

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ**

**факультет медико-фармацевтичних технологій  
кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему:**

**ДИНАМІКА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ  
ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

ЛДм21(1,5д) 02

спеціальності 224 Технології медичної діагнос-  
тики та лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Дар'я СЛЮСАР

**Керівник:** кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник,

доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та  
імунології

Олена КОШОВА

**Рецензент:** кандидат біологічних наук,

старший науковий співробітник,

доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної  
фізіології

Валентина ЧІКІТКІНА

Харків-2024

## АНОТАЦІЯ

**Дар'я СЛЮСАР. Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця – Рукопис.**

**Кваліфікаційна робота:** 51 с., 1 рис., 2 табл., 139 джерел літератури.

**Об'єкт дослідження** – біохімічні та імунологічні показники при ІХС.

**Предмет дослідження** – фізіологічні, біохімічні, імунологічні ознаки ІХС.

Проведено аналіз літератури щодо етіологічних чинників ішемічної хвороби серця, патогенетичної ролі запалення у розвитку захворювання. Проаналізовано рутинні та новітні маркери запалення та визначенно їх перспективність щодо використання у діагностика ІХС та кардіоваскулярних ускладнень.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, атеросклероз, біомаркери запалення.

## ABSTRACT

**Daria SLYUSAR. Dynamics of inflammation biomarkers in ischemic heart disease - Manuscript.**

**Qualification work:** 51 pages, 1 figurs, 2 tabl., 139 literature sources.

**The object of the study** – biochemical and immunological indicators in IHD.

**The subject of the study** – physiological, biochemical, immunological signs of IHD.

The literature analysis was conducted regarding the etiological factors of ischemic heart disease, the pathogenetic role of inflammation in the disease development. Routine and novel inflammation markers were analyzed, determining their potential for use in diagnosing IHD and its complications.

**Keywords:** ischemic heart disease, atherosclerosis, inflammation biomarkers.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВСТУП.....</b>                                                                                                                                   | <b>6</b>  |
| <b>Розділ 1. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ (огляд літератури) .....</b>                                                                                    | <b>10</b> |
| 1.1 Етіологія та класифікація ішемічної хвороби серця.....                                                                                          | 11        |
| 1.2 Класифікація ІХС.....                                                                                                                           | 14        |
| 1.3 Патогенез ішемічної хвороби серця.....                                                                                                          | 16        |
| 1.4 Лабораторна діагностика ІХС .....                                                                                                               | 17        |
| <b>Розділ 2. БІОМАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ.....</b>                                                            | <b>20</b> |
| 2.1 Запалення та його біологічна роль в організмі людини .....                                                                                      | 20        |
| 2.2 Роль запалення у патофізіології атеросклерозу.....                                                                                              | 23        |
| <b>Розділ 3. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ІХС .....</b>                                                                                          | <b>25</b> |
| 3.1 Характеристика традиційних біомаркерів запалення та їх динаміка при ІХС .....                                                                   | 25        |
| 3.1.1 Роль С-реактивного білка у діагностиці ІХС .....                                                                                              | 31        |
| 3.1.2 Значення цитокінів у діагностиці ІХС .....                                                                                                    | 34        |
| 3.2 Характеристика новітніх біомаркерів запалення та перспективи їх використання у діагностиці ІХС та прогнозуванні ризику розвитку ускладнень..... | 40        |
| 3.2.1 Біомаркер неоптерин .....                                                                                                                     | 40        |
| 3.2.2 Біомаркер фракталкін.....                                                                                                                     | 44        |
| 3.2.3 Біомаркер галектин .....                                                                                                                      | 45        |
| 3.2.4 Біомаркер ендотелін-1 .....                                                                                                                   | 48        |
| <b>ВИСНОВКИ .....</b>                                                                                                                               | <b>51</b> |
| <b>ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>                                                                                                            | <b>53</b> |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

|               |   |                                                                       |
|---------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| CRP           | – | C-реактивний білок                                                    |
| ET-1          | – | ендотелін 1                                                           |
| FKN           | – | фракталкін/CX3CL1                                                     |
| Gal-3         | – | галектин                                                              |
| ICAM-1        | – | молекули міжклітинної адгезії-1                                       |
| IF $\gamma$   | – | інтерферон- $\gamma$                                                  |
| IL-           | – | інтерлейкіни                                                          |
| MCP1          | – | Monocyte Chemotactic Protein 1 (моноцитарний хемотаксичний протеїн 1) |
| NF-kB         | – | ядерний фактор транскрипції каппа В                                   |
| NSTEMI        | – | інфаркт міокарду без підйому зубця ST                                 |
| STEMI         | – | інфаркт міокарду з підйомом зубця ST                                  |
| TGF $\beta$   | – | трансформуючий фактор росту $\beta$                                   |
| TNF- $\alpha$ | – | фактор некрозу пухлин альфа                                           |
| VCAM-1        | – | молекули судинно-клітинної адгезії-1                                  |
| АЛТ           | – | аланінамінотрансфераза                                                |
| АСТ           | – | аланінамінотрансфераза                                                |
| ГІМ           | – | гострий інфаркт міокарда                                              |
| ГКС           | – | гострий коронарний синдром                                            |
| ЕКГ           | – | електрокардіографія                                                   |
| ІМ            | – | інфаркт міокарда                                                      |
| ІМТ           | – | індекс маси тіла                                                      |
| ІХС           | – | ішемічна хвороба серця                                                |
| ЛПВЩ          | – | холестерин ліпопротеїдів високої щільності                            |
| ЛПНЩ          | – | ліпопротеїди низької щільності                                        |

|        |   |                                            |
|--------|---|--------------------------------------------|
| міРНК  | – | мікроРНК                                   |
| СРБ    | – | С-реактивного білку                        |
| ССЗ    | – | серцево-судинні захворювання               |
| ХІХС   | – | хронічна ішемічна хвороба серця            |
| ХСК    | – | хвороби системи кровообігу                 |
| ХСЛПНЦ | – | холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ЦД     | – | цукровий діабет                            |
| ЦД     | – | цукровий діабет                            |

## ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одне з найпоширеніших захворювань, що домінує у структурі захворюваності, залишається складною клінічною проблемою з багатьма питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу та лікування. ІХС є головною причиною смертності в усьому світі. Захворювання особливо актуальне для України оскільки, як свідчать статистичні дані, смертність від ІХС в країні набагато перевищує таку у Європі та в Америці. Щорічно в нашій країні реєструється понад 50 тис. нових випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ), з них 32% припадає на осіб працездатного віку, що створює низку соціально-економічних проблем [1, 3].

Епідеміологічні дослідження показують, що факторами ризику розвитку захворювання є куріння, зловживання алкоголем, недостатня фізична активність, нездорове та нерегулярне харчування, стрес, недосипання тощо. Провідна роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) належить атеросклерозу коронарних артерій. Розвиток атеросклерозу сприяє активізації різноманітних але взаємопов'язаних процесів: дисліпідемія, тромбоз, запалення, збудження гладеньких клітин судин, реконструкція, стимулювання тромбоцитів, дисфункція ендотелію, оксидативний стрес, модифікація матричного метаболізму та генетичні аспекти [1, 3, 5].

Атеросклероз та гіперхолестеринемія, що лежить в його основі, вважається головним фактором стенозування і закупорки коронарних артерій [1, 4, 16]. Сучасні дані стверджують, що головною рушійною силою, що лежить в основі ініціації коронарних бляшок, їх нестабільного прогресування та остаточного руйнування, є запалення. Доведено, пацієнти з більш вираженою запальною реакцією судин мають гірший результат та більший ризик розвитку ускладнень ІХС [5, 16]. Саме запалення, в результаті якого активуються механізми дисрегуляції цитокінів та інтерлейкінів, їх надлишкове вивільнення з імунокомпетентних клітин, залучення останніх (Т-клітини, тучні клітини, де-

ндритні клітини) в процес, що, в свою чергу, запускають синтез цитокінів (наприклад, інтерферон- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ ), виробництво реактивних форм кисню (супероксид, супероксиданіон та пероксинітрит), є визначальним фактором розвитку атеросклеротичних уражень [16]. Порушення ефероцитозу призводить до накопичення ліпідонавантажених макрофагів у стінці судин, що перетворюються на пінисті клітини та призводить до утворення некротичного ліпідного ядра. В кінцевому рахунку всі ці процеси сприяють утворенню та росту бляшок [16, 23, 24] і атерогенезу.

Таким чином, враховуючи зростаючу частоту та поширеність ІХС, а також її високий рівень летальності в популяції, необхідність у ранньому виявленні ознак даного захворювання та покращення рівня діагностики коронарної патології є актуальним.

Вищенаведене обумовлює значимість поглибленого вивчення механізмів запалення при ІХС та необхідність пошуку специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання, його ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії ішемічної хвороби серця.

**Мета дослідження.** Вивчення патофізіологічної ролі маркерів запалення у розвитку ІХС та обґрунтування їх клінічного значення для сучасної медичної діагностики і лікування захворювання.

**Завдання дослідження.** Згідно з метою перед нами були поставлені такі завдання:

- ✓ Провести аналіз літератури щодо загальної характеристики ішемічної хвороби серця.
- ✓ Дослідити патогенетичну роль атеросклерозу та запалення у перебігу та розвитку кардіоваскулярних ускладнень ІХС.
- ✓ Вивчити особливості цитокінового профілю за ІХС та визначити найбільш потенційні показники, що можуть бути використані як маркери запального процесу та ступеню пошкодження міокарду при ІХС.

- ✓ Проаналізувати та дослідити особливості динаміки змін новітніх специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання, його кардіоваскулярних ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.

**Об'єкт дослідження** – ішемічна хвороба серця, патофізіологічні, біохімічні, імунологічні ознаки ІХС.

**Предмет дослідження** – біохімічні показники пошкодження міокарду і ендотелію судин та імунологічні маркери запалення.

**Методи дослідження:** бібліосемантичний аналіз літератури.

*Наукова новизна отриманих результатів (теоретичне значення роботи)* полягає в теоретичному обґрунтуванні доцільності використання деяких специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу і кардіоваскулярних ускладнень ІХС та призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії захворювання.

**Практичне значення** отриманих результатів полягає в використанні результатів дослідження у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю, лабораторної діагностики та у науковому процесі ННІПФ НФаУ.

Одержані результати свідчать про прогностичну доцільність використання біомаркерів запалення, атеросклерозу та пошкодження міокарду для діагностики перебігу та ускладнень ІХС з метою призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії цій численній групі пацієнтів.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати кваліфікаційної роботи представлено у Додадку А:

Дар'я Слюсар, Олена Кошова, Наталія Філімонова, Ірина Тіщенко. Патогенетична роль запалення у формуванні ішемічної хвороби серця // II Міжнародна науково-практична конференція «Research Work In The System Of Training Teachers In Technological Fields», 15-17 січня 2024 р., Берлін, Німеччина, 2024. – С 202-206.



**Кваліфікаційна робота** виконана на 51 сторінках машинописного тексту, написана за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень в які входять: клініко-теоретичне обґрунтування значущості поглибленого вивчення патогенетичної ролі запалення у розвитку захворювання, дослідження перспективності використання рутинних та новітніх маркерів запалення у діагностиці ІХС для прогнозування кардіоваскулярних ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії. та висновки. Список використаних джерел 139 з них вітчизняних 16 та іноземних 123.

