



УДК 612.015.3+612.17]-02:616.12-005.4

PATHOGENETIC CONNECTIONS BETWEEN VARIOUS LINKS OF METABOLISM AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN PATIENTS WITH CHD**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІЗНИМИ ЛАНКАМИ МЕТАБОЛІЗМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІХС****Chekalina N.I. / Чекаліна Н.І.***d.med.s., as. prof. / д.мед.н., доц..*

ORCID: 0000-0003-1111-9472

*Poltava State Medical University,**23 Shevchenko str., Poltava, Ukraine, 36011**Полтавський державний медичний університет,**вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011*

Анотація. У статті представлено дані, що відображають взаємозв'язки між показниками ліпідного спектру крові, функціонального стану печінки, гемокоагуляції, хронічного системного запалення, ішемії міокарда та стану центральної гемодинаміки у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС). За допомогою кореляційного аналізу визначено провідну роль хронічного системного запалення у патогенезі ІХС та опосередкованих нею порушень центральної гемодинаміки. Зазначено можливі мішені лікувального впливу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне системне запалення, дисліпідемія, центральна гемодинаміка, кореляційний аналіз.

Introduction.

Проблема ішемічної хвороби серця (ІХС) та її морфологічної основи – атеросклерозу (АС) – є одним з найбільш пріоритетних напрямків наукових досліджень у світі, оскільки ІХС посідає перше місце в структурі смертності від усіх причин, охоплюючи більш, ніж третину працездатного населення [1]. Близько 65 % у структурі смертності від серцево-судинних захворювань в Україні складає ІХС [2]. Незважаючи на численні дослідження у даному напрямку та новітні діагностичні й лікувальні методи, що впроваджуються, суттєвого результату щодо зменшення захворюваності та смертності з приводу ІХС досі не досягнуто. Саме тому вивчення патогенетичних ланок ІХС та АС з метою пошуку мішеней лікувального впливу є актуальним та перспективним.

На сьогодні детально вивчено патогенез АС, зміни, що відбуваються на різних рівнях структурної організації судинного русла, та процеси, що їх зумовлюють [3]. Визначено провідну роль ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, хронічного системного запалення (ХСЗ), тощо [4]. Проте, недостатньо вивчені взаємозв'язки між різними ланками та показниками структурно-функціонального стану серця, що може відкрити нові підходи до підбору патогенетично обґрунтованого персоналізованого лікування.

Метою нашого дослідження було визначення взаємозв'язків між показниками ліпідного обміну, печінкового метаболізму, хронічного системного запалення, ішемії міокарда та центральної гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця.



Materials and methods of research.

У одномоментному когортному клінічному дослідженні взяло участь 48 осіб $55 \pm 3,7$ років, 26 чоловіків та 22 жінок, хворих на стабільну ІХС, I-II функціональний клас (ФК), серцева недостатність (СН) 0-I ступеню. Перед проведенням комплексного обстеження, всі пацієнти дали згоду на участь у дослідженні шляхом підписання інформованої згоди, згідно з умовами Гельсинської декларації 1975 року та її переглядів, а також, Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 690 (від 23.09.2009 р.).

Критеріями включення до дослідження були наявність зазначеного діагнозу ІХС, встановленого згідно з відповідним Уніфікованим протоколом, фаза стабілізації протягом двох місяців та більше, наявність комплаєнсу [5], Критеріями виключення були артеріальна гіпертензія вище II стадії, складні порушення ритму і провідності серця, вади серця, наявність хронічної ниркової, печінкової недостатності, ревматичні, онкологічні захворювання, цукровий діабет.

Для досягнення поставленої мети пацієнтам були проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Визначали показники ліпідного спектру крові – загальний холестерин (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП), тригліцериди (ТГ) методом імуноферментного аналізу; ферменти аланінамінотрансфераза (АлТ), аспартатамінотрансфераза (АсТ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ) та білірубін – фотоколориметричним методом. Визначали рівні цитокінів (ЦК) у крові – фактору некрозу пухлини α (TNF α), інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-10 (IL-10) у сироватці крові імуноферментним методом. Експресію гену mRNA інгібітора каппа В α (I κ B α) ядерного фактору каппа В (NF- κ B) у мононуклеарах периферичної крові визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) [6]. Еходопплеркардіографію (Ехо) проводили на ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія) за стандартною методикою. Визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, кінцевий діастолічний об'єм (КДО ЛШ), кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ, діаметр лівого передсердя (ЛП). Визначали глобальну скоротливу здатність ЛШ за його ударним об'ємом (УО) та фракцією викиду (ФВ). Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за станом трансмітрального кровотоку, а саме – за співвідношенням швидкостей раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення (Е/А) та часом уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) [7].

