\alpha$  зростала відповідно на 53 % і 76 %, а IL-6 – в 3,5 і 2,9 рази.

Таблиця 3.4

Вміст TNF- $\alpha$  та IL-6 в супернатантах після 24-годинної інкубації МНПК пацієнтів із ХСН.

Показники	TNF- $\alpha$ , пг/мл		IL-6, пг/мл	
	спонтанний	індукований	спонтанний	індукований
Практично здорові особи	58,5 40 – 72	94 60 – 275	281 227 – 358	367,5 350 - 500
Пацієнти із ХСН	89* 67 – 290	165 130-204	980* 100 – 2300	1055* 130 - 2800

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

При поділі пацієнтів на підгрупи залежно від наявності ФП показники спонтанної та індукованої продукції TNF- $\alpha$  зростали практично однаково відповідно на 36 % і 9-56 %, а IL-6 – відповідно в 2,2-4,2 та 2-3,5 рази у пацієнтів із синусовим ритмом і ФП порівняно із контрольною групою (табл 3.5). При цьому вміст IL-6 в супернатантах після інкубації МНПК в підгрупі пацієнтів із синусовим ритмом в 2 рази менший порівняно із пацієнтами з ФП. У пацієнтів з ХСН залежно від стадії спонтанна продукція TNF- $\alpha$  зростала практично однаково на 50 % порівняно із групою контролю, індукована продукція зростала на 45 % і в 3 рази відповідно у пацієнтів з СН ІА і СН ІБ+СН ІІІ. Спонтанна продукція IL-6 зростала в 2,5 і 3,5 рази, а індукована – в 2,2 і 3 рази відповідно у пацієнтів з СН ІА і СН ІБ+СН ІІІ порівняно з контрольною групою. У пацієнтів залежно від ФК спонтанна та індукована продукція TNF- $\alpha$  практично не відрізнялася залежно від ФК та зростала відповідно на 44-57 % і в 2 рази порівняно з контролем. Продукція IL-6 була дещо вищою у пацієнтів з ФК ІІІ+ФК ІІІІ порівняно із пацієнтами з ФК ІІ:

спонтанна продукція ІЛ-6 зростала в 2,2 і 3,6 разів, а індукована – в 2,1 і 3,3 рази відповідно у пацієнтів з ФК II і ФК III+ФК IV порівняно з контролем.

Таблиця 3.5

Вміст TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 в супернатантах після 24-годинної інкубації МНПК пацієнтів із ХСН залежно від наявності ФП, стадії серцевої недостатності та функціонального класу.

Показники		TNF- $\alpha$ , пг/мл		ІЛ-6, пг/мл	
		спонтанний	індукований	спонтанний	індукований
Практично здорові особи		58,5 40 – 72	94 60 – 275	281 227 – 358	367,5 350 - 500
Пацієнти із ХСН залежно від наявності ФП	синусовий ритм	79 49 – 235	102 57 – 256	620 78 – 1800	750 80 - 1900
	ФП	78,5 42 - 260	147 107 – 356	1200 230 – 2600	1300 250 - 3000
Пацієнти із ХСН залежно від стадії	СН ІА	87,5* 46 – 140	136 94 – 200	700 * 360 – 2300	810 475 - 2720
	СН ІБ+ СН ІІІ	90* 48 – 280	297 * 157 – 410	990* 79 – 2400	1150 84,5 - 2950
Пацієнти із ХСН залежно від ФК	ФК ІІ	92* 53 – 305	190* 156 – 420	620 230 – 2200	780 340 - 2600
	ФК ІІІ+ ФК ІV	84,2* 40 – 260	195,5 * 124 – 480	1000 82 – 2600	1220 130 - 3100

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Спонтанна та індукована продукція TNF- $\alpha$  є більшою у пацієнтів із ФВ  $\leq$  25 % (на 49 % та в 2,1 рази, відповідно), 26-35 % (на 54 % та в 1,9 рази, відповідно) порівняно із контролем (табл. 3.6). При цьому спонтанна та індукована продукція TNF- $\alpha$  у пацієнтів із ФВ  $\geq$  36 % була на 13 % і на 28 % більшою порівняно із контролем. Спонтанна та індукована продукція ІЛ-6 зростала у пацієнтів із ФВ  $\leq$  25 % (в 2,8 і 3,3 рази, відповідно), 26-35 % (в 3,9 і 3 рази, відповідно),  $\geq$  36 % (в 3 і 2,5 рази, відповідно) порівняно із контролем.

Спонтанна та індукована продукція TNF- $\alpha$  збільшується залежно від давності захворювання порівняно із контрольною групою відповідно на 16 % і 11 % (< 12 міс.), на 65 % і 68 % (12-24 міс.), на 76 % і в 2,2 рази (24-48 міс.), на 85 % і 78 % (більше 48 міс.).

Таблиця 3.6

Вміст TNF- $\alpha$  та IL-6 в супернатантах після 24-годинної інкубації МНПК пацієнтів із ХСН залежно від ФВ, давності захворювання і діагнозу.

Показники		TNF- $\alpha$ , пг/мл		IL-6, пг/мл	
		спонтанний	індукований	спонтанний	індукований
Практично здорові особи		58,5 40 – 72	94 60 – 275	281 227 – 358	367,5 350 - 500
Пацієнти із ХСН залежно від ФВ	≤ 25%	87* 50 – 110	197,5* 158 – 410	780 320-2600	1210 385-2800
	26-35%	90* 30 – 320	177,5 * 58-290	1090 66-2750	1110 77,5-2850
	≥ 36%	66 44-270	120 64 – 310	840 143,5-2250	905 130-2860
Пацієнти із ХСН залежно від давності захворювання	< 12 міс.	68 30-260	104,5 60-390	480 50-2500	370 55-2600
	12-24 міс.	96,5* 56-200	158* 60-220	1050 230-2200	1260 340-2500
	24-48 міс.	103* 50-360	204* 141-985	1070 80-3600	1240 80-3400
	> 48 міс.	108,2* 65 - 190	167,5* 94 - 340	860 * 620 – 1800	1000 750 - 3000
Пацієнти із ХСН залежно діагнозу	ДКМП	105,5* 61-247	183* 63-235	920 * 320-1825	1150 377,5-1975
	ІХС з ГХ	99,2* 39-260	182* 138-658	1000 81-2900	1005 109,5-3150
	ІХС без ГХ	78 55-180	127 64-250	730 50-4200	788 60-4000

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Спонтанна та індукована продукція IL-6 також збільшується залежно від давності захворювання порівняно із контрольною групою відповідно в 1,7 рази



(індукована продукція на рівні контролю) (< 12 міс.), в 3,7 і 3,4 рази (12-24 міс.), в 3,8 і 3,4 рази (24-48 міс.), в 3,1 і 2,7 рази (більше 48 міс.). У пацієнтів із ДКМП спонтанна та індукована продукція цитокінів зростає: TNF- $\alpha$  відповідно на 80 % і 95 %, а IL-6 відповідно в 3,3 і 3,1 рази порівняно з контролем. У пацієнтів із ІХС з ГХ спонтанна та індукована продукція цитокінів зростає: TNF- $\alpha$  відповідно на 70 % і 94 %, а IL-6 відповідно в 3,6 і 2,7 рази порівняно з контролем. У пацієнтів із ІХС без ГХ спонтанна та індукована продукція цитокінів також зростає, але в меншій мірі: TNF- $\alpha$  відповідно на 33 % і 35 %, а IL-6 відповідно в 2,6 і 2,1 рази порівняно з контролем.

Відповідно до імунної теорії патогенезу серцевої недостатності саме неспецифічна активація моноцитів та макрофагів в крові та міжтканинній рідині є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, які є ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазову відповідь організму. До групи цитокінів відносять інтерлейкіни, інтерферони, хемокіни, TNF- $\alpha$  та ін. Вони регулюють взаємозв'язок між імунною, ендокринною, нервовою системами і здатні впливати на реактогенні властивості клітин як позитивного, так і негативного характеру. Гіперпродукція цитокінів веде до розвитку системного запалення і може бути причиною розвитку патологічних станів [1].

В результаті проведених досліджень було продемонстровано зростання ( $p \leq 0,05$ ) рівнів TNF- $\alpha$  і IL-6 в сироватці крові пацієнтів із ХСН, що узгоджується із даними літератури [2, 3]. При цьому більший рівень цитокінів, що вивчаються, спостерігався у пацієнтів за наявності ФП порівняно із пацієнтами із синусовим ритмом. Рівні TNF- $\alpha$  і IL-6 зростали із зростанням ФК. Найбільші рівні спостерігалися у пацієнтів із ФВ лівого шлуночка  $\leq 25$  % і 26-35 % порівняно із групою пацієнтів із ФВ лівого шлуночка  $\geq 36$  %. Також

рівень даних прозапальних цитокінів зростає із зростанням давності захворювання. Залежно від діагнозу найбільший рівень TNF- $\alpha$  спостерігався у пацієнтів з ДКМП, а найнижчий (на рівні контролю) – у пацієнтів з ІХС без ГХ. При цьому рівні IL-6 в крові у цих пацієнтів протилежні – найменший рівень спостерігається у пацієнтів з ДКМП, а найбільший – у пацієнтів з ІХС без ГХ. Зростання рівня TNF- $\alpha$  асоціюється із зростанням ФК та може супроводжуватися зниженням скоротливої здатності міокарда, тим самим зменшуючи серцевий викид. В наших дослідженнях саме було продемонстровано найбільше зростання рівня TNF- $\alpha$  у пацієнтів з найменшими показниками ФВ лівого шлуночка. Це може призводити до розвитку синдрому кардіальної кахексії [4]. TNF- $\alpha$  може брати участь у розвитку та прогресуванні запалення, мікросудинній гіперкоагуляції, дисфункції ендотелію, ремоделюванні серця, гемодинамічних порушень та метаболічного виснаження при різних захворюваннях людини як інфекційного, так і неінфекційного походження. TNF- $\alpha$  і IL-6 здатні стимулювати продукцію С-реактивного протеїну [4-6]. Зростання вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові пацієнтів із ХСН може бути зумовлене посиленням експресії цього цитокіну міокардом внаслідок його гемодинамічного перенапруження. Багато факторів є індукторами секреції цитокінів – зокрема, аутоімунні процеси, інфекційні агенти, бактеріальні ендотоксини, механічне перевантаження міокарда, окислювальний стрес, гіпоксія та ішемія міокарда, окисленні ліпопротеїни низької густини. В наших попередніх дослідженнях було продемонстровано активацію прооксидантних систем та пригнічення активності антиоксидантних систем, що може свідчити про розвиток окислювального стресу та окисну модифікацію макромолекул, зокрема ліпопротеїнових часток [7].

Також у результаті проведених досліджень було показано зростання ( $p \leq 0,05$ ) цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН, як спонтанної, так і індукованої. При цьому зміни величин цих показників в різних підгрупах були подібними до змін вмісту цитокінів в крові пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що продукція ІЛ-6 була більшою порівняно із продукцією TNF- $\alpha$ , що можна пояснити функціональною особливістю ІЛ-6 – здатністю пригнічувати синтез TNF- $\alpha$  [4]. Крім того, різниця між величинами показників спонтанної та індукованої продукції ІЛ-6 значно менша практично у всіх підгрупах порівняно із TNF- $\alpha$ . Це може свідчити про значну активацію продукції ІЛ-6 МНПК у пацієнтів з ХСН. ІЛ-6 відіграє важливу роль в системному запаленні як основний медіатор гострої фази. За допомогою ІЛ-6 відбувається активація клітин ендотелію, моноцитів, та протікають прокоагуляційні реакції. Крім того, він бере участь в імунорегуляції, впливаючи на процеси проліферації та диференціювання В-лімфоцитів [8]. При впливі на клітини різних факторів синтез ІЛ-6 починається миттєво, що має значення у швидкому формуванні відповіді організму на чужерідні агенти. Також гіперекспресія ІЛ-6 може відбуватися на фоні гіпоксичного стресу [9].

### **3.2. Особливості функціонального стану моноцитів за хронічної серцевої недостатності**

В результаті проведених досліджень було продемонстровано достовірне зростання величини показника спонтанного тесту відновлення нітросинього тетразолію в моноцитах пацієнтів із ХСН в 2,1 рази порівняно із групою практично здорових осіб (табл. 3.7).

При поділі пацієнтів на підгрупи залежно від наявності ФП, стадії СН, ФК, фракції викиду величина цього показника також зростає в 1,9-2,1 рази порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 3.8).

Таблиця 3.7.

## Функціональна активність моноцитів у пацієнтів із ХСН.

Показники	НСТ Мц сп., %	НСТ Мц інд., %	К акт.
Практично здорові особи	8,0	16,0	1,38
	7,0 – 11,0	15,0 – 22,0	1,22 – 1,50
Пацієнти із ХСН	17,0 *	19,0	1,20 *
	12,0 – 22,0	13,0 – 26,0	0,91 – 1,40

Примітка: \* – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

В підгрупі пацієнтів з ХСН залежно від давності захворювання величина цього показника зростала відповідно із зростанням терміну (табл. 3.9). Так, при давності захворювання менше 12 місяців спостерігалось зростання в 1,75 разів, 12-24 місяці – в 1,9 рази, 24-48 місяці – в 2,25 рази, більше 48 місяців – в 2,4 рази порівняно із групою практично здорових осіб. При цьому у пацієнтів із давністю захворювання 24-48 місяців і більше 48 місяців величина достовірно вища за величину показника у пацієнтів із давністю захворювання менше 12 місяців. У пацієнтів з ДКМП величина цього показника в 1,9 разів вища за контрольну групу; у пацієнтів з ІХС та ГХ – зростала в 2,2 рази, а у пацієнтів з ІХС без ГХ – в 1,75 рази (табл. 3.9).