## Розділ 1. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ (огляд літератури)

Перш ніж обговорювати питання етіології, патогенезу та діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС) доцільним буде навести деякі пояснення щодо вживання загальноприйнятих у кардіології нозологічних термінів, які дещо змінилися у зв'язку з оновленням «Рекомендацій з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця». Ці рекомендації були підготовлені та опубліковані робочою групою з вивчення атеросклерозу та хронічних форм ІХС Української асоціації кардіологів в 2014 році на основі відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 року.

Рекомендації були розроблені з метою стандартизації і покращення діагностики та лікування хворих на стабільну ІХС та є, на сьогодні, офіційним документом Української асоціації кардіологів. У них переглянуті сучасні уявлення про клінічні прояви коронарного атеросклерозу та патогенетичні основи ІХС, що стало підґрунтям для суттєвих змін щодо методів діагностики та підходів до лікування даного захворювання. Згідно з рекомендаціями, для повного визначення нозології, замість попереднього терміну «стабільна стенокардія», використовується термін «стабільна хвороба коронарних артерій», який є більш точним з точки зору патогенетичної сутності захворювання. Термін «stable ischemic artery disease» (стабільна ІХС) включає всі стани, що розглядаються в групі ІХС, у тому числі стенокардію напруження та асимптомний атеросклероз. Потрібно зазначити, що терміни «ischemic heart disease» (IHD), «coronary heart disease» (коронарна хвороба серця) та «coronary artery disease» (хвороба коронарних артерій) є еквівалентними. В свою чергу, ІХС – загальноновживана назва патології в Україні. У США частіше використовують термін «coronary heart disease», в країнах Євросоюзу – «coronary artery disease», тоді як термін «ischemic heart disease» результат консенсусу експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я» [1, 2, 3].

## 1.1 Етіологія та класифікація ішемічної хвороби серця

Ішемічна хвороба серця – одне з найпоширеніших захворювань, що домінує у структурі захворюваності, є головною причиною смертності в усьому світі. Серед усіх причин смертності від хвороб системи кровообігу (ХСК) на ІХС припадає 68 %, причому більш ніж у двох третіх випадків смерть виникає раптово. В структурі поширеності та захворюваності ХСК в Україні ІХС складає відповідно: 34,4 % та 27,5 % [4].

В Україні смертність від ІХС набагато вища, ніж у Європі та в Америці, що пов'язують з низькою ефективністю лікування, як хірургічного, так і терапевтичного. Щорічно в нашій країні реєструється понад 50 тис. нових випадків гострого інфаркту міокарду (ГІМ), з них 32% припадає на осіб працездатного віку. Крім того, загалом від серцево-судинних захворювань помирає понад 500 тисяч українців, і ця цифра продовжує зростати.

Статистичні дані свідчать про зростання частоти захворюваності на ІХС у всьому світі з віком: як що у віці 25-34 років реєструється 10:100 000 випадків смертей від захворювання, то у віці 55-64 років кількість смертельних випадків збільшується до 1000:100 000, оскільки з часом артерії стають більш жорсткими та менш гнучкими [5, 6, 7].

Спостерігаються й гендерні відмінності – як правило, чоловіки хворіють набагато частіше, ніж жінки хоча ризик для жінок зростає після менопаузи. [8].

Факторами ризику ішемічної хвороби серця є гіпертонія, порушення метаболізму ліпідів і ліпопротеїнів, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, вік, стать, спосіб життя, тютюнопаління, дієта, ожиріння та сімейний анамнез (табл. 1.1) [9].

Сімейний анамнез: люди з сімейним анамнезом захворювань серця мають більший ризик розвитку ГКС.

Доведено, що до числа найбільш значущих причин непрацездатності, втрат здорових років життя та передчасної смертності населення належить

тютюнопаління. На сьогодні ТП розглядається як один із найбільш значущих чинників ризику розвитку та прогресування ССЗ, а лікування тютюнової залежності є патогенетичним, ефективним і високорентабельним засобом профілактики хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі серцево-судинних. За даними ВООЗ, курці в 4 рази частіше вмирають (близько 1/3 всіх випадків смерті) від ішемічної хвороби серця (ІХС). Смертність від ІХС у курців зі стажем у віці до 55 років в 5 разів вище, ніж у тих, що не палять [10].

Стенокардія виникає внаслідок ішемії міокарда в основному у вигляді болю в грудній клітці або прилеглій області, що зазвичай є наслідком фізичного навантаження і пов'язане з порушенням функції міокарда.

Епідеміологічні дослідження показують, що усунення шкідливих факторів ризику, таких як куріння, зловживання алкоголем, недостатня фізична активність, нездорове та нерегулярне харчування, стрес, недосипання, впливає на поведінку здоров'я більшою мірою, ніж генетичні фактори, якість медичної допомоги або умови навколишнього середовища [11, 12].

**Таблиця 1.1**

**Фактори ризику ІХС:**

| Немодифіковані                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Модифіковані (керовані)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• вік (захворюваність зростає у чоловіків після 40-45 років, у жінок - 55-60 років)</li> <li>• чоловіча стать (чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки)</li> <li>• обтяжена спадковість (нестача або дисфункція рецепторів для ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, через що втрачається здатність транспортування ХСЛПНЩ всередину гепатоцитів).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• артеріальна гіпертонія -дисліпідемія</li> <li>• стрес;</li> <li>• куріння;</li> <li>• ожиріння (ІМТ більше 30);</li> <li>• гіподинамія;</li> <li>• порушення толерантності до глюкози, порушення вуглеводного обміну;</li> <li>• гіпергомоцистеїнемія</li> </ul> |

Провідна роль у розвитку ішемічної хвороби серця належить атеросклерозу коронарних артерій, при цьому частіше відбувається ураження передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії, вроджені аномалії коронарних артерій, відходження від правого коронарного синусу огинальної артерії, розшарування коронарної артерії, аорти, відмічається спонтанне відшарування (рис. 1.1) [9].