Отримані дані були використані для виявлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками у хворих на ІХС.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми KyPlot 6.0 (KyensLab Inc.). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Пошук взаємозв'язків між показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та, за умов ненормального розподілу, за Спірменом. Кореляційні зв'язки вважали сильними (тісними) при значенні коефіцієнту кореляції $r \geq 0,7$, помірної сили –



при $0,3 < r < 0,7$, слабкими – при $r \leq 0,3$. Дані вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження.

В усіх хворих на ІХС було визначено дисліпідемію: був підвищений рівень ХС, ХС ЛПНЩ, у 39 % – рівень ТГ. Рівні печінкових ферменти (АлТ, АсТ, ЛФ, ГГТП) були у межах референсних значень, білірубін та його фракції відповідали межах норми, але ми залучили ці показники до кореляційного аналізу з метою пошуку патогенетичних взаємозв'язків між різними ланками метаболізму. У 87 % хворих був підвищений рівень ІЛ-1, у 94 % – $TNF\alpha$, рівень ІЛ-10 був підвищений у 28 % хворих.

За даними ЕхоКГ, всі хворі мали порушення діастолічної функції ЛШ, переважна більшість – за типом порушення релаксації, 6 % – за типом ІІ (псевдонормалізація). ФВ ЛШ була в межах фізіологічної норми. Діаметр ЛП був збільшеним у 74 % хворих.

Дані кореляційного аналізу, що мали статистичну значимість, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Результати кореляційного аналізу досліджуваних показників хворих на ІХС

Показник 1	Показник 2	Коефіцієнт кореляції, r	Рівень значимості, p <
ХС	ХС ЛПНЩ	0,760	0,001
ХС	ХС ЛПВЩ	0,429	0,05
ХС	ТГ	0,582	0,001
ХС	ІКВ α	0,503	0,01
ХС ЛПНЩ	ТГ	0,483	0,01
ХС ЛПНЩ	ІкВ α	0,453	0,01
АлТ	АсТ	0,657	0,001
АлТ	ГГТП	0,394	0,001
АлТ	ЛФ	0,475	0,01
АсТ	ГГТП	0,441	0,01
ГГТП	ЛФ	0,534	0,001
ІЛ-1	ІкВ α	0,396	0,05
$TNF\alpha$	ІкВ α	0,392	0,05
$TNF\alpha$	ІЛ-10	- 0,446	0,01
$TNF\alpha$	DT	0,395	0,01
ФВ ЛШ	DT	- 0,564	0,001
Е/А	DT	- 0,421	0,05
Е/А	ЛП	- 0,484	0,01

Автор – Чекаліна Н.І.

Отримані результати дозволили виявити тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального ХС та ХС ЛПНЩ, що має, певною мірою, функціональний характер. Так само, прямі кореляційні зв'язки середньої сили були виявлені між ХС та ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ТГ.



Печінкові ферменти, незважаючи на те, що їхні рівні були у межах референсних значень, мали між собою середньої сили прямі кореляційні зв'язки.

Рівень експресії mRNA I κ B α , що відображає транскрипційну активність NF- κ B, мав середньої сили кореляційні зв'язки з обома прозапальними ЦК – TNF α та IL-1. Між TNF α та протизапальним ЦК IL-10 виявлено середньої сили зворотній кореляційний зв'язок.

Також, визначено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між складовими, що відображають діастолічну функцію ЛШ – DT та E/A, E/A та діаметром ЛП. ФВ ЛШ негативно корелювала з DT, що демонструє функціональний зв'язок систолічної та діастолічної функції ЛШ.

Між кластерами «ліпідний спектр крові», «хронічне системне запалення» та «центральна гемодинаміка», у які можна було об'єднати досліджувані показники, знайдені кореляційні зв'язки, які відображають патогенетичні компоненти ІХС та їхній взаємний вплив (Малюнок 1).