Разом із цим величина показника індукованого тесту відновлення нітросинього тетразолію в моноцитах у загальній групі пацієнтів з ХСН та більшості підгруп мала тенденцію до зростання (табл. 3.7). Тільки у пацієнтів із ХСН давністю 24-48 місяців та більше 48 місяців величина цього показника достовірно зростала порівняно з групою практично здорових осіб та порівняно

із групою пацієнтів з ХСН давністю менше 12 місяців (табл. 3.9). Також достовірне зростання цього показника спостерігалось в підгрупі пацієнтів з ІХС та ГХ (порівняно із контрольною групою та групою пацієнтів з ДКМП). В підгрупі пацієнтів з ІХС без ГХ величина цього показника було меншою порівняно з групою контролю та підгрупами пацієнтів з ДКМП і ІХС з ГХ (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Функціональна активність моноцитів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності ФП, стадії серцевої недостатності та функціонального класу.

Показники		НСТ Мц сп., %	НСТ Мц інд., %	К акт.
Практично здорові особи		8,0 7,0 – 11,0	16,0 15,0 – 22,0	1,38 1,22 – 1,50
Пацієнти із ХСН залежно від наявності ФП	синусовий ритм	17,0 * 12,0 – 21,0	19,0 13,0 – 27,0	1,22 * 0,91 – 1,44
	ФП	15,0 * 12,5 – 23,0	18,5 14,0 – 25,5	1,13 * 0,90 – 1,38
Пацієнти із ХСН залежно від стадії	СН ІА	16,0 * 12,0 – 20,0	21,0 14,0 – 27,0	1,33 1,06 – 1,50
	СН ІБ+СН ІІІ	17,0 * 14,0 – 23,0	19,0 13,0 – 26,0	1,15 * ƒ 0,88 – 1,36
Пацієнти із ХСН залежно від ФК	ФК ІІ	16,0 * 12,0 – 20,0	21,0 12,0 – 27,0	1,32 0,82 – 1,50
	ФК ІІІ+ ФК ІV	17,0 * 12,0 – 22,0	19,0 14,0 – 26,0	1,16 * 0,91 – 1,38

Примітка: \* – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; ƒ – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з СН ІА.

Слід зазначити, що показники спонтанного НСТ-тесту в усіх підгрупах, які досліджувались, були менші в середньому на 2,72 % в порівнянні з показниками індукованого НСТ-тесту (табл. 3.7-3.9). В порівнянні з

контрольними показниками показники спонтанного НСТ-тесту у всіх пацієнтів з ХСН були більші в середньому на 3,1 %. Показники індукованого НСТ-тесту у всіх пацієнтів з ХСН були більші в середньому на 2,68 % в порівнянні з практично здоровими особами.

Таблиця 3.10.

Функціональна активність моноцитів у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ, давності захворювання і діагнозу.

Показники		НСТ Мц сп., %	НСТ Мц інд., %	К акт.
Практично здорові особи		8,0 7,0 – 11,0	16,0 15,0 – 22,0	1,38 1,22 – 1,50
Пацієнти із ХСН залежно від ФВ	≤ 25%	17,0 * 13,0 – 22,5	20,5 14,0 – 26,0	1,24 * 1,02 – 1,40
	26-35%	17,0 * 11,0 – 20,0	17,0 14,0 – 23,0	1,17 * 0,80 – 1,40
	≥ 36%	15,0 * 12,0 – 22,0	18,5 10,0 – 27,0	1,15 * 0,92 – 1,35
Пацієнти із ХСН залежно від давності захворювання	< 12 міс.	14,0 * 10,0 – 19,0	16,0 10,0 – 23,0	1,20 * 0,75 – 1,45
	12-24 міс.	15,5 * 12,0 – 22,0	16,5 14,0 – 28,5	1,21 * 0,92 – 1,42
	24-48 міс.	18,0 * # 13,0 – 23,0	22,0* # 14,0 – 27,0	1,17 * 0,91 – 1,35
	> 48 міс.	19,0 * # 16,0 – 22,0	22,0* # 17,0 – 27,0	1,18 * 1,0 – 1,36
Пацієнти із ХСН залежно діагнозу	ДКМП	15,0 * 10,0 – 20,0	17,0 13,0 – 23,0	1,26 0,91 – 1,50
	ІХС з ГХ	17,5 * 14,0 – 23,0	21,0* & 14,0 – 27,0	1,16 * 0,95 – 1,38
	ІХС без ГХ	14,0 * 10,0 – 20,0	14,0 \$ 10,0 – 25,0	1,18 * 0,71 – 1,33

Примітка: \* – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з ХСН давністю < 12 міс.; & – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з ДКМП; \$ – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з ІХС з ГХ.

Максимальна різниця в показниках спонтанного та індукованого НСТ-тестів спостерігалась між підгрупою пацієнтів зі стадією СН ІА та підгрупою ФК ІІ та становила 5 %. Між показниками спонтанного та індукованого НСТ-тестів в підгрупі пацієнтів залежно від ФВ 26-35 % та підгрупі пацієнтів ІХС без ГХ різниці не було. Показники спонтанного НСТ-тесту можуть бути маркерами процесів порушення гомеостазу та імунореактивності організму, а показники індукованого НСТ-тесту – маркерами генералізованого патологічного процесу.

Величина коефіцієнта активації достовірно знижувалася в загальній групі пацієнтів з ХСН на 13 % порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 3.7). У всіх інших підгрупах (за виключенням підгрупи пацієнтів з СН ІА, ФКІІ та ДКМП) також спостерігалось достовірне зниження величини цього показника на 10-18 % порівняно з групою контролю. Максимальне зниження коефіцієнта активації спостерігалось у пацієнтів з ХСН СН ІІБ+СН ІІІ, з ФП, фракцією викиду більше 36 %, ІХС та ГХ (табл. 3.8-3.9).

Патогенез серцево-судинних захворювань включає як хронічне запалення низької градації, так і гостре запалення, що виникає на фоні гострого коронарного синдрому. Початкове резидуальне і хронічне запалення низької градації виникає як відповідь на порушення механізмів запалення, що часто спостерігається у людей з факторами ризику метаболічних дефектів, включаючи ожиріння, діабет і гіпертонію [10]. На ранніх стадіях розвитку серцевої недостатності наявність системного запалення може призводити до індукції ендотеліальної дисфункції, сприяючи, таким чином, інвазії прозапальних клітин, таких як моноцити, у тканину серця та зростанню жорсткості міокарда [11].

Важливою характеристикою функції гранулоцитів є оцінка їх фагоцитарної активності. Її зниження може бути результатом як недостатності

опсонізуючих факторів сироватки, так і дефектів самих клітин (порушення рухової та метаболічної активності вродженого або набутого характеру) [12].

Тест з нітросинім тетразолієм використовується для виявлення так званих активованих гранулоцитів і моноцитів. В основі активації фагоцитів лежить різке зростання окислювальних реакцій. Результати спонтанного НСТ-тесту вказують на кількість активованих клітин. Результати індукованого НСТ-тесту дають уяву про здатність досліджуваних клітин (нейтрофілів, моноцитів) до активації *in vitro*. Цей тест слід проводити за зниження спонтанних НСТ-позитивних клітин для виявлення наявності або відсутності окислювального метаболізму [13, 14].

В дослідженні [15] показано, що при вивченні метаболічної активності моноцитів у НСТ-тесті у пацієнтів із ХСН та інсулінорезистентністю виявлене зниження показників спонтанного та індукованого тестів порівняно з контрольними величинами та зниження функціонального резерву клітин.

В іншому дослідженні [16] не було продемонстровано достовірних змін у функціонуванні моноцитів у пацієнтів із кардіомегалією різного генезу.

В результаті власних досліджень було показано, що в загальній групі пацієнтів із ХСН відбувалося підвищення функціональної активності моноцитів в 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) в спонтанному НСТ-тесті по відношенню до групи практично здорових осіб. Показник індукованого НСТ-тесту також зростав на 19 %. При цьому коефіцієнт активації, що характеризує функціональний резерв клітин, знижувався на 13 % ( $p < 0,05$ ). Спонтанний НСТ-тест розглядають як показник функціонального стану фагоцитуючих клітин *in vivo*, в той час як індукований НСТ-тест в присутності стимулятора характеризує потенційну активність даних клітин до завершення фагоцитозу, а саме киснезалежної фази.



Індукований НСТ-тест за своїми показниками вище спонтанного НСТ-тесту у пацієнтів всіх груп, що може свідчити про збереження фагоцитарної функції клітин. Індукований НСТ-тест у пацієнтів практично всіх досліджуваних груп має тенденцію до зростання порівняно із контрольною групою (на 16-28 %), що може свідчити про незначну активацію процесів синтезу активних форм кисню. У пацієнтів із ХСН давністю 24-48 місяців та 48-120 місяців активність моноцитів в спонтанному НСТ-тесті зростає найбільше (в 2,25 і 2,4 рази, відповідно,  $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається значне зростання активності моноцитів в індукованому НСТ-тесті (на 38 %,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про значну активацію цих клітин з часом розвитку захворювання. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів, що мали ІХС та ГХ спостерігається найбільше зростання активності моноцитів в спонтанному (в 2,2 рази,  $p < 0,05$ ) та індукованому (на 31 %,  $p < 0,05$ ) НСТ-тесті порівняно з пацієнтами з іншими діагнозами. Найменша активація моноцитів в спонтанному (в 1,75 рази,  $p < 0,05$ ) і індукованому (на 13 %,  $p < 0,05$ ) НСТ-тестах спостерігалася у пацієнтів з ІХС, але без ГХ. При чому величини спонтанного та індукованого НСТ-тестів у них не відрізнялися.

Слід відмітити, що в групі практично здорових осіб величини спонтанного та індукованого НСТ-тестів відрізнялися в 2 рази. В той же час у пацієнтів з ХСН усіх досліджуваних груп ці величини були дуже близькими та достовірно не відрізнялися між собою, що може свідчити про значну активацію моноцитів у цих пацієнтів та зниження їх резервних можливостей. Ці зміни можуть сприяти підтримці запалення низької градації в організмі, що, в свою чергу, буде призводити до подальшого прогресування патологічного процесу.

Таким чином, дослідження показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту на фоні хронічної серцевої недостатності дають додаткову

інформацію про патофізіологічні процеси, які характерні для зазначеної патології. НСТ-тест дає додаткову маркерну інформацію про перебіг патологічних процесів.

### **Висновки до розділу 3**

В результаті проведених досліджень встановлено підвищення рівня обох прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$  і IL-6 в крові пацієнтів із ХСН в порівнянні з контрольними рівнями, що свідчить про імунозапальну активацію при ХСН.

Показано, що вміст досліджуваних цитокінів достовірно вищий в підгрупі пацієнтів з важчим протіканням ХСН-підгрупі ФК III + ФК IV, а також у пацієнтів з нижчою ФВ ( $\leq 25\%$  і 26-35%) порівняно з контролем.

Продемонстровано зростання цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН, як спонтанної, так і індукованої. Звертає увагу, що продукція IL-6 була більшою порівняно із продукцією TNF- $\alpha$ . Крім того, різниця між величинами показників спонтанної та індукованої продукції IL-6 значно менша практично у всіх підгрупах порівняно із TNF- $\alpha$ .

В результаті власних досліджень було показано, що в загальній групі пацієнтів із ХСН відбувалося достовірне підвищення функціональної активності моноцитів в спонтанному НСТ-тесті по відношенню до групи практично здорових осіб. Показник індукованого НСТ-тесту також зростав. При цьому коефіцієнт активації, який характеризує функціональний резерв клітин, достовірно знижувався. Отримані результати можуть свідчити про активацію кисень-залежного метаболізму, посилення окисно-відновних процесів в клітинах та поглиблення запального процесу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 3:

1. Zhang Y., Bauersachs J., Langer H. F. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017, 19 (11), pp 1379–1389.
2. Chirinos J. A., Orlenko A., Zhao L. et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020, 75 (11), pp 1281–1295.
3. Cupido A. J., Asselbergs F. W., Natarajan P., CHARGE Inflammation Working Group, Ridker P. M. et al. A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br J Clin Pharmacol.* 2022, 88 (6), pp 2875–2884.
5. Schumacher S. M., Naga Prasad S. V. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Heart Failure: an Updated Review. *Curr Cardiol Rep.* 2018, 20 (11), p 117.
6. Rolski F., Błyszczuk P. Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020, 9 (10), p 3267.
7. Dittrich G. M., Heineke J. TNF- $\alpha$  signaling: TACE inhibition to put out the burning heart. *PLoS Biol.* 2020, 18 (12), p e3001037.
8. Ліпкан Н. Г., Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С. Активність індукцйбельної NO-синтази та вміст цитруліну в сироватці крові як маркери імунзапальної активації та оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021, 4 (10), с 46–52.
9. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019, 21 (8), pp 965–973.
10. Perez A. L., Grodin J. L., Chaikijurajai T., Wu Y., Hernandez A. F. et al. Interleukin-6 and Outcomes in Acute Heart Failure: An ASCEND-HF Substudy. *J Card Fail.* 2021, 27 (6), pp 670–676.

11. Halade G. V., Lee D. H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine*. 2022. 79. P. 103992. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103992>
12. Mongirdienė A., Liobikas J. Phenotypic and Functional Heterogeneity of Monocyte Subsets in Chronic Heart Failure Patients. *Biology (Basel)*. 2022. 11(2). P. 195. <https://doi.org/10.3390/biology11020195>
13. Shymanskyi I. O., Lisakovska O. O., Mazanova A. O., Riasniy V. M., Veliky M. M. Effects of vitamin D3 and vitamin E on prednisolone-induced alterations of phagocyte function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. 20(7). P. 1379–1383.
14. Желіба М. Д., Богачук М. Г. Результати цитогістохімічного дослідження нейтрофільних гранулоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22. № 3. С. 468–470. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(3\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-14)
15. Ломаковський О. М., Гавриленко Т. І., Лутай М. І., Підгайна О. А. Зміни функціональної активності імунної системи та ліпідного обміну впродовж тривалого спостереження пацієнтів із ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 4. С. 61–66.
16. Гавриленко Т. І., Корніліна О. М., Якушко Л. В., Бесага Є. М., Ткач Н. О. Інсулінорезистентність та імунне запалення у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. *Укр. мед. часопис*. 2008. № 4. С. 37–41.
17. Коваленко В. М., Гавриленко Т. І., Якушко Л. В., Рябенко Д. В., Рижкова Н. О., Підгайна О. А. Прояви аутоімунізації та її взаємозв'язок із функціональною здатністю мононуклеарних клітин у хворих із кардіомегалією різного генезу. *Український ревматологічний журнал*. 2009. № 4. С. 48–56.

## РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ІНТЕНСИВНОСТІ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ВМІСТУ ЦИТРУЛІНУ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 4.1. Стан про- і антиоксидантних систем за хронічної серцевої недостатності.

Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних окиснювальних процесів при ХСН досліджували вміст у крові пацієнтів з ХСН продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків. Функціональний стан антиоксидантної системи організму оцінювали за активністю СОД і каталази. Із даних, наведених у табл. 4.1, можна побачити, що ХСН супроводжується вираженою активацією вільнорадикальних окиснювальних реакцій як ліпідних компонентів, так і білкових молекул в організмі, на що вказує збільшення вмісту у крові пацієнтів ТБК-позитивних продуктів на 40 % та продуктів окиснення білків на 73 % порівняно з групою контролю.

*Таблиця 4.1.*

Вміст продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН
Каталаза, ум.од/л	13,7 ± 0,6	11,2 ± 0,3*
СОД, ум.од/л	1657,0 ± 224,9	1097,8 ± 36,7*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	7,3* 1,32 – 10,5
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	7,02* 4,7 – 12,5

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Така інтенсифікація вільнорадикальних окиснювальних реакцій відбувається на фоні пригнічення активності антиоксидантних систем захисту – каталази і СОД відповідно на 20 % і 34 % порівняно з групою контролю. Таким чином, при ХСН у пацієнтів спостерігається значний дисбаланс між про- і антиоксидантними системами, характерними для розвитку оксидативного стресу за цієї патології.

Із даних, наданих у табл. 4.2, можна побачити, що у осіб контрольної групи величини досліджених показників достовірно не відрізняються у групи чоловіків від групи хворих жіночої статі. При аналізі отриманих результатів в залежності від статі обстежуваних з ХСН спостерігається однонапрямленість змін у обох групах пацієнтів. Мають місце також кількісні відмінності змін величин показників залежно від статі. Так, зниження активності каталази і СОД при ХСН виражена в однаковому ступені у групі чоловіків і жінок: активність каталази виявилась нижчою за контроль відповідно на 21 % і 23 %, а активність СОД відповідно на 44 % і 47 %.

Таблиця 4.2.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від статі.

Показники	Практично здорові особи		Пацієнти із ХСН	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
Каталаза, ум.од/л	14,0±0,9	13,4±0,8	11,3±0,3*	10,9±0,6*
СОД, ум.од/л	1977,4±406,8	1368,6±200,8	1108,5±41,7*	1064,1±78,0
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,1 3,4 – 5,4	4,25 3,1-5,4	7,4* 1,32-11,5	6,9* 1,26 – 8,82
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,8 – 7,1	5,4 4,2-6,7	7,4* 4,7 – 13,4	7,0* 4,38 – 10,45

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Достовірні відмінності виявились між цими групами в показниках інтенсивності вільнорадикальних процесів. Вміст продуктів окиснення білків у пацієнтів-чоловіків на 80 % більше за контроль, а у пацієток-жінок величина цього показника на 60 % більше за контроль. Таким чином, у групи чоловіків приріст величини цього показника був на 14 % більше порівняно з групою жінок. Подібні відмінності відмічаються і щодо вмісту ТБК-позитивних продуктів: в групі чоловіків їх вміст більший за контроль на 42 %, а в групі жінок – на 30 %. Тобто, в групі пацієнтів-чоловіків спостерігається приріст величини цього показника на 12 % більше опривняно з групою пацієток-жінок. Отже, аналізуючи отримані результати, інтенсивність оксидативних процесів більш висока у групі пацієнтів-чоловіків з ХСН, і, відповідно, оксидативний стрес розвивається на фоні відносного відставання або дефіциту активності антиоксидантних ферментних систем.

Порівняльна оцінка показників змін, показників про- і антиоксидантних систем в залежності від наявності у пацієнтів з ХСН порушень ритму роботи серці у вигляді ФП показала, що найвираженіша інтенсифікація вільнорадикальних окиснювальних реакцій відбувається в організмі пацієнтів з ХСН з порушенням ритму роботи серця (табл. 4.3). Так, рівень продуктів окиснення білків у них майже у два рази більше, ніж у осіб контрольної групи. На 85 % збільшена кількість накопичених у крові кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів порівняно з контролем. У пацієнтів з ХСН із синусовим ритмом ці показники також були змінені, але значно менше. Вміст продуктів окиснення білків у них достовірно не відрізнялося від контролю, а рівень ТБК-позитивних продуктів був підвищений на 20 % від такого у здорових осіб. Зміни активності антиоксидантних ферментів у бік їх зниження у пацієнтів із синусовим ритмом і наявністю ФП були в однаковому

ступені виражені відповідно на 17 % і 22 % щодо активності каталази, і на 30 % і 37 % щодо активності СОД порівняно з контрольною групою (табл 4.3).

Таблиця 4.3.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від наявності фібриляції передсердь.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		синусовий ритм	ФП
Каталаза, ум.од/л	13,7 ± 0,6	11,4 ± 0,4*	10,8±0,5*
СОД, ум.од/л	1657,0 ± 224,9	1127,0 ± 39,4*	1049,2±72,6*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	4,5 1,06 – 9,7	8,12*# 5,7 – 12,8
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	6,3 3,74 – 9,40	9,6*# 5,85 – 15,48

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з синусовим ритмом.

Таким чином, наявність у пацієнтів з ХСН ФП поєднується зі значною активацією (у 1,5-2 рази) вільнорадикальних окиснювальних реакцій ліпідних і білкових компонентів, на що прямо вказує достовірне збільшення вмісту в крові пацієнтів продуктів окиснення ліпідів та білків. Активність ферментної ланки антиоксидантного захисту в цих умовах також достовірно знижена. Виходячи з цих даних можна сказати, що в механізмах розвитку порушень ритму роботи серця і ФП, очевидно, важливу роль відіграє активація вільнорадикальних окиснювальних реакцій, яка лежить в основі структурної деструкції клітин міокарда та порушення їх електричних властивостей, порушень трансмембранних градієнтів кальцію та інших йонів, а також



скорочувальних властивостей міокарду через вільнорадикальну модифікацію молекул актину і міозину [1-4].

Із даних, наведених у табл. 4.4, видно, що зниження активності антиоксидантних ферментів відбувається вже при СН ІА стадії і зберігається в тому же ступені зниженою при СН ІБ+СН ІІІ. Так, активність каталази при СН ІА і СН ІБ+СН ІІІ виявилась відповідно на 15 % і на 18 % менше за контрольні величини.

Таблиця 4.4.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від стадії серцевої недостатності.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		СН ІА	СН ІБ+СН ІІІ
Каталаза, ум.од/л	13,7 ± 0,6	11,6 ± 0,6*	11,1 ± 0,3*
СОД, ум.од/л	1657,0 ± 224,9	1163,6 ± 68,5	1076,0 ± 43,2*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	5,70* 1,01 – 10,3	7,58*# 1,45 – 10,76
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	7,0* 4,68 – 8,90	8,05*# 4,70 – 14,70

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з СН ІА.

В той же час значніше була знижена активність СОД: при СН ІА на 30 %, і при СН ІБ+СН ІІІ на 35 % порівняно з контролем. Привертають увагу величини показників продуктів окиснення білків та ТБК-позитивних продуктів, котрі достовірно відрізняються при СН ІА від групи пацієнтів з СН ІБ+СН ІІІ в сторону їх збільшення. В групі пацієнтів з СН ІА рівень продуктів окислення білків в крові виявився на 36 % вищим за контрольну

величину, а в групі пацієнтів з СН ПБ+СН ІІІ цей показник на 81 % вище порівняно з контролем. Тобто, збільшення стадії серцевої недостатності поєднується з більшою інтенсивністю процесів вільнорадикального окиснення білків та ліпідів: на 45 % більше приріст продуктів окиснення білків у пацієнтів з СН ПБ+СН ІІІ. Така тенденція спостерігається при аналізі результатів досліджень вмісту в крові ТБК-позитивних продуктів. В групі пацієнтів з СН ІА і СН ПБ+СН ІІІ величина цього показника крові збільшена відповідно на 35 % і 59 % порівняно з контролем. Таким чином, на фоні зниження активності антиоксидантних ферментів в однаковій кількості при СН ІА і СН ПБ+СН ІІІ проявляється чітка залежність між інтенсифікацією вільнорадикальних процесів окиснення ліпідів та білків.

Із даних, наведених у табл. 4.5, не встановлено залежності змін показників про- і антиоксидантних систем від величини ФК. У пацієнтів, як у групи з ФК ІІ, так і у групи з ФК ІІІ + ФК ІV, встановлені зміни вивчених показників, характерних для ХСН.

Таблиця 4.5.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від функціонального класу.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		ФК ІІ	ФК ІІІ + ФК ІV
Каталаза, ум.од/л	13,7 ± 0,6	11,6 ± 0,7 *	11,1 ± 0,3 *
СОД, ум.од/л	1657,0 ± 224,9	1118,4 ± 84,8 *	1091,5 ± 40,5*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	7,08* 1,29 – 10,29	7,4* 1,38 – 13,5
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	7,0* 4,6 – 12,4	7,6* 4,7 – 14,7

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Зниження активностей антиоксидантного ферментної ланки: на 15 % нижче контрольної величини активність каталази при ФК II і на 17 % нижче контрольної групи при ФК III + ФК IV. Зменшення активностей СОД у обстежуваних груп також виявилось відповідно на 23 % і 35 % нижче контрольної величини. Інтенсивність окиснювальних реакцій і накопичення кінцевих продуктів окиснення ліпідів і білків достовірно не відрізнялися у обстежуваних. Показник величини вмісту продуктів лиснення білків виявився на 69 % вище контролю при ФК II і на 72 % вище при ФК III + ФК IV. Однаково зросла величина вмісту ТБК-позитивних продуктів при ФК II на 35 %, а при ФК III + ФК IV на 43 % порівняно з контролем.

Із даних, наведених у табл. 4.6, можна побачити, що пригнічення активності антиоксидантного ферменту каталази найбільше виражено в групі пацієнтів з ФВ  $\leq 25\%$ , що на 22 % нижче за контрольну групу.

Таблиця 4.6.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		$\leq 25\%$	26-35%	$\geq 36\%$
Каталаза, ум.од/л	13,7 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 0,6*	11,2 $\pm$ 0,4*	11,5 $\pm$ 0,5*
СОД, ум.од/л	1657,0 $\pm$ 224,9	1062,8 $\pm$ 73,8*	1108,6 $\pm$ 51,2*	1105,1 $\pm$ 69,5*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	6,95* 1,02 – 9,63	6,9* 1,24 – 12,6	7,7* 3,9 $\pm$ 12,0
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	8,6* 5,5 – 14,0	6,3 4,6 – 13,26	6,8 3,12 – 9,6

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

А в групах пацієнтів з ФВ 26-35 % і ФВ  $\geq$  36 % активність цього ферменту нижче контролю відповідно на 16 % і 7 %. Таким чином, відносно більша сохрانیсть активності каталази поєднується з більшою величиною фракції викиду міокарду. Зміни активності СОД та вмісту продуктів окиснення білків та ліпідів достовірно змінювались порівняно з групою контролю, проте не проявляли залежності від величини ФВ ЛШ пацієнтів з ХСН.

Було продемонстровано, що в групі пацієнтів з ХСН з діагнозом ДКМП спостерігається найбільший ступінь зниження активності антиоксидантних ферментних систем – каталази і СОД відповідно на 28 % і 40 % порівняно з контролем (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від діагнозу.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		ДКМП	ІХС з ГХ	ІХС без ГХ
Каталаза, ум.од/л	13,7 $\pm$ 0,6	10,2 $\pm$ 0,5*	11,8 $\pm$ 0,4*	11,0 $\pm$ 0,9*
СОД, ум.од/л	1657,0 $\pm$ 224,9	1006,2 $\pm$ 59,5*#	1093,2 $\pm$ 45,0*	1378,9 $\pm$ 147,1
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	5,28 1,21 – 10,05	7,42* 1,63 – 10,76	7,7* 1,14 – 10,29
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	8,10* 3,28 – 13,55	7,05* 4,90 – 12,95	5,5 5,3 – 8,7

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб, # вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ІХС без ГХ.

В групі пацієнтів з ІХС та ГХ активність цих ферментів нижче контролю на 21 % і 31 %. У пацієнтів з ІХС без ГХ відмічається зниження активності цих ферментів на 19 % і 17 % порівняно з контрольними величинами. У групі пацієнтів з ДКМП виявилась найбільший вмісту в сироватці крові ТБК-позитивних продуктів, що є результатом інтенсифікації процесів ПОЛ в організмі. При ДКМП рівень ТБК-позитивних продуктів на 58 % вище порівняно з контролем. Цей показник виявився підвищеним також у групах пацієнтів з ІХС з ГХ і ІХС бз ГХ відповідно на 36 % і 8 % більше контролю. Таким чином, в групі пацієнтів з ДКМП оксидативний стрес може формуватися за рахунок переважної активації процесів ПОЛ і пригнічення функціональної активності антиоксидантних систем. В той же час вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків виявився підвищеним на 80 % порівняно з контрольною групою серед пацієнтів з ІХС без ГХ, а в групі пацієнтів з ДКМП і ІХС без ГХ цей показник був вищим за контроль на 26 %. Ці результати дозволяють дійти до висновку, що оксидативний стрес в залежності від діагнозу і умов в організмі може формуватися за рахунок інтенсифікації вільнорадикальних окиснювальних процесів ліпідів або білків; спільною ланкою цих процесів є зниження антиоксидантного потенціалу, про що може свідчити зниження активності каталази і СОД.