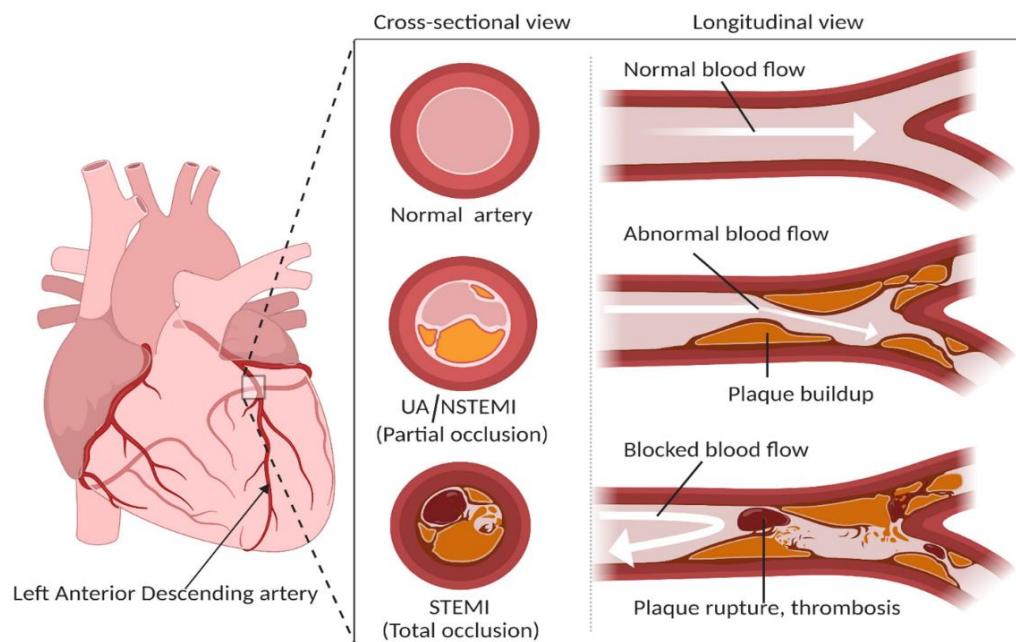


Рисунок 1.1. Ішемічна хвороба серця [9].

Атеросклероз активує такі дуже корелятивні процеси, як дисліпідемія, тромбоз, запалення, активація гладких клітин судин, ремоделювання, активація тромбоцитів, ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес, змінений матричний метаболізм, і генетичні фактори [9].

При атеросклерозі відкладання ліпідів у стінці судини та в сполучній тканині на колагенових та еластичних волокнах призводить до закупорки просвіту судин та порушенню мікроциркуляції. [13, 14].

Саме атеросклероз та гіперхолестеринемія (підвищений вміст ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), що лежить в його основі, вважається головним фактором стенозування і закупорки коронарних артерій [9].

Показано, що цукровий діабет (ЦД), дисліпідемії, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння (ІМТ=26), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба можуть служити предикторами розвитку ІХС, оскільки всі ці захворювання мають спільну патогенетичну ланку – атеросклероз [ 13].

Отже, основну роль в розвитку ІХС відіграють різні етіологічні чинники: вживання висококалорійної та багатой жири їжі, часте вживання алкоголю, паління, гіподинамія, психоемоційне напруження, стрес тощо. Ці фактори запускають каскад складних процесів, що спричинює стенозування коронарних артерій. Клінічні прояви ІХС стають помітними тоді, коли ступінь стенозування становить від 50% і більше.

Статистичні дані говорять про те, що масштаб розповсюдженості серцево-судинних патологій, зокрема ІХС, є серйозною соціальною проблемою – лікування захворювання потребує особливих компетенцій медичних працівників, дорогартисного технічного забезпечення та лікування.

## **1.2 Класифікація ІХС**

Згідно з «Рекомендаціями з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця» [4, 3] на сьогодні існує така класифікація нозологічних форм захворювання:

I. Раптова коронарна смерть (первинна зупинка кровообігу)

II. Стенокардія:

1. вперше виникла стенокардія - стенокардія напруги:

1.1 стабільна

1.2 прогресуюча;

2. стенокардія спокою:

2.1 спонтанна;

2.2 особлива;

### III. Інфаркт міокарда:

3.1. крупновогнищевий (великий);

3.2. дрібновогнищевий;

### V. Постінфарктний кардіосклероз;

### V. Порушення серцевого ритму;

### VI. Серцева недостатність (гостра і хронічна) із зазначенням стадії

Слід зауважити, що вперше виникла стенокардія напруження – тривалість захворювання до 1 міс. від моменту появи; стабільна стенокардія – тривалість захворювання понад 1 місяць; прогресуюча стенокардія – збільшення частоти, тяжкості та тривалості нападів у відповідь на звичайне для даного хворого навантаження, зменшення ефективності нітрогліцерину, іноді зміни на ЕКГ. Постінфарктний кардіосклероз – ставиться не раніше, ніж через 2 місяці з моменту розвитку інфаркту міокарда. Порушення серцевого ритму і провідності – із зазначенням форми, ступеня. Недостатність кровообігу (із зазначенням форми, стадії) – ставиться після діагнозу "постінфарктний кардіосклероз" [2, 3, 4 ].