Малюнок 1 – Взаємозв'язки між ліпідним обміном, хронічним системним запаленням та гемодинамічними параметрами у хворих на ІХС.

Автор – Чекаліна Н.І.

Обговорення та аналіз результатів.

Порушення ліпідного спектру крові, що було визначено у хворих на ІХС, є неодмінним компонентом АС з наступними змінами органів-мішеней [3]. В умовах гіперхолестеринемії відбувається ліпопероксидація, рекрутинг макрофагів до стінки артерій зі створенням депозитів ХС, ушкодження ЕТ з експресією прозапальних молекул, що тісно пов'язано з активацією імунокомпетентних клітин та продукцією ЦК, опосередкованою активацією NF- κ B, активуючого протеїну 1, тощо [4,8]. Визначені кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру крові та рівнем експресії I κ B α , свідчать про патогенетичні взаємозв'язки між ХСЗ та дисліпідемією у досліджуваних хворих на ІХС, що цілком узгоджується з сучасними уявленнями про механізми атерогенезу [9].

Рівень експресії mRNA I κ B α мав прямі кореляційні зв'язки з вмістом



прозапальних ЦК, що обґрунтовує залежність їхньої продукції від активації NF- κ B [10]. Зворотній кореляційний зв'язок між IL-10 та TNF α підтверджує протизапальне спрямування IL-10 [11].

Систолічна та діастолічна функція серця тісно пов'язані, Підвищення тиску у камерах серця формується на тлі зменшення здатності міокарда до релаксації з поступовим формуванням його жорсткості. В умовах ішемії, метаболічних порушень через погіршення коронарного кровообігу відбувається деградація кардіоміоцитів шляхом апоптозу, некрозу, формування фіброзних та склеротичних змін міокарда [12]. Кореляційні зв'язки, визначені у нашому дослідженні, обґрунтовують патогенетичні ланки систоло-діастолічних порушень при ІХС.

При цьому, визначений зв'язок між рівнем TNF α та показником DT, який характеризує діастолічну функцію ЛШ, демонструє значимість активації ХСЗ у патогенезі порушень центральної гемодинаміки.

Висновки.

Таким чином, в результаті проведеного кореляційного аналізу визначено, що у патогенезі ІХС тісно пов'язані хронічне системне запалення, порушення ліпідного спектру крові та гемодинамічні зміни.

Виявлені зв'язки між досліджуваними показниками дозволяють спрямувати науковий пошук на вивчення тонких механізмів патогенезу атеросклерозу та ІХС для визначення мішеней медикаментозного впливу.

Висловлення вдячності.

Висловлюємо глибоку вдячність колективу Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики за допомогу у проведенні лабораторних досліджень.

Бібліографія.

1. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
2. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко, О.С. Сичов. – Київ: Моріон, 2019. – 239 с.
3. Fan J. Atherosclerosis: Known and unknown / J. Fan, T. Watanabe // *Pathol Int.* – 2022. – V. 72, № 3. - P. 151-160.
4. Brunetti N.D. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N.D. Brunetti, M. Correale, P.L. Pellegrino, I. Munno, L.D. Gennarj, A. Cuculo [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – V. 236, № 2. – P. 456-460.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця / Новини медицини і фармації. Кардіологія і ревматологія (тематичний номер). – 2016. – № 572. – С. 27-60.
6. Nolan T. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR / T. Nolan, R. E. Hands, S. A. Bustin // *Nature Protocols.* – 2006. - № 1. – P. 1559–1582.



7. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2008. - Vol. 9. - P. 438-448.

8. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis, E. Oikonomou, E. K. Economou [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2016. - Vol. 37, № 27. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw234>.

9. Voskresensky O.N. The antioxidant system, ontogenesis and ageing / O.N. Voskresensky., I.A. Zhutaev, V.N. Bobyrev, Yu.V. Bezugly // *Вопросы медицинской химии.* – 1982. –Т. 28, №. 1 – С. 14-27

10. Кайдашев І.П. Активация NF-κB при метаболічному синдромі / І.П. Кайдашев // *Фізіол. журн.* – 2012. – Т.58, №1. – С. 93-101.