В результаті досліджень було показано, що інтенсивність оксидативного стресу прямо корелює з давністю розвитку ХСН. Про це свідчить зниження активності антиоксидантних ферментів каталази і СОД паралельно зі збільшенням давності захворювання (табл. 4.8). Так, при давності захворювання менше 12 місяців активність каталази вже на 18 % менша порівняно з практично здоровими особами. В групах пацієнтів з давністю захворювання 12-24 міс., 24-48 міс. і більше 48 міс. її активність залишається зниженою відповідно на 17 %, 21 % і 26 % порівняно з контролем.

Таблиця 4.8.

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів із ХСН залежно від давності захворювання.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН			
		< 12 міс.	12-24 міс.	24-48 міс.	> 48 міс.
Каталаза, ум.од/л	13,7 ± 0,6	11,2 ± 0,5*	11,3 ± 0,6*	10,8 ± 0,5*	11,7 ± 0,8*
СОД, ум.од/л	1657,0 ± 224,9	1118,2 ± 77,1*	1052,6 ± 69,7*	1076,8 ± 65,5*	1161,3 ± 79,9*
Продукти окиснення білків, ум.од/мл	4,2 3,1 – 5,4	5,1 1,06 – 13,5	7,56* 1,33 – 10,8	7,9* 1,75 – 11,34	7,43* 1,28 – 8,42
ТБК-позитивні продукти, ум.од/л	5,2 4,6 – 6,8	6,2 3,7 – 9,36	6,5 4,7 – 10,9	8,6 * # 5,2 – 15,53	9,36 *# 5,5 – 12,5

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з ХСН давністю < 12 міс.

Подібну динаміку має і зниження активності СОД. Так, через 12 міс. від початку розвитку захворювання активність СОД була на 32 % меншою за контрольну величину. В подальшому в групах пацієнтів з давністю захворювання 12-24 міс., 24-48 міс., більше 48 міс. активність цього ферменту залишається зниженою відповідно на 35 %, 37 % і 35 % порівняно з контрольною величиною. Таким чином, зниження антиоксидантного потенціалу розвивається з самих ранніх етапів серцевої недостатності і підтримується в динаміці спостереження активності каталази і СОД до 48 міс. Дисбаланс між про- і антиоксидантними системами посилюється в цих умовах за рахунок надмірної активації вільнорадикальних окиснювальних реакцій. На

це вказує прогресуюче збільшення вмісту продуктів окиснення білків з 21 % в період до 12 міс., на 80 % через 12-24 міс., на 80 % і 78 % більше контролю відповідно через 24-48 міс. і більше 48 міс. від початку розвитку захворювання. Збільшення рівня ТБК-позитивних продуктів у крові відбувається паралельно зі збільшенням давності захворювання. Так, при давності менше 12 міс. вміст ТБК-позитивних продуктів більший за контроль на 19 %, при давності 12-24 місяці його приріст складає 27 %, через 24-48 міс. зростає на 65 % порівняно з групою практично здорових людей, а при давності захворювання більше 48 міс. його величина на 85 % перевищує показники в контролі.

Отримані результати узгоджуються із даними літератури про важливу роль оксидативного стресу у патогенезі серцевої недостатності [5-10]. Аналізуючи отримані дані, у пацієнтів всіх підгруп спостерігався розвиток оксидативного стресу внаслідок зростання інтенсивності вільнорадикальних процесів окиснення макромолекул, зокрем ліпідів та білків, на фоні зниження активності основних ферментів антиоксидантного захисту – СОД і каталази. Зміни активності ферментів каталази та СОД у всіх досліджуваних підгрупах знижувалась практично в однаковому ступені (в межах 15-25 %), при цьому активність СОД зменшувалась в більшому ступені (в межах 30-40 %) порівняно з каталазою. В більшій мірі зростала інтенсивність вільнорадикальних процесів окиснення ліпідів та білків (практично до 2 разів). При цьому найбільша інтенсифікація цих процесів спостерігалася у пацієнтів з ФП, з СН2В+СНЗ, з ФВ  $\leq 25$  %, з ІХС без ГХ та давністю захворювання 24 місяці і більше. Цікаво, що часто інтенсивність окиснення білкових молекул значно переважала над окисненням ліпідних молекул – у пацієнтів з ФВ 26-35 %, ФВ  $\geq 36$  %, ІХС без та з ГХ, з давністю захворювання 12-24 міс.

#### 4.2. Вміст цитруліну в сироватці крові та в мононуклерних клітинах периферійної крові за хронічної серцевої недостатності

Результати дослідження вмісту цитруліну в крові та МНПК представлені в табл. 4.9. З наведених даних видно, що у пацієнтів з ХСН вміст цитруліна в периферичній крові підвищується на 167 % порівняно з контролем.

Таблиця 4.9.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,7 ± 0,29*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	669,9 ± 23,7*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	867,0 ± 25,7*

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Вміст цитруліну в супернатанті після інкубації МНПК зростав на 280 % порівняно з контрольною величиною. Індукування функціональної активності МНПК за допомогою фітогемаглютиніну в серії контрольних дослідів викликало збільшення вмісту цитруліну в інкубаційному середовищі на 66 % порівняно з величиною його спонтанного утворення в дослідженнях без індукування функціональної активності клітин. У групі пацієнтів з ХСН при індуванні фітогемаглютиніном приріст вмісту цитруліну в інкубаційному середовищі склав 29 % порівняно з його величиною спонтанно утвореною без активації клітин. Таким чином, індукована продукція цитруліну у МНПК



виявилась зниженою у два і більше разів, що може вказувати на зменшення резервних можливостей функціональної активності імункомпетентних клітин в умовах ХСН.

Таблиця 4.10.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від статі.

Показники	Практично здорові особи		Пацієнти із ХСН	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	4,30 ± 0,37	3,64 ± 0,46	10,8 ± 0,34*	10,5 ± 0,56 *
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	175,5 ± 26,9	179,2 ± 26,0	639,8 ± 27,6*	764,4 ± 42,7*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	199,5 ± 17,0	190,8 ± 28,3	700,8 ± 29,5*	850,9 ± 48,2*

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Проведені дослідження показали, що загальний вміст цитруліну у сироватці крові пацієнтів жіночої статі на 90 % більше, ніж у контролі. У групі пацієнтів чоловічої статі цей показник на 150 % вище за контроль (табл 4.10). В інкубаційному середовищі після інкубації МНПК спонтанний приріст цитруліну у пацієнтів чоловічої статі на 260 % більше за контроль. Величина цього показника у пацієнтів жіночої статі у 3 рази перевищувала контрольну величину (на 320 % більше). В умовах індукування функціональної активності МНПК подальший достовірний приріст цитруліна був відсутнім в обох групах обстежуваних. У групі пацієнтів-чоловіків вміст цитруліну в інкубаційному

середовищі збільшився на 9,5 %, а в групі пацієток-жінок на 11 % порівняно із його спонтанним утворенням в умовах без індукування клітин.

Таблиця 4.11.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від наявності фібриляції передсердь.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		синусовий ритм	ФП
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	11,0 ± 0,37*	10,2 ± 0,46*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	688,8 ± 30,67*	638,4 ± 37,0*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	753,5 ± 34,27*	709,7 ± 38,06*

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Загальний вміст цитруліну у пацієнтів із синусовим ритмом і наявністю ФП виявився достовірно підвищеним відповідно на 175 % і 155 % порівняно з контрольною групою (табл. 4.11). Спонтанний приріст рівня цитруліну в інкубаційному середовищі після інкубації МНПК склав у групах пацієнтів із синусовим ритмом і з наявністю ФП відповідно на 290 % і 260 % більше за контрольну величину. При інкубації МНПК з індукцією фітогемаглютиніном подальшого достовірного вмісту цитруліну в супернатанті не відбувалося. Приріст вмісту цитруліну в групі пацієнтів з синусовим ритмом і наявністю ФП склав відповідно 9,5 % і 12 % порівняно з його рівнем при спонтанному утворенні без стимуляції імунокомпетентних клітин.

Таблиця 4.12.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від стадії серцевої недостатності.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		СН ІА	СН ІБ+СН ІІІ
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,0 ± 0,53*	10,9 ± 0,34*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	643,0 ± 46,87*	678,8 ± 27,49*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	692,4 ± 50,89*	751,8 ± 29,79*

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Із даних, наведених у табл. 4.12, можна побачити, що загальний вміст цитруліну у сироватці крові достовірно підвищений при СН ІА на 150 % і на 170 % порівняно з контролем при СН ІБ+СН ІІІ. Величина вмісту цитруліну (приріст) в супернатанті після інкубації МНПК спонтанна та індукована у групі пацієнтів с СН ІА зросла на 263 % і 255 % порівняно з контрольною групою. При СН ІБ+СН ІІІ спонтанне утворення цитруліну і після індукування його синтезу в супернатанті виявилось відповідно на 256 % і 286 % більше за контрольну величину. Таким чином, нами не виявлено достовірних відмінностей ступеня збільшення вмісту цитруліну в крові та інкубаційному середовищі МНПК (спонтанному та індукованому) залежно від стадії серцевої недостатності. Зміни цього показника по направленості і ступеню вираженості були характерні як для СН ІА, так і для СН ІБ+СН ІІІ, і статистично достовірно не відрізнялись в залежності від стадії серцевої недостатності.

Таблиця 4.13.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від ФК.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		ФК II	ФК III + ФК IV
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,8 ± 0,67*	10,7 ± 0,32*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	718,8 ± 64,32*	654,9 ± 23,84*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	790,0 ± 69,20*	720,8 ± 26,07*

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Як показали дослідження вмісту цитруліну у сироватці крові та в супернатанті після інкубації МНПК у поживному середовищі, як спонтанне утворення цитруліну, так і при індукуванні його синтезу його вміст збільшується майже в однаковому ступені, незалежно від ФК (табл. 4.13). Так, при ФК II в сироватці крові вміст цитруліну на 175 % вище, ніж у контрольній групі. При ФК III + ФК IV цей показник також на 174 % вище контролю. При дослідженні спонтанного накопичення цитруліну в інкубаційному середовищі МНПК було показано, що його вміст в три рази вище за контроль при ФК II і на 260 % вище за контроль при ФК III + ФК IV. В умовах індукування МНПК додаткового приросту цитруліну не відбувалось. Таким чином, була відсутня залежність між величиною ФК у пацієнтів і величиною накопичення цитруліну у крові та в інкубаційному середовищі. В умовах індукування відсутність приросту накопичення цитруліну в інкубаційному середовищі,

можливо, вказує на виснаження резервних можливостей ферментних систем його синтезу у зв'язку з давністю розвитку серцевої недостатності.

Таблиця 4.14.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від ФВ.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		≤ 25 %	26-35 %	≥ 36 %
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,3 ± 0,59*	11,1 ± 0,46*	10,5 ± 0,48*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	576,2 ± 35,58*#	629,6 ± 26,90*#	768,9 ± 50,04*
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	632,3 ± 41,60*#	694,8 ± 30,35*#	844,4 ± 52,81*

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів із ФВ  $\geq 36$  %.

Вміст цитруліну в сироватці крові у пацієнтів з ФВ  $\leq 25$  %, ФВ 26-35 % і ФВ  $\geq 36$  % зростав в однаковому ступені відповідно на 150 %, 176 % і 165 % порівняно з контрольною групою (табл. 4.14). В модельних дослідах з МНПК спонтанне утворення цитруліну в інкубаційному середовищі збільшилось у пацієнтів з ФВ  $\leq 25$  % на 225 %, з ФВ 26-35 % на 255 % і з ФВ  $\geq 36$  % на 333 % порівняно з контролем. При індукції утворення цитруліну в МНПК додатковий приріст його вмісту в інкубаційному середовищі в усіх групах відбувався в однаковій мірі – біля 10 % порівняно з його вмістом в супернатанті МНПК без індукування. Порівняльний аналіз отриманих

результатів показує, що найбільший ступінь спонтанного збільшення вмісту цитруліну в інкубаційному середовищі і при стимуляції його утворення у клітинах відбувається у групі пацієнтів з ФВ 26-35 %.

Таблиця 4.15.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від діагнозу.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		ДКМП	ІХС з ГХ	ІХС без ГХ
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,5 ± 0,55*	11,0 ± 0,38*	9,7 ± 0,56*
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	542,4 ± 30,5*	723,8 ± 31,0 *∇	763,6 ± 93,4 *∇
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	295,2 ± 16,1	563,4 ± 29,3*	819,0 ± 34,0 *∇	822,4 ± 94,7 *∇

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; ∇ - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ДКМП.

В результаті досліджень було показано, що загальний вміст цитруліну у сироватці крові достовірно підвищений: при ДКМП на 175 %, при ІХС з ГХ на 176 % і при ІХС без ГХ на 143 % порівняно з контрольною групою (табл. 4.15). Таким чином, не простежується залежності між ступенем збільшення цитруліну у сироватці крові і первинним діагнозом, на фоні якого виникла серцева недостатність. Зміни вмісту цитруліну в крові у пацієнтів, очевидно, є більш характерними для ХСН, ніж для окремих діагнозів хвороби, хоча при вказаних захворюваннях до формування серцевої недостатності виключити

порушення в обміні цитруліну важко або неможливо через давність розвитку серцевої недостатності. Із даних, наведених у табл. 4.15, видно, що спонтанне збільшення вмісту цитруліну в супернатанті після інкубації клітин найвиразніше у пацієнтів з ІХС без та з ГХ відповідно на 331 % і 309 %, ніж у осіб контрольної групи. В умовах індукування синтезу цитруліну у пацієнтів вказаних двох груп збільшення його вмісту у інкубаційному середовищі становило 320 % і 322 % порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з ДКМП приріст цитруліну при індукуванні МНПК виявився на 188 % більшим порівняно з контролем. Порівняльний аналіз отриманих даних в залежності від діагнозу показав, що вміст цитруліну у крові підвищений у пацієнтів з ДКМП, ІХС з та без ГХ в однаковому ступені і не залежить від діагнозу хвороби. В серій досліджень з МНПК спонтанний та індукований вміст цитруліну найбільше зростав у пацієнтів з ІХС з ГХ та ІХС без ГХ відповідно на 320 % і 323 % порівняно з контрольною групою. Статистично достовірно менший приріст цитруліну за умов індукування МНПК виявлявся у пацієнтів з ДКМП – на 188 % більше за контрольний рівень.