Крім того, розрізняють наступні стадії ІХС [1, 2, 3]:

0 – стадія передхвороби або доклінічна стадія, відзначається 50% звуження коронарної артерії.

I – ішемічна стадія, короточасна ішемія 15 хвилин.

II – дистрофічно-некротична стадія, порушення кровообігу близько 20-35 хвилин.

III – склеротична стадія, характеризується утворенням великого вогнищево-постінфарктного вогнища фіброзу.

### Періоди перебігу інфаркту міокарда:

1. продромальний період (почастішання нападів стенокардії);
2. найгостріший період 30 хв-4 год (час між виникненням різкої ішемії і появою некрозу міокарда);
3. гострий період 2-10 днів (час утворення ділянки некрозу і міомаляції);

4. підгострий період 4-8 тижнів (початкові процеси організації рубця);
5. післяінфартний період 2-6 міс (збільшення щільності рубця і розвиток коменсації).

Враховуючи зростаючу частоту та поширеність ІХС, а також її високий рівень летальності в популяції, виникає необхідність у ранньому виявленні ознак даного захворювання та покращення рівня діагностики захворювання. Концепція профілактики, своєчасного виявлення і попередження ІХС базується на оцінці стенотичних уражень вінцевих судин й ішемічних змін міокарду та полягає в ранньому розпізнаванні їх виникнення [1, 2, 3].

### **1.3 Патогенез ішемічної хвороби серця**

В основі патогенезу ІХС лежить механічна обструкція коронарних артерій разом зі зниженням перфузії клітин. Це може статися через обмеження або блокування цих артерій, що призводить до зменшення кисню та поживних речовин, які необхідні кардіоміоцитам для нормального функціонування.

Механізми, які лежать в основі розвитку ІХС, пов'язані з атеросклерозом, в результаті якого утворюються бляшки на стінках артерій. Вони можуть бути нестійкими і легко руйнуватися, що спричинює утворення тромбів (або згортків) на місці пошкодження. Це утруднює прохід крові через артерію, що, в свою чергу, може призвести до блокування артерії та спричинити ішемію (недостатність кровопостачання) тієї області серця, яку живить ця артерія [9].

Крім того, певні речовини, такі як катехоламіни (наприклад, адреналін), серотонін, ендотелін та тромбоксан, можуть збільшувати активність атеросклеротичних бляшок, що також сприятиме утворенню тромбів. До того ж, порушення функції мікроциркуляції через накопичення тромбоцитів у пошкоджених коронарних артеріях може погіршити кровопостачання до серця. У результаті цих процесів виникає коронаротромбоз (тромб повністю або частково блокує артерію, що призводить до загострення ішемії серця) [9].



Отже, ішемічна хвороба серця – складне багатфакторне захворювання, що спричинюється кількома чинниками, зокрема, атеросклерозом, утворенням тромбів та порушенням функціонування артерій [1].

#### 1.4 Лабораторна діагностика ІХС

Серцево-судинні захворювання є значним тягарем для суспільства у всьому світі та є головною причиною у структурі загальної смертності [15, 16]. Первинним проявом ІХС часто є гострий коронарний синдром. Ішемічна хвороба серця включає великий спектр різноманітних станів – від нестабільної стенокардії (НС) до інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ІМ), виникає внаслідок відриву атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях, що призводить до ішемії міокарда, некрозу та специфічних клінічних проявів [17].

Тому рання діагностика та стратифікація ризику розвитку захворювання мають вирішальне значення для своєчасного втручання та покращення результатів лікування пацієнтів [18].

Лабораторна діагностика ішемічної хвороби серця включає різні методи, що допомагають виявити та оцінити ступінь захворювання.

Основні методи діагностики ІХС включають [19]:

**Клінічні методи:** опитування, під час якого збирається анамнез, включаючи скарги пацієнта, історію хвороби, спадковість, фактори ризику (куріння, гіподинамію, надмірну масу тіла, підвищення артеріального тиску, цукровий діабет тощо); огляд пацієнта допомагає оцінити загальний стан пацієнта, включаючи колір шкіри, форму грудної клітки, видимість вен, розташування серця, вислуховування тонів серця.

**Лабораторні методи:** біохімічний аналіз крові є важливим етапом у діагностиці захворювання, що допомагає виявити різні біохімічні зміни в організмі, які можуть вказувати на наявність ІХС [20].

Лабораторні методи дослідження основних показників включають:

- Загальний аналіз крові та сечі.

- Глюкоза крові.
- Загальний холестерин та тригліцериди.
- Рівні калію, натрію, креатиніну.
- Показники АлТ, АСТ та білірубіну.

Важливим аспектом лабораторної діагностики ІХС є визначення ліпідного профілю, який допомагає визначити рівень різних типів жирів в крові, включаючи холестерин [20]. Дуже важливо контролювати показники ліпідного обміну. Рівень холестерину у хворих на ішемічну хворобу серця повинен бути менше 4,5 ммоль/л, а холестерин ліпопротеїдів низької щільності менше 2,5 ммоль/л. клінічні дослідження доводять, що нормалізація рівня ліпідів знижує смертність на 29%, розвиток гострого інфаркту міокарда на 36%, розвиток всіх інсультів на 27%.[1].

Додаткові дослідження включають визначення коагулограми, добовий моніторинг ЕКГ, стрес-ехокардіографія [20].

**Електрокардіографічні методи:** електрокардіографія (ЕКГ) – найбільш поширений метод дослідження серця. ЕКГ вимірює електричну активність серця за допомогою електродів, розміщених на шкірі. Цей метод допомагає виявляти порушення ритму, ішемічну хворобу серця та інші аномалії за ІХС.