11. Ткачук С.О. Зміни вмісту інтерлейкінів 1β, 10 при стеатогепатозі та ішемічному ураженні міокарда / С.О. Ткачук, Л.Є. Лаповець, Г.В. Башта, О.І. Мартянова // *Вісник проблем біології і медицини.* - 2017. - Вип. 1 (135). – С. 196-199.

12. Gordon J.W. Multiple facets of NF-κB in the heart: to be or not to NF-κB / J.W. Gordon, J.A. Shaw, L.A. Kirshenbaum // *Circ Res.* – 2011. – Vol.108, № 9. – P. 1122-1132.

References

1. Ievropeiska baza danykh statystychnoi informatsii «Zdorovia dlia vsikh», [European database of statistical information "Health for all"] [online]. Available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>. [Accessed 19 July 2023]. [in Ukrainian].

2. Kovalenko, V.M., Lutai, M.I., Sirenko, Yu.M., and Sychoy, O.S. (2019). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia* [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment] Kiev: Morion [in Ukrainian].

3. Fan, J. and Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.*, 72(3), pp.151-160. DOI: 10.1111/pin.13202.

4. Brunetti, N.D., Correale, M., Pellegrino, P.L., Munno, I., Gennarj, L.D., Cuculo, A., et al. (2014). Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis*, 236(2), pp.456-460. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037.

5. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. *Stabilna ishemichna khvoroba sertsia. Kardyolohiia i revmatolohiia (tematychnyi nomer)* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Stable ischemic heart disease] (2016). *Novyny medytsyny i farmatsii. Kardiologhiia ta revmatologhiia (tematychnyi nomer)* [News of medicine and pharmacy. Cardiology and rheumatology (thematic number)]. 572, 27-60. [in Ukrainian].

6. Nolan T., Hands, R.E. and Bustin S.A. (2006). Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nature Protocols*, 1, pp.1559–1582. DOI: 10.1038/nprot.2006.236.

7. Evangelista, A., Flachskampf, F., Lancellotti, P., Badano, L., Aguilar, R., Monaghan, M., Zamorano, J. and Nihoyannopoulos, P. (2008). European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr.*, 9(4), pp.438-448. DOI: 10.1093/ejechocard/jen174.

8. Tousoulis, D., Oikonomou, E., Economou, E.K., Crea, F. and Kaski, J.C. (2016). Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J.*, 37(22),



pp.1723-1732. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv759.

9. Voskresensky, O.N., Zhutaev, I.A., Bobyrev, V.N., & Bezugly, Yu.V. (1982). The antioxidant system, ontogenesis and ageing. *Voprosy Meditsinskoj Khimii* [Questions of Medicinal Chemistry], 28, 1, 14-27.

10. Kaidashev, I.P. (2012). Aktyvatsiia NF- κ B pry metabolichnomu syndromi [Activation of NF- κ B in metabolic syndrome]. *Fiziol. Zhurnal* [Physiological journal], 58, 1, 93-101. [In Ukrainian].

11. Tkachuk, S.O., Lapovets, L.Ie., Bashta, H.V. ta Martianova, O.I. (2017). Zminy vmistu interleukiniv 1β , 10 pry steatohepatozu ta ishemichnomu urazhenni miokarda [Changes in the content of interleukins 1β , 10 in steatohepatosis and ischemic myocardial damage]. *Visnyk problem biologii i medytsyny* [Herald of problems of biology and medicine], 1(135.), pp.196-199.

12. Gordon, J.W., Shaw, J.A. and Kirshenbaum, L.A. (2011). Multiple facets of NF- κ B in the heart: to be or not to NF- κ B. *Circ Res.*, 108(9), pp.1122-1132.

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226928.

Abstract. *The article presents data reflecting the relationship between the indicators of the blood lipid spectrum, the functional state of the liver, hemocoagulation, chronic systemic inflammation, myocardial ischemia and the state of central hemodynamics in patients with stable coronary heart disease (CHD). Using correlation analysis, the leading role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of coronary heart disease and the central hemodynamic disorders mediated by it was determined. Possible targets of therapeutic effect are indicated.*

Keywords: *coronary heart disease, chronic systemic inflammation, dyslipidemia, central hemodynamics, correlation analysis.*

Дана стаття є фрагментом НДР «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», 2019-2023 рр. (№ державної реєстрації 0119U1028)

Стаття надіслана: 25.09.2023

© Chekalina N.I.