Наші дослідження показали, що загальний вміст цитруліну у сироватці крові пацієнтів з ХСН вже підвищений на 157 % порівняно з контрольною групою в період менше 12 місяців розвитку серцевої недостатності (табл. 4.16). У пацієнтів з давністю захворювання 12-24 місяці цей показник трохи вищий, ніж у пацієнтів з давністю захворювання менше 12 місяців, і на 180 % вище ніж у практично здорових осіб. При захворюванні давністю 24-48 місяців і 48-120 місяців рівень цитруліну у крові підвищений відповідно на 165 % і 176 % вище порівняно з контролем. Спонтанне утворення цитруліну після інкубації МНПК пацієнтів із давністю захворювання до 12 місяців зростало у три рази і майже на такому рівні залишалось у пацієнтів із давністю

захворювання 12-24 місяці і 48-120 місяців (відповідно, було більшим на 261 % і 285 % за контрольні величини).

Таблиця 4.16.

Вміст цитруліну в сироватці крові та продукція цитруліну МНПК (спонтанна та індукована) у пацієнтів з ХСН залежно від давності захворювання.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН			
		< 12 міс.	12-24 міс.	24-48 міс.	> 48 міс.
Цитрулін в сироватці крові, мкмоль/л	3,99 ± 0,30	10,3 ± 0,55 *	11,2 ± 0,61 *	10,6 ± 0,51 *	11,0 ± 0,67 *
Цитрулін в МНПК (спон.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	177,4 ± 18,2	701,7 ± 46,44 *	639,9 ± 50,67 *	682,8 ± 44,68 *	632,0 ± 43,44 *
Цитрулін в МНПК (індук.), мкмоль/10 <sup>9</sup> клітин/год.	195,2 ± 16,1	762,9 ± 49,52 *	686,5 ± 51,46 *	774,0 ± 50,71 *	696,1 ± 49,78 *

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

За умов індукції МНПК вміст цитруліну у інкубаційному середовищі не зростав і залишався підвищеним у 2,5-3 рази порівняно з контролем. Тобто, була відсутня додаткова відповідь моноклеарних клітин на вплив індуктора незалежно від давності захворювання. Таким чином, рівень цитруліну у сироватці крові у пацієнтів з ХСН збільшується протягом перших 12 місяців після розвитку серцевої недостатності у 1,5 рази порівняно з контролем, далі його рівень залишається таким же підвищеним строку 48-120 місяців. При цьому ступінь зміни вмісту цитруліну у крові не залежав від давності розвитку



захворювання. Функціональна активність МНПК та їх здатність до синтезу цитруліну також була підвищена при давності захворювання менше 12 місяців і підтримувалась на тому ж рівні при давності 12-24 місяці і 24-48 місяців. Результати досліджень з індукцією МНПК вказують на можливе збільшення резервних можливостей до подальшої активації клітин і стимуляції ферментних систем синтезу цитруліну за цих умов.

Амінокислота цитрулін є однією із важливих регуляторів проміжного обміну речовин в організмі [11, 12]. Ця амінокислота є потужним антиоксидантом, завдяки чому вона з високою ефективністю може захищати різні молекули від окислювальної модифікації [13]. Аналізуючи шляхи метаболізму цієї амінокислоти в організмі, саме нирки є основним органом, де відбувається метаболізм цитруліну. Тому визначення його рівня в крові може бути використано в якості специфічного біохімічного маркера для оцінки функціонального стану проксимальних каналців нирок і наявності ниркової недостатності. Особливий інтерес цей показник має в діагностиці серцево-судинних захворювань як специфічний маркер пошкодження важливих органів-мішеней, зокрема, нирок. В ряді досліджень продемонстровано, що рівень цитруліну в плазмі крові збільшується із прогресуванням ниркової недостатності. При цьому зміни вмісту цитруліну корелюють із рівнем креатиніну в плазмі крові, а зростання його рівня вже спостерігається на самих ранніх стадіях розвитку помірно вираженої ниркової недостатності ще до зростання вмісту креатиніну і сечовини в крові [14-19].

Іншим важливим джерелом утворення цитруліну в організмі є система синтезу NO. Показано, що із молекули амінокислоти аргініна під впливом ферментної системи NO-синтази утворюється два кінцевих продукта: NO і цитрулін у співвідношенні 1:1 [20-24].

В клінічній практиці найбільш доступною для оцінки функціональної активності однієї з ізоформ цього ферменту є іNOS-синтаза, яка представлена в основному в клітинах крові, які приймають участь у імунізапальній реакції. Ця ізоформа грає важливу роль у пошкодженнях клітин серця та судин, а також у прогресуванні патологічних змін в них [25-28]. Враховуючи те, що іNOS представлена в основному в імунокомпетентних клітинах периферійної крові (мононуклеарних клітинах – моноцитах, лімфоцитах), використання показника вмісту цитруліну в МНПК можна розглядати як показник, що характеризує активність іNOS. Використання такого підходу в дослідженнях функціонального стану іNOS в імунокомпетентних клітинах крові досить виправдане і важливе з точки зору виявлення наявності і ступеню активності імунізапальної реакції і її участі у формуванні оксидативного стресу. Таким чином, в результаті проведених досліджень було продемонстровано зростання вмісту цитруліну в супернатанті МНПК майже в 3 рази у пацієнтів з ХСН порівняно з контролем, що може свідчити про зростання активності іNOS. Продемонстроване незначне зростання вмісту цитруліну в супернатантах МНПК за умов індукції може вказувати на зменшення резервних можливостей функціональної активності імунокомпетентних клітин і, відповідно, іNOS-ферментної системи в умовах ХСН.

#### **Висновки до розділу 4**

В результаті проведених досліджень було показано, що у пацієнтів із ХСН має місце розвиток оксидативного стресу, про що свідчить зростання рівня продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на фоні зниження активності основних ферментних систем антиоксидантного захисту – СОД і каталази. При цьому практично в усіх досліджуваних підгрупах в

більшій мірі спостерігалась інтенсифікація процесів вільнорадикального окислення білків порівняно з ліпідами, що може мати наслідком порушення скоротливої здатності та провідності кардіоміоцитів. Зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, зокрема, СОД і каталази, може сприяти підсиленню процесів утворення АФК та окисної модифікації макромолекул. З огляду на те, що активність ферментів антиоксидантного захисту знижується в меншій мірі порівняно із зростанням продуктів вільнорадикального окиснення білкових та ліпідних молекул, очевидно, що оксидативний стрес розвивається в першу чергу за рахунок зростання утворення прооксидантів. Значна активація вільнорадикальних процесів окиснення та розвиток оксидативного стресу можуть брати участь у механізмах розвитку міокардіальної дисфункції, неадекватному ремоделюванні міокарда, розвитку гіпертрофії, апоптозу і, відповідно, зниженню толерантності до фізичного навантаження, м'язової слабкості [29-35].

Продемонстроване зростання вмісту загального цитруліну в сироватці крові пацієнтів із ХСН може свідчити про ризик розвитку порушень функціональної активності нирок у цих пацієнтів. Крім того, внесок у зростання величини цього показника може робити і активація NOS. Зростання вмісту цитруліну в супернатанті МНПК може свідчити про активацію NOS-систем, зокрема іNOS. Активність саме іNOS, яка значно підвищується за умов активації імунокомпетентних клітин, що відповідають за розвиток системного запалення, призводить до значної активації вільнорадикального окиснення, кальцієвого перевантаження за серцево-судинних патологій [36-38]. Оцінка активності іNOS за величиною вмісту цитруліну дозволяє більш точно встановити ризк несприятливого перебігу захворювання, більш точно визначити ступінь важкості перебігу захворювання і, тим самим, підвищити

ефективність диференційної діагностики та оптимізувати лікування пацієнтів із серцево-судинними патологіями, зокрема, ХСН.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 4:

1. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301: H2181–H2190. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011
2. Paulus W. J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
3. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (5): 494– 510. DOI: 10.1177/2047487319870344.
4. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018; 128 (9): 3716–3726. DOI: 10.1172/JCI120849.
5. Beckendorf L., Linke W.A. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity. *J Muscle Res Cell Motil.* 2015; 36: 25– 36. DOI: 10.1007/s10974-014-9392-y
6. Adameova A., Anureet S., Adameova N.D. A. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (12): 4200. DOI: 10.3390/ijms21124200.
7. Morotti S., Grandi E. Quantitative systems models illuminate arrhythmia mechanisms in heart failure: Role of the  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{Ca}^{2+}$  / calmodulin-dependent protein kinase II-reactive oxygen species feedback. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2019; 11 (2): e1434. DOI: 10.1002/wsbm.1434.

8. Yang W., Wang B. H., Wang I. et al. Inhibition of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Attenuates Myocyte Hypertrophy and Fibroblast Collagen Synthesis. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (3): 495– 504. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.12.001.
9. Masi S., Viridis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol.* 2019; 115: 13–17. DOI: 10.1016/j.vph.2019.01.004.
10. Liu R.M. Reciprocal regulation of TGF- $\beta$  and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Desai Redox Biol.* 2015; 6: 565–577. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.009.
11. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C., Moinard C., Crenn P., Curis E., Chaumeil J.C., Cynober L., Sfar S. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition.* 2013;29(3):479-484. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.002>.
12. Moinard C., Cynober L. Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. *J. Nutr.* 2007; 137:1621S–1625S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1621S>.
13. Cynober L., de Bandt J.P., Moinard C. Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover. *World Rev. Nutr. Diet.* 2013;105:97-105. <https://doi.org/10.1159/000341278>.
14. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmaconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013;17(2):122. <https://doi.org/10.1186/cc12534>.
15. Kaore S. N., Amane H. S., Kaore N. M. Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013;27(1):35-50. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2012.01059>.
16. Lin I. C., Hsu C. N., Lo M. H., Chien S. J., Tain Y. L. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial

- stiffness in childhood chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016;10(2):115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.11.008>.
18. Reddy Y. S., Kiranmayi V. S., Bitla A. R., Krishna G. S., Rao P. V., Sinakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.* 2015;25(5):287–291. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.147376>.
19. Васильченко В.С., Король Л.В., Кучменко О.Б. Вміст цитруліну як маркер деталізації порушення функції нирок. Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії: матеріали науково-практичної online конференції з міжнародною участю (м. Харків, 01 жовтня 2021 р.). – Х. : НФаУ, 2021, С. 288-289.
20. Kuchmenko O., Mkhitaryan L., Ievstratova I., Matova O., Vasylychenko V. (2018). Можливість використання цитруліну як нового біохімічного маркеру оцінки стану нирок у пацієнтів з серцево-судинною патологією. *Український Журнал Нефрології та Діалізу*, (4(60), 35-39. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(60\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05)
21. de Meirelles L. R., Resende Ade C., Matsuura C., Salgado A., Pereira N. R., Cascarelli P. G., Mendes-Ribeiro A. C., Brunini T. M. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011;38(10):705–710. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05580>.
22. Rath M., Muller I., Kropf P., Closs E. I., Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>.
23. Fender A. C., Dobrev D. Nitric oxide as a fragile switch between cardioprotection and cardiac injury // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 343. – P. 102–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.09.001.

24. Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, No.5. – P. 411–425. DOI: 10.1177/0003319720979243.
25. Luiking Y. C., Engelen M P, Deutz N E. Regulation of nitric oxide production in health and disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2010. – Vol. 13, No.1. – P. 97–104. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d.
26. Palmieri E. M., McGinity C., Wink D. A., McVicar D. W. Nitric Oxide in Macrophage Immunometabolism: Hiding in Plain Sight // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10, No.11. – Art. No.429. DOI:10.3390/metabo10110429.
27. Pautz A., Art J., Hahn S., Nowag S., Voss C., Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase // *Nitric Oxide*. – 2010. – Vol. 23, No.2. – P. 75–93. DOI: 10.1016/j.niox.2010.04.007.
28. Cinelli M. A., Do H. T., Miley G. P., Silverman R. B. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition // *Med. Res. Rev.* – 2020. - Vol. 40, No.1. – P. 158-189. DOI: 10.1002/med.21599.
29. Saini R., Singh S. Inducible nitric oxide synthase: An asset to neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol. 105, No.1. – P. 49–61. DOI: 10.1002/JLB.4RU0418-161R.
30. Frangogiannis N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Reviews Cardiol.* 2014; 11: 255. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28.
31. Mann D. L. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circ Res.* 2015; 116: 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
32. Rhian M. T., Francisco J. R., Rheure A. et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020; 36: 659–670. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.081.

33. Senoner T., Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090.
34. Cabello-Verrugio C., Simon F., Trollet C. et al. Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 4310469. DOI: 10.1155/2017/4310469.
35. Gusev E. Yu, Zotova N. V. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharmac. Design*. 2019; 25: 251–297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.
36. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R. J. et al. Role of the immune system in hypertension. *PhysiolRev*. 2017; 97: 1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016.
37. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No.7. – P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
38. Tejero J., Shiva S., Gladwin M. T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, No.1. – P. 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017.
39. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, No.4. – P. 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.



## РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### 5.1. Оцінка структурно-функціонального стану серця та показників гемодинаміки за хронічної серцевої недостатності.

У табл. 5.1 наведені ехокардіографічні показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки у пацієнтів з ХСН.

*Таблиця 5.1.*

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та  
гемодинаміки у пацієнтів із ХСН.

Показники	Практично здорові	Пацієнти із ХСН
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	83,17 ± 1,04*
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	6,71 ± 0,07*
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	237,47 ± 5,55*
ЛП, см	2,98 ± 0,09	5,03 ± 0,05*
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	32,71 ± 0,69*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	124,0 ± 3,0*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	27,4 ± 0,40
б-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	365,6 ± 15,50*
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	118,9 ± 1,35*
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	77,0 ± 0,77

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

З наведених даних можна побачити, що усі показники у пацієнтів з ХСН статистично достовірно відрізняються від таких у практично здорових людей. При цьому спостерігається збільшення ЧСС, величини КДР ЛШ і КДО ЛШ відповідно на 13 %, 42 % і 87 % порівняно з контрольними величинами. На

зміну геометричних параметрів серця вказує також збільшення розмірів лівого предсердя на 68 % порівняно з контролем. За ІМТ групи достовірно не відрізнялись. При аналізі величини показника теста 6-хвилинної ходи було виявлено достовірне зниження його в групі пацієнтів з ХСН на 48 %, що вказує на суттєве зниження толерантності пацієнтів до фізичних навантажень [1].

Таблиця 5.2.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від статі.

Показники	Практично здорові		Пацієнти із ХСН	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
ЧСС, уд/хв	73,6 ± 2,50	73,0 ± 2,40	83,5 ± 1,19*	82,0 ± 2,19*
КДР ЛШ, см	4,9 ± 0,13	4,5 ± 0,14	6,9 ± 0,08*	6,2 ± 0,16*
КДО ЛШ, мл	132,4 ± 4,5	121,2 ± 3,1	250,3 ± 5,28*	197,1 ± 11,4*
ЛП, см	3,22 ± 0,05	2,73 ± 0,15	5,08 ± 0,06*	4,87 ± 0,10*
ФВ ЛШ, %	61,3 ± 0,80	60,0 ± 0,60	31,7 ± 0,78*	35,5 ± 1,32*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	65,7 ± 1,94	60,4 ± 2,32	128,2 ± 3,18*	111,2 ± 7,09*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 ± 0,57	27,7 ± 1,04	27,1 ± 0,46	28,5 ± 0,83
6-хв.тест, м	663,5 ± 16,9	635,0 ± 12,8	358,8 ± 17,8*	389,8 ± 31,6*
АТс., мм.рт.ст.	124,5 ± 2,52	129,3 ± 3,13	117,8 ± 1,48*	122,4 ± 3,08
АТд., мм.рт.ст.	77,0 ± 1,86	76,4 ± 1,78	76,9 ± 0,89	77,4 ± 1,56

Примітка: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб.

Показники гемодинаміки практично здорових людей та пацієнтів, які страждають на ХСН, поділених за статтю, представлені в табл. 5.2. Так, в групі практично здорових осіб, яка була поділена на підгрупи за статевим диморфізмом, в показниках ЧСС, АТс., АТд. достовірної різниці між чоловіками та жінками не було виявлено. При цьому спостерігалась тенденція до збільшення ЧСС та АТд. у практично здорових чоловіків в порівнянні з цими показниками у практично здорових жінок.

Абсолютні величини ЧСС у чоловіків, що страждали на ХСН, були достовірно більші в порівнянні з такими показниками у практично здорових чоловіків. Показник ЧСС у чоловіків з ХСН був більший на 13,5 % в порівнянні з практично здоровими чоловіками.

При порівнянні величин ЧСС у чоловіків та жінок, що страждали на ХСН, було виявлено тенденцію до зростання ЧСС у чоловіків в порівнянні з жінками.

Абсолютні величини АТс. у чоловіків з ХСН були достовірно менші в порівнянні з практично здоровими чоловіками. Відносна величина показників АТс. у чоловіків з ХСН була менша на 5,4 % в порівнянні з практично здоровими чоловіками. Така ж закономірність спостерігалась і у жінок, що страждали на ХСН, АТс. у них було достовірно нижчим в порівнянні з практично здоровими жінками, а відносна величина була менша на 5,3 %. Порівнюючи показники АТс. чоловіків та жінок, що мали діагноз ХСН, достовірної відмінності не було виявлено, але при цьому спостерігалась тенденція до зменшення величин АТс. у чоловіків. Показники АТд. у чоловіків і жінок, що страждали на ХСН, не мали достовірної різниці з такими показниками практично здорових чоловіків та жінок. Така ж закономірність спостерігалась при порівнянні величин АТд. чоловіків та жінок, що страждали на ХСН.

Величина КДР ЛШ була більшою у пацієнтів чоловічої та жіночої статі на 41 % і 38 % відповідно порівняно з показниками в групі контролю. При цьому у жінок величина цього показника була меншою порівняно із чоловіками.

Величина КДО у пацієнтів з ХСН чоловічої та жіночої статі зростала відповідно на 89 % і 62 % порівняно з контролем. При порівнянні в підгрупах

серед пацієнтів з ХСН у жінок величина цього показника була достовірно нижчою порівняно з чоловіками.

Величина показника ЛП, що характеризує передньо-задній розмір ЛП, в групі здорових осіб у жінок була на 15 % меншою порівняно з чоловіками. У пацієнтів з ХСН чоловічої та жіночої статі величина цього показника зростала відповідно на 58 % і 78 % порівняно з групою контролю. При цьому в підгрупі жінок-пацієнтів величина ЛП практично не відрізнялася від підгрупи чоловіків-пацієнтів.

ФВ характеризує скоротливу функцію ЛШ. ФВ ЛШ достовірно знижувалась в групі пацієнтів з ХСН чоловічої та жіночої статей відповідно на 48 % і 41 % порівняно з групою контролю. В підгрупі пацієток-жінок величина ФВ була достовірно вищою порівняно з підгрупою пацієнтів-чоловіків.

Аналізуючи отримані результати, привертає увагу, що в показниках центральної гемодинаміки на тлі ХНС існують певні статеві відмінності: так, у жінок, що страждають на ХСН, АДс. достовірно більший, ніж у чоловіків з таким самим діагнозом [2].

Більш виражені зміни показників центральної гемодинаміки на тлі ХСН спостерігаються у жінок. Також слід відзначити, що досліджувані групи пацієнтів з ХСН отримували стандартизоване лікування.

Таким чином, показники гемодинаміки мають певні відмінності за статтю, які більше проявляються в групі з діагнозом ХСН, більш виражені зміни були у жінок даної групи. При цьому основні показники гемодинаміки у пацієнтів з ХСН знаходилися в межах референтних значень, що можна пояснити тим, що пацієнти отримували медикаментозну терапію. Проте аналіз показників, отриманих в результаті ехокардіографічного дослідження, свідчить про значні зміни структури серця у пацієнтів з ХСН. При цьому у

пацієнтів-чоловіків зміни показників, що досліджувалися, були більш вираженими порівняно із жінками-пацієнтами [3, 4].

З отриманих даних, наведених у табл. 5.3, можна побачити, що у пацієнтів з ХСН з наявною ФП спостерігаються достовірні відмінності за деякими показниками порівняно з пацієнтами з ХСН з синусовим ритмом [5]. Звертає увагу достовірне збільшення величин показників КДО, КДР та розмірів ЛП на 10 %, 6 % та 13 % відповідно в групі пацієнтів з ФП. За показником 6-хвилинного тесту, який характеризує толерантність до фізичного навантаження, достовірних відмінностей між групами не було виявлено.

В групі пацієнтів з ФП відмічалось достовірне зменшення показника ФВ на 12 % в порівнянні з контролем [6].

Таблиця 5.3.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від наявності фібриляції передсердь.

Показники	Практично здорові	Пацієнти із ХСН	
		синусовий ритм	ФП
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	82,1 ± 1,27*	85,0 ± 1,80*
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	6,80 ± 0,09*	6,52 ± 0,12*
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	247,2 ± 6,99*	221,4 ± 8,78*#
ЛП, см	2,98 ± 0,09	4,90 ± 0,06*	5,19 ± 0,08*#
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	35,2 ± 0,87*	31,2 ± 1,05*#
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	130,4 ± 3,72*	113,6 ± 4,80*#
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	26,7 ± 0,46	28,7 ± 0,73
6-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	352,4 ± 18,59*	402,9 ± 26,35*
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	118,1 ± 1,71*	120,3 ± 2,21*
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	76,8 ± 1,0	77,5 ± 1,20

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з синусовим ритмом.

З даних, наведених у табл. 5.4, можна побачити, що стадія розвитку серцевої недостатності при ХСН відіграє важливу роль в прогресуванні змін показників гемодинаміки, характерних для цього захворювання, що лежать в основі порушень скорочувальної функції серця і формуванні характеру клінічного протікання захворювання. Так, у пацієнтів з СН ІІБ+СН ІІІ за класифікацією Стражеска-Василенка відбувається подальше збільшення ЧСС, а також величин показників КДР, КДО, розмірів ЛП відповідно на 10 %, 18 % і 12 % порівняно з групою пацієнтів з СН ІІА. Звертає увагу зниження АТс. і АТд. на 12 % та 6 % відповідно порівняно з групою пацієнтів з СН ІІА стадією [7].

Таблиця 5.4.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від стадії серцевої недостатності.

Показники	Практично здорові Особи	Пацієнти із ХСН	
		СН ІІА	СН ІІБ+СН ІІІ
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	80,5 ± 2,19*	84,0 ± 1,18*
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	6,2 ± 0,14*#	6,9 ± 0,08*
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	203,1 ± 10,36*#	248,8 ± 6,20*
ЛП, см	2,98 ± 0,09	4,6 ± 0,09*#	5,2 ± 0,05*
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	36,4 ± 1,46*#	31,5 ± 0,75*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	106,1 ± 5,65*#	130,0 ± 3,36*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	27,2 ± 0,80	27,6 ± 0,47
6-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	491,6 ± 30,99*#	327,3 ± 14,51*
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	126,8 ± 2,78#	116,3 ± 1,47*
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	80,4 ± 1,45#	75,9 ± 0,88

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів з СН ІІБ+СН ІІІ.

Вказані зміни гемодинамічних параметрів в підсумку приводять до зниження толерантності пацієнтів до фізичного навантаження (зменшення

дистанції 6-хвилинної ходьби на 33 %) і до зменшення скоротливої здатності міокарду, про що свідчить зниження величини ФВ ЛШ на 14 % порівняно з групою пацієнтів з СН ІА [8].

Результати досліджень показників гемодинаміки у пацієнтів з ХСН в залежності від ступеню важкості клінічного протікання і ФК захворювання доводять, що зі збільшенням функціонального класу від ФК ІІ до ФК ІІІ + ФК ІV зміни ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця стають більш вираженими, і відмінності між групами досягають рівня достовірності (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від ФК.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН	
		ФК ІІ	ФК ІІІ + ФК ІV
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	81,7 ± 2,16*	83,6 ± 1,20*
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	6,2 ± 0,14*	6,8 ± 0,08*#
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	202,5 ± 10,0*	248,2 ± 6,25*#
ЛП, см	2,98 ± 0,09	4,6 ± 0,09*	5,2 ± 0,05*#
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	36,3 ± 1,44*	31,6 ± 0,76*#
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	106,6 ± 5,22*	129,4 ± 3,44*#
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	26,8 ± 0,82	27,6 ± 0,46
6-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	470,9 ± 28,27*	333,6 ± 16,10*#
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	128,4 ± 3,07	116,0 ± 1,39*#
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	82,0 ± 1,73*	75,5 ± 0,80#

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи пацієнтів з ФК ІІ.

Так, величина показників КДР, КДО, ЛП зростає у пацієнтів в групі ФК ІІІ + ФК ІV порівняно з групою ФК ІІ відповідно на 9 %, 23 % та 13 %. Спостерігається достовірне зниження АТс. і АТд. відповідно на 9 % і 10 %

порівняно з групою ФК II. У пацієнтів з ФК III + ФК IV відмічається подальше зниження толерантності до фізичних навантажень, про що свідчить зменшення дистанції 6-хвилинної ходи на 29 % порівняно з величиною цього показника у групи пацієнтів з ФК II. Скоротлива здатність міокарду ЛШ при порівняльному аналізі величини ФВ також виявилась на 14 % нижчою у групі пацієнтів з ФК III + ФК IV порівняно з групою ФК II [9-10].

Таблиця 5.6.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		ФВ $\leq$ 25 %	ФВ 26-35 %	ФВ $\geq$ 36 %
ЧСС, уд/хв	73,3 $\pm$ 1,72	83,5 $\pm$ 1,66*	84,6 $\pm$ 1,72*	81,4 $\pm$ 1,80*
КДР ЛШ, см	4,74 $\pm$ 0,10	7,0 $\pm$ 0,12*#	6,9 $\pm$ 0,09*#	6,2 $\pm$ 0,13*
КДО ЛШ, мл	126,9 $\pm$ 2,94	265,8 $\pm$ 10,49 *#	253,6 $\pm$ 7,49 *#	203,0 $\pm$ 9,19*
ЛП, см	2,98 $\pm$ 0,09	5,2 $\pm$ 0,12*#	5,1 $\pm$ 0,07*#	4,8 $\pm$ 0,08*
ФВ ЛШ, %	60,6 $\pm$ 0,51	21,0 $\pm$ 0,64*# $\nabla$	30,7 $\pm$ 0,35*#	41,6 $\pm$ 0,47*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 $\pm$ 1,59	138,6 $\pm$ 5,90*#	133,4 $\pm$ 3,97*#	105,1 $\pm$ 4,96*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 $\pm$ 0,58	25,8 $\pm$ 0,82	27,2 $\pm$ 0,62	28,6 $\pm$ 0,67
6-хв.тест, м	649,2 $\pm$ 10,8	329,9 $\pm$ 31,29*#	352,6 $\pm$ 21,97*#	420,0 $\pm$ 28,0*
АТс., мм.рт.ст.	126,9 $\pm$ 2,03	113,2 $\pm$ 2,90* #	116,3 $\pm$ 1,96* #	125,0 $\pm$ 2,18
АТд., мм.рт.ст.	76,7 $\pm$ 1,25	76,1 $\pm$ 1,48	75,5 $\pm$ 1,11 #	79,4 $\pm$ 1,39

Примітки: 1. \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; 2. # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів із ФВ  $\geq$  36 %; 3.  $\nabla$  - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів із ФВ 26-35 %.