Ультразвукові методи: ехокардіографія (ЕхоКГ) – метод використовує звукові хвилі для створення зображення серця. Він дозволяє оцінювати рухи серцевих стінок, розміри камер серця, функцію клапанів тощо. ЕхоКГ є безболісним і безпечним для пацієнтів будь-якого віку.

**Коронарографія** – інвазивне дослідження, яке використовує рентген для оцінки стану коронарних (судин, що живлять серце) артерій. Через катетер вводять спеціальний розчин і проводять рентгенівське зображення. Це дозволяє виявляти блокування артерій і визначати ступінь проникнення крові.

**Сцинтиграфія:** метод використовує радіоактивні речовини для створення зображень серця. Під час сцинтиграфії вводять радіоактивний матеріал, який видає сигнали на спеціальному сканері, дозволяючи виявляти ураження та аномалії в кровопостачанні до серця.

Вищенаведені методи дозволяють виявити ступінь звуження судини і його розташування, особливості кровотоку і ішемію серцевого м'яза. Рання діагностика ІХС дуже важлива для своєчасного виявлення захворювання та призначення адекватної терапії. Проте, важливо зазначити, що ці методи можуть не виявити ІХС на ранніх стадіях або при відсутності симптомів. Тому вони часто використовуються в комбінації з іншими методами діагностики [1].

## **Розділ 2. БІОМАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

### **2.1 Запалення та його біологічна роль в організмі людини**

Запалення – це фізіологічний процес, що полягає в переважно захисній реакції організму на різні пошкоджуючі впливи, вираженням якої є ушкодження тканин (альтерація), порушення мікроциркуляції з підвищенням судинної проникності, ексудація та міграція лейкоцитів, а також утворення нових тканинних елементів, тобто проліферація [15].

Причини запалення можуть бути різноманітні: біологічні, фізичні, хімічні як екзогенного, так і ендогенного походження.

До екзогенних чинників відносять: біологічні чинники (мікроорганізми – бактерії, віруси, рикетсії, простіші; тваринні організми – паразити, гельмінти, чужорідні білки, ендотоксини, отрути комах, змій); хімічні (кислоти, луги, солі важких металів); фізичні чинники: механічні (травма, чужорідне тіло, тиск, розрив), термічні (холод, тепло), електричні (природна електрика, промисловий і побутовий струм) і променеві впливи (рентгенівські промені, альфа-, бета-, гамма-випромінювання, ультрафіолетові промені).

До ендогенних чинників, тобто тих, що виникають у самому організмі внаслідок іншого захворювання, належать продукти тканинного розпаду, тромби, інфаркти, крововиливи, жовчні або сечові камені, відкладення солей, комплекси антиген-антитіло. Причиною запалення може стати сапрофітна мікрофлора.

Розвиток запалення, його вираженість, характер, перебіг і результат визначаються не тільки етіологічним чинником (силою флогогенного подразника, його особливостями), а й реактивністю організму, умовами, конкретними обставинами його виникнення і розвитку [15].

Місцеві прояви запалення включають:

- Почервоніння – пов'язане з розширенням артеріол, розвитком артеріальної гіперемії та "артеріалізацією" венозної крові у вогнищі запалення.
- Припухлість при запаленні зумовлена збільшенням кровонаповнення тканини, утворенням інфільтрату внаслідок розвитку ексудації та набряку, набухання тканинних елементів.
- Жар, підвищення температури запаленої ділянки, розвивається внаслідок посиленого припливу теплої артеріальної крові, а також унаслідок активації метаболізму, підвищення теплопродукції та тепловіддачі у вогнищі запалення.
- Біль – виникає внаслідок подразнення різними біологічно активними речовинами закінчень чутливих нервів.
- На фоні запалення виникає порушення функції організму. Іноді це може обмежуватися розладом функцій ураженої тканини, але частіше страждає весь організм, особливо, коли запалення виникає в життєво важливих органах. Порушення функції органу, в якому відбувається запалення, пов'язане зі структурними пошкодженнями, розвитком болю, розладом його нейроендокринної регуляції [16].

Як патологічний процес, запалення несе в собі явища і механізми не тільки і не стільки ушкодження, скільки захисту, компенсації та пристосування [16].

Захисно-пристосувальне значення запалення полягає в активізації боротьби організму з флогогенним агентом і наслідками його негативної дії на різні структурні, метаболічні та фізіологічні процеси. Це досягається активізацією захисно-компенсаторно-пристосувальних реакцій і механізмів, що забезпечують локалізацію вогнища ушкодження, створення несприятливих умов для життєдіяльності патогенних мікроорганізмів; створення сприятливих умов для життя цілісного організму [16].

Під час запалення в організмі відбувається:

- тимчасова локальна активізація процесів метаболізму, що чинять згубну дію на мікроорганізми;
- ослаблення, аж до припинення, кровотоку і лімфовідтоку, а отже, блокування у вогнищі запалення внаслідок первинної і вторинної альтерації токсичних продуктів, а також зниження аферентації від нього, що обмежує генералізацію і забезпечує локалізацію запального процесу;
- активізація лізосомальних ферментів, що різко посилюють процеси протеолізу, ліполізу, гліколізу;
- відторгнення омертвілих тканин зі струпом або гноєм;
- формування спочатку лейкоцитарного, а пізніше грануляційного валу, що відмежовує змертвілі клітинно-тканинні структури і не дає поширюватися мікроорганізмам, продуктам порушеного метаболізму і розпаду різних клітин по організму;
- активізація клітинного і гуморального імунітету, зокрема посилення утворення й активності макро- і мікрофагів, антимікробних антитіл, лізинів, системи комплементу, лізоциму тощо;
- прискорення проліферативних процесів, що забезпечують або повне, або часткове загоєння пошкоджених тканин [17].