Аналіз результатів, наведених у табл. 5.6, дозволяє дійти висновку, що найбільш виражені зміни ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показників гемодинаміки у пацієнтів із ХСН поєднуються з найбільш значущим зниженням показника ФВ ЛШ [11]. Так, в групі пацієнтів з ФВ  $\leq 25$  % порівняно з групою ФВ  $\geq 36$  % спостерігається достовірне збільшення показників КДР ЛШ, КДО ЛШ та ЛП відповідно на 12 %, 24 % та 8 %. Рівень АТс. також достовірно нижчий на 11 % в групі ФВ  $\leq 25$  %. За величиною ІМТ групи достовірно не відрізнялися. Найбільш значуще зниження показника дистанції 6-хвилинної ходи на 27 % порівняно з ФВ  $\geq 36$  %, виявилось в групі пацієнтів з ФВ  $\leq 25$  %. Це вказує на найбільш суттєве зниження толерантності пацієнтів до фізичного навантаження в цій групі і збігається з даними літератури [12].

Результати досліджень показників кардіо- і гемодинаміки при різних захворюваннях або їх поєднанні показали, що зміни показників порожнин серця, ступінь його гіпертрофії, зміни системного АТс. і АТд. при ДКМП, при ІХС з ГХ та ІХС без ГХ мають однонаправлений характер, відрізняючись при різних діагнозах тільки кількісно [13]. Так, ЧСС в усіх групах за діагнозом достовірно відрізнялася від контролю, поряд з цим в групі ДКМП ЧСС була достовірно вища ніж у групі ІХС з ГХ та ІХС без ГХ відповідно на 7 % та 12 % (табл. 5.7). Показник КДР ЛШ також достовірно збільшений у всіх трьох групах пацієнтів порівняно з групою контролю, але в групі ДКМП його збільшення було найбільш суттєве в порівнянні з групою ІХС з ГХ (на 8 %) та ІХС без ГХ (на 10 %).

Найбільший ступінь збільшення величини КДО на 101 % порівняно з контролем спостерігається в групі ДКМП, при порівнянні груп цей показник також виявився найвищим в групі ДКМП порівняно з групами ІХС з ГХ та ІХС без ГХ, відповідно на 11 % та 22 %.

Таблиця 5.7.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від діагнозу.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН		
		ДКМП	ІХС з ГХ	ІХС без ГХ
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	87,6 ± 1,69*	81,8 ± 1,40*∇	77,4 ± 2,86∇
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	7,0 ± 0,10*	6,6 ± 0,10*∇	6,4 ± 0,21*∇
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	257,5 ± 7,92*	231,4 ± 7,94 *∇	211,2 ± 15,3 *∇
ЛП, см	2,98 ± 0,09	5,08 ± 0,09*	4,96 ± 0,07*	5,25 ± 0,12*
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	30,8 ± 1,08*	33,9 ± 0,96*	32,4 ± 2,02*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	134,9 ± 4,25*	119,7 ± 4,28 *∇	115,1 ± 8,93 *∇
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	26,0 ± 0,63	28,6 ± 0,56	26,1 ± 0,97
б-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	379,3 ± 26,5*	358,5 ± 19,8*	328,4 ± 53,1 *
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	109,6 ± 1,71*#	125,9 ± 1,78	110,6 ± 2,84 *#
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	73,1 ± 1,10#	80,1 ± 1,08	72,9 ± 1,14 *#

Примітки: \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ІХС з ГХ; ∇ - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ДКМП.

Достовірне збільшення ЛП виявилось у всіх трьох підгрупах пацієнтів в порівнянні з контролем, проте між собою ці підгрупи достовірно не відрізнялися. При різних ступенях вираженості змін вивчених показників кінцевий результат, характерний для ХСН, – зменшення скоротливої функції ЛШ, а також зниження толерантності пацієнтів до фізичних навантажень встановлено у всіх трьох підгрупах обстежених, причому за цими двома показниками достовірної різниці в підгрупах виявлено не було [12, 14]. При аналізі величини показника АТс. було виявлено, що в підгрупі ІХС з ГХ він

був вищим за пацієнтів з підгруп ІХС без ГХ та ДКМП відповідно на 15 % та 14 %.

Наші дослідження показали, що зміни показників кардіо- і гемодинаміки у пацієнтів з ХСН достовірно відрізняються від контрольних значень в усіх підгрупах за давністю розвитку ХСН (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки у пацієнтів із ХСН залежно від давності захворювання.

Показники	Практично здорові особи	Пацієнти із ХСН			
		< 12 міс.	12-24 міс.	24-48 міс.	> 48 міс.
ЧСС, уд/хв	73,3 ± 1,72	84,7 ± 1,84*	84,2 ± 2,10*	81,8 ± 1,94*	81,4 ± 2,80*
КДР ЛШ, см	4,74 ± 0,10	6,6 ± 0,13*	6,8 ± 0,13*	6,9 ± 0,14*	6,5 ± 0,20*
КДО ЛШ, мл	126,9 ± 2,94	225,7 ± 9,63*	243,0 ± 10,0*	252,8 ± 10,58*	224,0 ± 15,40*
ЛП, см	2,98 ± 0,09	4,9 ± 0,07*	5,0 ± 0,11*	5,1 ± 0,09*	5,2 ± 0,14*
ФВ ЛШ, %	60,6 ± 0,51	32,3 ± 1,42*	32,5 ± 1,33*	32,7 ± 1,17*	33,7 ± 1,69*
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	63,0 ± 1,59	119,5 ± 5,20*	128,0 ± 5,61*	130,0 ± 5,42*	116,2 ± 8,93*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,58	26,5 ± 0,68	27,0 ± 0,83	27,4 ± 0,71	30,0 ± 1,09
б-хв.тест, м	649,2 ± 10,8	369,8 ± 29,67*	371,2 ± 29,08*	372,6 ± 26,85*	301,7 ± 49,88*
АТс., мм.рт.ст.	126,9 ± 2,03	118,3 ± 2,45*	117,6 ± 2,67*	117,3 ± 2,46*	124,6 ± 3,56
АТд., мм.рт.ст.	76,7 ± 1,25	77,4 ± 1,36	76,3 ± 1,63	75,8 ± 1,47	79,6 ± 1,75

Примітки: \* - вірогідні відмінності (p < 0,05) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності (p < 0,05) порівняно до пацієнтів з давністю захворювання < 12 міс.

Так, показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця, такі як КДР ЛШ, КДО ЛШ, ЛП, ФВ ЛШ достовірно відрізняються від контрольних значень в усіх підгрупах, проте різниця між підгрупами не є статистично значущою. Показник тесту 6-хвилинної ходи також достовірно нижчий в усіх підгрупах порівняно з контрольним показником, проте між собою підгрупи також достовірно не відрізняються, що свідчить про те, що ступінь зниження толерантності до фізичних навантажень, ймовірно, не залежить від давності розвитку симптомів ХСН [15]. Показник ЧСС збільшений на 15 % в підгрупі з давністю захворювання < 12 місяців, зберігаючись, відповідно, на 12 %, 15 % і 14 % вище за контроль в підгрупах з давністю захворювання 12-24 місяці, 24-48 місяців і > 48 місяців відповідно. Величина КДО є достовірно вищою за контрольну на 78-95 % починаючи з підгрупи < 12 місяців і до підгрупи > 48 міс. Така ж тенденція спостерігається в показника величини ЛП, який достовірно вищий за контроль на 66-67 % в підгрупах 24-48 місяців і > 48 місяців від початку розвитку захворювання.

Зниження ФВ ЛШ в середньому на 48-49 % від початку розвитку захворювання до > 48 місяців спостереження вказує на те, що скоротлива функція серця знижується вже на ранніх стадіях формування серцевої недостатності (менше 12 місяців) і залишається суттєво зниженою незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності [16, 17].

## **Висновки до розділу 5**

Аналіз показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показників гемодинаміки в підгрупах за статтю мають певні відмінності, у пацієнтів-чоловіків зміни досліджуваних показників були більш

вираженими порівняно із жінками-пацієнтами, однак не досягали рівня достовірності.

Аналіз показників, отриманих в результаті ехокардіографічного дослідження, свідчить про значні зміни структури серця у пацієнтів з ХСН. У пацієнтів з ХСН та супутньою ФП спостерігаються достовірні відмінності за деякими показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця порівняно з пацієнтами з ХСН та з синусовим ритмом, зокрема привертає увагу достовірне збільшення величин показників КДО, КДР та розмірів ЛП, а також зменшення ФВ ЛШ у пацієнтів з ФП.

Стадія розвитку ХСН, а також ФК впливають на показники гемодинаміки і лежать в основі порушень скорочувальної функції серця і формуванні характеру клінічного протікання захворювання. Зі збільшенням стадії ХСН та ФК поглиблюються зміни аналізованих показників, які включають зниження скоротливої здатності ЛШ, збільшення порожнин серця, зниження толерантності до фізичних навантажень.

При аналізі впливу давності розвитку симптомів ХСН на показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки, не було виявлено достовірно значущої різниці в підгрупах. Це дозволяє припустити, що аналізовані показники погіршуються вже на ранніх термінах ХСН, і залишаються такими незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 5:

1. Lyzogub V.G., Savchenko A.V., Zapeka J.S., Baytser M.S. Застосування 6-хвилинного тесту з ходьбою в кардіології // Перший Незалежний Науковий Вісник. 2015. №4-1. С. 12-16.

2. Філатова О. Л. и др. 18-місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі // *Perspective*. – 2017. – Т. 383. – №. 15. – С. 999-1008.
3. Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Парашенюк Л.П. та ін. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Сімейна медицина*. 2017. №4 (72). С.113-116.
2. Амосова К.М., Черняєва К.І., Руденко Ю.В. та ін. Вікові та гендерні відмінності фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Серце і судини*. № 4(2018); 4:53-61. doi: 10.3978/HV2018-4-53.
3. Шейко С.О. Фібриляція передсердь у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю і анемічним синдромом // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2015. №4 (52). С.
4. Бідзіля П. П. Структурно-функціональні зміни серця при хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі зайвої ваги залежно від наявності та форми фібриляції передсердь / П. П. Бідзіля, В. Г. Каджарян // *Запорожский медицинский журнал*. - 2021. - Т. 23, №4(127). – С. 469-475. - DOI: 10.14739/2310-1210.2021.4.232568.
5. Скибчик В.А. Хронічна серцева недостатність: нові підходи до діагностики та лікування. *Ліки України*. №10 (206). 2016. С.33-42.
6. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування /за редакцією Коваленка В.М., Лутая М.І., Сіренка Ю.М. та ін. Асоціація кардіологів України, 2021р. 263 с.

7. Функціональна діагностика : підручник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закл. (ф-тів) післядипломної освіти МОЗ України / О. Й. Жарінов, Ю. А. Іванів, В. О. Куць [та ін.] ; за ред.: О. Й. Жарінова, Ю. А. Іваніва, В. О. Куця ; рец. Л. Г. Воронков [та ін.]. - Вид. 2-ге, допов. і перероб. - Київ : Четверта хвиля, 2021. - 784 с.
8. Katz A.M. (2000) Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 381 p. Посилання: (<https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-14-uk/glava-2-hronichna-sertseva-nedostatnist/>)
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129-2200 doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
10. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):11-1-7.
11. В. А. Потабашній Особливості діагностики гіпертрофії лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності, асоційованій з ішемічною хворобою серця і артеріальною гіпертензією у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легенів // Медичні перспективи. 2005. №3.
12. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted county, Minnesota. Circulation. 2007;115:1982-1990. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763
13. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012 Sep-Oct;21(5):365-71. doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22227365.
14. Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого

шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті / К. М. Амосова, О. В. Василенко, Ю. В. Руденко та ін. Український терапевтичний журнал. - 2018. - № 2. - С. 5-13. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ\\_2018\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2018_2_3).

15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):132-1-60.



## РОЗДІЛ 6. УЗАГАЛЬНЕННЯ

На сьогоднішній день ХСН залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології через значну розповсюдженість, високий рівень смертності та великі затрати на лікування хворих [1]. Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч в галузі дослідження патогенезу та пошуків поліпшення лікувальних підходів, ХСН залишається одним з найважчих та прогностично несприятливих синдромів, який ускладнює перебіг багатьох захворювань серцево-судинної системи [2].

У низці досліджень було продемонстровано, що у патогенезі ХСН важливу роль відіграє оксидативний стрес, сутність якого полягає у дисбалансі між активністю про- та антиоксидантних систем на користь надмірного утворення активних форм кисню, в тому числі і вільних радикалів, з одночасним зниженням активності антиоксидантних ензимних систем захисту [3-5].

Розвиток оксидативного стресу тісно взаємопов'язаний з активацією системної запальної реакції у вигляді надмірного утворення прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-6 та інших, на фоні змін функціональної активності імунокомпетентних клітин [6]. Збільшення продукції прозапальних цитокінів активує iNOS, яка експресується переважно в імунокомпетентних клітинах та кардіоміоцитах [7]. Внаслідок активації iNOS у кровотік потрапляє велика кількість продуктів NO-синтазної реакції – цитруліну та оксиду азоту, який у високих концентраціях чинить цитотоксичну дію [8].

Вищезазначені патофізіологічні реакції при ХСН досліджувались низкою авторів [9-11], проте даних стосовно змін цих показників у пацієнтів із ХСН, яка супроводжується систолічною дисфункцією лівого шлуночка, недостатньо, і подекуди вони є суперечливими. Тому дослідження показників

оксидативного стресу, антиоксидантного захисту та імунозапальної активації на сьогоднішній день є досить актуальним і має на меті вдосконалення підходів до діагностики та лікування таких пацієнтів.

В дисертаційній роботі було досліджено вміст прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 в крові пацієнтів із ХСН, а також спонтанну та індуквану продукцію цих цитокінів в культурі моноклеарних клітин після 24-годинної інкубації. Також досліджено показники функціональної активності моноцитів у тесті з нітросинім тетразолієм, який використовується для виявлення так званих активованих гранулоцитів і моноцитів (НСТ-тест спонтанний та індукований), про що більш детально викладено в розділі 3 даної роботи.

В результаті проведених досліджень було встановлено підвищення рівня обох прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$  та IL-6 в крові пацієнтів із ХСН в порівнянні з контрольними рівнями, що свідчить про імунозапальну активацію при ХСН. Відповідно до імунозапальної теорії патогенезу серцевої недостатності саме неспецифічна активація моноцитів та макрофагів в крові та міжтканинній рідині є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, які є ключовими факторами, що індують запальну реакцію та гострофазову відповідь організму. TNF- $\alpha$  продукують, в основному, макрофаги, які активуються на місці тканинної деструкції в міокарді або на периферії, а також кардіоміоцити, які спроможні самостійно продукувати TNF- $\alpha$  при напруженні стінки міокарду (діастолічному стресі), причому чим вищий рівень кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку, тим більша кількість цитокіну продукується. Під його впливом на клітини ендотелію відбувається зміна електричного потенціалу мембрани ендотеліоциту, стимуляція синтезу IL-6, пригнічення активності протеїну С, підвищення прокоагулянтної активності тощо.

Показано, що вміст досліджуваних цитокінів достовірно вищий в підгрупі пацієнтів з важчим протіканням ХСН – в підгрупі ФК III + ФК IV, а також у пацієнтів з нижчою ФВ ( $\leq 25\%$  і  $26-35\%$ ) порівняно з контролем.

Продемонстровано зростання цитокінпродукуючої здатності МНПК пацієнтів із ХСН, як спонтанної, так і індукованої. Звертає увагу, що продукція ІЛ-6 виявилася більшою порівняно із продукцією TNF- $\alpha$ . Крім того, різниця між величинами показників спонтанної та індукованої продукції ІЛ-6 значно менша практично у всіх підгрупах порівняно із TNF- $\alpha$ . Відомо, що синтез ІЛ-6 після впливу екзо- або ендогенних факторів починається негайно, що має велике значення у швидкому формуванні імунної відповіді організму на чужорідні патогени. Гіперекспресія ІЛ-6 відзначається також на тлі гіпоксичного стресу.

В результаті власних досліджень було показано, що в загальній групі пацієнтів із ХСН відбувалося достовірне підвищення функціональної активності моноцитів в спонтанному та індукованому НСТ-тесті по відношенню до групи практично здорових осіб. Встановлено також, що у пацієнтів з ХСН усіх досліджуваних підгруп величини спонтанного та індукованого НСТ-тестів були дуже близькими та достовірно не відрізнялися між собою, що може свідчити про значну активацію моноцитів у цих пацієнтів та зниження їх резервних можливостей. При цьому коефіцієнт активації, який характеризує функціональний резерв клітин, достовірно знижувався. Отримані результати, ймовірно, свідчать про активацію кисень-залежного метаболізму, посилення окисно-відновних процесів в клітинах та поглиблення запального процесу.

В нашій роботі досліджено показники вільнорадикального окислення білків та ліпідів в сироватці крові, а також активність ферментних антиоксидантних систем захисту. Поряд з цим досліджувався рівень

амінокислоти цитруліну в сироватці крові, а також в культурі мононуклеарних клітин (спонтанна та індукована його продукція), про що більш детально описано в 4 розділі роботи.

В результаті проведених досліджень продемонстровано, що у пацієнтів з ХСН має місце розвиток оксидативного стресу, про що свідчить зростання рівня продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на фоні зниження активності основних ферментних систем антиоксидантного захисту – СОД і каталази. При цьому практично у всіх підгрупах пацієнтів, що досліджувалися, в більшій мірі спостерігалась інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків порівняно з ліпідами, що може мати наслідком порушення скоротливої здатності кардіоміоцитів, порушення провідності тощо. Зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, зокрема, СОД і каталази, може сприяти підсиленню процесів утворення АФК та окисної модифікації макромолекул. З огляду на те, що активність ферментів антиоксидантного захисту знижується в меншій мірі порівняно із зростанням продуктів вільнорадикального окиснення білкових та ліпідних молекул, очевидно, що оксидативний стрес розвивається в першу чергу за рахунок посиленого утворення прооксидантів. Значна активація вільнорадикальних процесів окиснення та поглиблення оксидативного стресу можуть брати участь в механізмах розвитку міокардіальної дисфункції, гіпертрофії, ремоделювання міокарду. Оксидативний стрес зумовлює зниження толерантності до фізичного навантаження і м'язової слабкості у пацієнтів з ХСН через порушення транспорту іонів кальцію і зміни чутливості міофіламентів до кальцію.

На основі проведених експериментальних досліджень та їх аналізу вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як показника, який може характеризувати

активність iNOS. Активність саме iNOS, яка значно підвищується за умов активації імунокомпетентних клітин, що відповідають за розвиток системного запалення, призводить до значної активації вільнорадикального окиснення та поглиблення оксидативного стресу. Високі концентрації NO, які продукуються за участі iNOS, чинять пряму цитотоксичну та імуногенну дію, активують процеси інтерстиційного росту та фіброзу, що ,в свою чергу, підсилює негативну інотропну дію на міокард і викликає його ремоделювання та подальше погіршення функції.

Оцінка активності iNOS за величиною вмісту цитруліну дозволяє більш точно встановити ризик несприятливого перебігу захворювання, визначити ступінь важкості перебігу захворювання і тим самим підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, зокрема, ХСН.

Показане в роботі достовірне збільшення рівня загального цитруліну в сироватці крові пацієнтів із ХСН може свідчити про ризик розвитку порушень функціональної активності нирок у цих пацієнтів. Продемонстровано однонаправленість змін вмісту цитруліну у мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові у здорових осіб та у пацієнтів з ХСН. Отримані результати закладають основу для подальшого використання показника рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та ХСН, а також розвиток різних коморбідних станів, зокрема порушення функціонування нирок.

В результаті дослідження показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця і показників гемодинаміки встановлено, що в підгрупах за статтю мають певні відмінності, у пацієнтів-чоловіків зміни досліджуваних

показників були більш вираженими порівняно із жінками-пацієнтами, однак не досягали рівня достовірності.

Показано, що у пацієнтів з ХСН та супутньою ФП має місце достовірне збільшення величин показників КДО ЛШ, КДР ЛШ та розмірів ЛП, а також зменшення ФВ ЛШ. Продемонстровано, що зі збільшенням стадії ХСН та ФК поглиблюються зміни показників, що вивчалися, які включають зниження скоротливої здатності ЛШ, збільшення порожнин серця, зниження толерантності до фізичних навантажень за даними тесту 6-хвилинної ходи. Однак в підгрупах залежно від давності розвитку симптомів ХСН не було виявлено достовірно значущої різниці у величинах показників, що досліджувалися, що дозволяє припустити, що ці показники погіршуються вже на ранніх термінах ХСН, і залишаються такими незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності.

Отримані в нашій роботі результати мають важливе практичне значення для біологічної та медичної науки. Дослідження показників оксидативного стресу та імунозапальної активації є вагомим внеском, який розширює розуміння патофізіологічних механізмів прогресування ХСН.

Отримані результати закладають основу для подальшого використання показника рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та ХСН. Рівень цитруліну в сироватці крові може виступати маркером раннього порушення функції нирок.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 6:

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Halade G.V., Lee D.H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine.* 2022 May;79:103992. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103992.
3. Yokota T., Kinugawa S., Hirabayashi K. et al. Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in heart failure patients. *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2272. doi: 10.1038/s41598-021-81736-0.
4. de Koning M.L.Y., Emmens J.E., Romero-Hernández E. et al. Systemic oxidative stress associates with disease severity and outcome in patients with new-onset or worsening heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2023 Aug;112(8):1056-1066. doi: 10.1007/s00392-023-02171-x.
5. D'Oria R., Schipani R., Leonardini A. et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 May 14;2020:5732956. doi: 10.1155/2020/5732956.
6. Ribeiro-Samora G.A., Rabelo L.A., Ferreira A.C.C. et al. Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Aug 7;50(9):e6393. doi: 10.1590/1414-431X20176393.
7. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Oct;38(10):705-10. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05580.x.

8. Rutkowski R., Pancewicz S.A., Rutkowski K., Rutkowska J. Znaczenie reaktywnych form tlenu i azotu w patomechanizmie procesu zapalnego [Reactive oxygen and nitrogen species in inflammatory process]. *Pol Merkur Lekarski*. 2007 Aug;23(134):131-6. Polish.
9. Mongirdienė A., Skrodenis L., Varoneckaitė L. et al. Reactive Oxygen Species Induced Pathways in Heart Failure Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2022 Mar 3;10(3):602. doi: 10.3390/biomedicines10030602.
10. van der Pol A., van Gilst W.H., Voors A.A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):425-435. doi: 10.1002/ejhf.1320.
11. Dhalla N.S., Elimban V., Bartekova M., Adameova A. Involvement of Oxidative Stress in the Development of Subcellular Defects and Heart Disease. *Biomedicines*. 2022 Feb 7;10(2):393. doi: 10.3390/biomedicines10020393.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення ролі системної імунозапальної активації та оксидативного стресу в патогенезі ХСН та продемонстровано функціональний взаємозв'язок між реакціями системного імунітету та інтенсивністю оксидативного стресу, при цьому важливою зв'язувальною ланкою може виступати активація iNOS у мононуклеарних клітинах крові та серцево-судинної системи.

1. Встановлено підсилення імунозапальної активації імунокomпетентних клітин, зокрема, підвищення рівня прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$  і IL-6 ( $p < 0,05$ ), яке мало місце у всіх пацієнтів з ХСН. Продемонстровано зростання величини показника НСТ-тесту ( $p < 0,05$ ), що може свідчити як про посилення окисно-відновних процесів в клітинах, так і про поглиблення запального процесу аутогенного походження. При цьому у пацієнтів з ХСН усіх досліджуваних підгруп величини спонтанного та індукованого НСТ-тестів були дуже близькими та достовірно не відрізнялися між собою, що може свідчити про значну активацію моноцитів у цих пацієнтів та зниження їх резервних можливостей. Встановлені зміни можуть сприяти підтримці запалення низької градації в організмі та призводити до подальшого прогресування патологічного процесу.
2. Показано, що у пацієнтів із ХСН має місце розвиток оксидативного стресу, про що свідчить зростання рівня продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків ( $p < 0,05$ ) на фоні зниження активності СОД і каталази ( $p < 0,05$ ). При цьому практично у всіх пацієнтів спостерігалась більша інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків порівняно з ліпідами. Враховуючи те, що активність ферментів антиоксидатного захисту знижується в меншій мірі порівняно із зростанням продуктів

вільнорадикального окиснення білкових та ліпідних молекул, очевидно, що оксидативний стрес розвивається в першу чергу за рахунок зростання утворення прооксидантів.

3. Вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як показника, що може характеризувати активність iNOS. Продемонстровано однонаправленість змін вмісту цитруліну, а саме його зростання ( $p < 0,05$ ) у мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові у здорових осіб та у пацієнтів з ХСН. Зростання рівня цитруліну в сироватці крові може свідчити також про раннє порушення функціональної активності проксимальних каналців нирок. Продемонстровані результати закладають основу для подальшого використання показника рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та ХСН, а також розвиток різних коморбідних станів, зокрема порушення функціонування нирок.
4. Продемонстровано значні зміни величин показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця і показників гемодинаміки у пацієнтів з ХСН всіх підгруп, що досліджувалися. У пацієнтів з ХСН та супутньою ФП звертає увагу достовірне збільшення ( $p < 0,05$ ) величин показників КДО, КДР та розмірів ЛП, а також зменшення ( $p < 0,05$ ) ФВ ЛШ. Зі збільшенням стадії ХСН та ФК поглиблюються зміни показників, що вивчалися, які включають зниження скоротливої здатності ЛШ, збільшення порожнин серця, зниження толерантності до фізичних навантажень. Не виявлено достовірно значущої різниці у величинах показників, що досліджувалися, в підгрупах залежно від давності розвитку симптомів ХСН, що дозволяє припустити, що ці показники погіршуються вже на ранніх

термінах ХСН, і залишаються такими незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності.

## ДОДАТКИ



Міністерство освіти і науки України  
**НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
 ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ**

вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., 16602  
 тел.: (04631) 7-19-67, факс: (04631) 2-53-09  
 e-mail: [ndu@ndu.edu.ua](mailto:ndu@ndu.edu.ua), код ЄДРПОУ 02125668

10.01.2024 № Др.14/15 На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

Акт про впровадження в навчальний процес Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя результатів дисертаційного дослідження  
 Ліпкан Наїри Георгіївни

Результати наукового дослідження в рамках виконання дисертаційної роботи за темою «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія були використані під час викладання навчальних курсів «Фізіологія людини і тварин», «Системна фізіологія», «Основи патофізіології» у Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя в період 2021-2023 н.р.

Використання отриманих результатів дозволяє поглибити розуміння студентами патогенетичних механізмів розвитку патологій серцево-судинної системи людини.

Ректор



Олександр САМОЙЛЕНКО

000587