Патологічне значення запалення полягає в ослабленні захисно-компенсаторно-пристосувальних реакцій і механізмів, що розвиваються на різних рівнях організації організму. Серед них найбільше значення мають:

- посилення вторинної альтерації, дистрофічних, паранекротичних, некробіотичних і некротичних процесів;
- надлишкові розлади мікроциркуляції;
- надмірна ексудація;
- генералізація продуктів розпаду клітинно-тканинних структур, продуктів неповного метаболізму, токсинів і мікроорганізмів;
- гальмування міграції лейкоцитів, фагоцитозу, вироблення захисних антитіл, ферментів, БАР;

- пригнічення процесів репаративної регенерації або формування та посилення патологічної регенерації;
- заміщення пошкоджених спеціалізованих (епітеліальних, залозистих, м'язових, нервових) структур на фіброзну тканину, що призводить до порушення характерної для цих тканин будови, метаболізму та функцій;
- інтоксикація організму та її посилення тощо [17].

## 2.2 Роль запалення у патофізіології атеросклерозу

Запалення є ключовим фактором усіх етапів розвитку атеротромбозу. [21, 22]. На початку атеросклеротичних уражень ендотеліальна дисфункція та накопичення субінтимального холестерину викликають субінтимальну запальну реакцію. Посилення регуляції молекул адгезії, таких як молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекули судинно-клітинної адгезії-1 (VCAM-1), а також різні селектини, сприяє зв'язуванню, згортанню та трансміграції запальних клітин – моноцитів та Т-лімфоцитів хелперів, до місць ранньої ініціації бляшок. Інфільтровані моноцити можуть перетворитися на резидентні макрофаги в субендотеліальному просторі [23]. На молекулярному рівні ключовим кроком у поширенні запалення є утворення Nod-подібного рецепторного білка 3 (NLRP3) запалення в макрофагах [24]. Макрофаги активовані ядерним фактором транскрипції каппа В (NF- $\kappa$ B, ядерного фактора, що регулює експресію генів, залучених до запалення), запускають виробництво IL-1 $\beta$  з про-IL-1 $\beta$  [24]. Останній активує різноманітні імунокомпетентні клітини (лімфоцити, макрофаги) і, таким чином, виробництво IL-6, який стимулює вироблення С-реактивного білку у печінці та підсилює локальне запалення у стінці судин [25]. У результаті чого запускається каскад запальних процесів на системному рівні з різноманітними надлишковими механізмами, які значно ускладнюють розвиток і прогресування атеросклеротичної бляшки. Ці механізми включають дисрегуляцію про- та протизапальних цитокінів та інтерлейкінів, а також вироб-

ництво таких реактивних форм кисню, як супероксид, супероксиданіон і пероксинітрит [26]. Крім того, інші імунокомпетентні клітини із запальним потенціалом (Т-клітини, тучні клітини та дендритні клітини) сприяють посиленню вироблення та передачі сигналів цитокінів (наприклад, шляхом вироблення великої кількості інтерферону- $\gamma$  та фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), що сприяє утворенню та росту бляшок [27, 28, 29]. Внаслідок порушення ефероцитозу – поглинання ліпідів макрофагами, навантажені ліпідами макрофаги накопичуються у судинній стінці, де перетворюються у пінисті клітини, а це призводить до утворення некротичного ліпідного ядра [30].

Запалення також відіграє ключову роль у визначенні архітектурної стабільності складних атеросклеротичних бляшок, впливаючи на утворення та дестабілізацію колагену у фіброзній оболонці. Цитокіни, що вивільняються з пінистих клітин, Т-клітин та інших клітин, стимулюють міграцію гладком'язових клітин судин в інтиму та вироблення інтерстиціального колагену для формування позаклітинного матриксу, що оточує некротичне ліпідне ядро [31]. Слід зазначити, IL-1 $\beta$  відіграє важливу роль у виробництві матричних металопротеаз 1, 8 та 13, які розкладають колаген у волокнистому капу. Разом з ростом ліпідного ядра, розрідження волокнистого капу сприяє нестабільності бляшки зі збільшеним ризиком розриву та утворенням тромбу, що призводить до ішемії міокарда та гострих коронарних синдромів [31].

Таким чином, сучасні дані підтверджують, що запалення є основною руйнівною силою, яка лежить в основі ініціації коронарних бляшок, їх нестабільного прогресування та остаточного руйнування. Доведено, що пацієнти з більш вираженою запальною реакцією судин мають гірший результат та більший ризик розвитку ускладнень ІХС.



### **Розділ 3. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ІХС**

#### **3.1 Характеристика традиційних біомаркерів запалення та їх динаміка при ІХС**

Відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства 2013 року [2, 3] лабораторні дослідження для визначення тактики медикаментозної терапії у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) включають:

- Застосування високочутливих чи ультра високочутливих методів визначення тропонінів. При підозрі на гострий коронарний синдром (ГКС) визначення рівня тропонінів є необхідним. Особливу увагу слід приділяти дестабілізації клінічного стану хронічної ІХС.
- Загальний аналіз крові, що включає визначення гемоглобіну та кількості лейкоцитів. Наявність анемії може негативно впливати на перебіг хвороби. Підвищення рівня еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів може спричинити поліцитемію, що може викликати вторинну стенокардію [32]. Визначення рівня сироваткового креатиніну та оцінка функції нирок. Визначення рівнів ліпідів крові (включаючи ХСЛПНЩ) натще [20]. Оцінку метаболізму глюкози та визначення рівнів ліпідів та креатиніну рекомендується проводити 1 раз на рік у хворих з верифікованим діагнозом ХІХС.
- Оцінка функції щитоподібної залози при підозрі на захворювання.
- Оцінка функції печінки (трансамінази та печінкові ферменти (АЛТ, АСТ) після призначення статинів [33, 34, 35]. Контроль за призначенням статинів, визначення АЛТ перед початком лікування, через 8 тижнів та після збільшення дози. Регулярний щорічний моніторинг, якщо рівень не підвищується більше ніж у 3 рази. При зростанні, але менше ніж у 3 рази, продовжити терапію та повторити аналізи через 4-6 тижнів. При збільшенні більше ніж у 3 рази – розглянути припинення або зменшення дози статинів

та повторний аналіз через 4-6 тижнів. Обережне відновлення терапії після нормалізації рівня АЛТ [32].

- Визначення рівня креатинкінази: рекомендується для пацієнтів, які приймають статини та мають скарги, що можуть вказувати на міопатію [36].
- При підозрі на серцеву недостатність: доцільно визначення мозкового натрійуретичного пептиду/N-термінального попередника мозкового натрійуретичного пептиду в крові [36].
- Ліпідограма: У більшості хворих спостерігаються зміни через атеросклероз та дисліпідемію типів ПА, ІІВ, ІV. Рівень ліпідів перевіряється перед лікуванням, після початку терапії та під час коригування доз через 8 (+4) тижнів до досягнення цільового рівня. Після досягнення цільового рівня рівень ліпідів перевіряється щорічно [32].
- Швидкість клубочкової фільтрації та рівень креатиніну визначаються при наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та ураження судин нирок через атеросклероз ниркових артерій. Порушення функції нирок впливає на перебіг хвороби, вибір ліків та їх дозування [32].
- Коагулограма: Часто включається в протокол обстеження хворих з ІХС, де керуються показниками для контролю лікування. Схильність до гіперкоагуляції виявляється за допомогою підвищення активності згортаючої системи та зниження активності протизгортаючої системи. Контроль МНО, протромбінового індексу є обов'язковим при використанні непрямих антикоагулянтів. Цільові значення: МНО – 2,5-3,0, ПТІ – 50-55% [37, 38].
- С-реактивний білок (СРБ): Важливий показник у формуванні ІХС та ускладнень. Рівень в сироватці крові відображає активність запалення в атеросклеротичній бляшці. Збільшення концентрації є індикатором високої активності запалення та асоціюється із зростанням ризику серцево-судинних ускладнень [40, 41]. При оцінюванні цього показника у хворих з ІХС слід виключити такі причини підвищення СРБ як запалення, інфекцію, аутоімунні показники.

Таблиця 2.1

**Ризик судинних ускладнень в залежності від концентрації СРБ [40, 41]**

| Діапазон концентрації СРБ, мг/л | Ризик судинних ускладнень |
|---------------------------------|---------------------------|
| 0,1-0,7                         | немає                     |
| 0,8-1,1                         | мінімальний               |
| 1,2-1,9                         | низький                   |
| 2,0-3,9                         | помірний                  |
| > 4,0                           | високий                   |

Похідні комплементу є найважливішими з гуморальних медіаторів запалення. Серед майже 20 різних білків, що утворюються під час активації комплементу, безпосередній стосунок до запалення мають його фрагменти С5а, С3а, С3b і комплекс С5b-С9 [31, 62]:

- С5а і С3а є медіаторами гострого запалення і анафілатоксинами (тобто лібераторами гістаміну з опасистих клітин), таким чином, вони підвищують проникність капілярів як прямо, так і опосередковано через гістамін;
- С5а des Arg і С3а утворюються із С5а в плазмі та тканинній рідині під впливом карбоксипептидази N і підвищують проникність посткапілярних венул.

Кініни – вазоактивні пептиди, що утворюються з кініногенів ( $\alpha$ 2-глобулінів) під впливом калікреїнів у плазмі (брадикінін) та в тканинній рідині (калідін). Пусковим фактором активації калікреїн-кінінової системи є активація під час ушкодження тканини фактора Гагемана (XII), що перетворює прекалікреїни на калікреїни. Фактор XII присутній у крові та має спорідненість до негативно заряджених поверхонь. У рідкій фазі крові він спонтанно дисоціює на два фрагменти: ХПа – ферментативно активний фрагмент і ХПб. ХПа адсорбується на поверхні чужорідного агента (флогогену), де стабілізується. Активация фактора Хагемана запускає не тільки процес кініноутворення, а й згор-

тання крові та фібринолізу. При цьому утворюються такі медіатори, як фібринопептиди та продукти деградації фібрину, які є потужними хематтрактантами [31, 62].

Цитокіни опосередковують низку метаболічних ефектів, що лежать в основі загальних проявів запалення – лихоманки, сонливості, анорексії, зміни обміну речовин, стимуляції гепатоцитів до посиленого синтезу білків гострої фази, активації системи крові тощо, та продукуються головним чином стимульованими моноцитами і макрофагами (монокіни), а також нейтрофілами, лімфоцитами, ендотеліальними та іншими клітинами. Вони підвищують судинну проникність (нейтрофілзалежним шляхом), адгезію та міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. Цитокіни взаємодія між собою, з простагландинами, нейропептидами та іншими медіаторами забезпечує міжклітинну кооперацію [39].

У таблиці 1.2 наведено узагальнені дані про показники, що використовуються як традиційні біомаркери різних патологічних процесів, що розвиваються за ІХС.

**Таблиця 1.2**

**Показники, що використовуються як традиційні біомаркери ІХС**

| Показник        | Біологічний маркер                                                                                                                                 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ішемія міокарда | 1. Модифікований ішемією альбумін.<br>2. Холін цільної крові і плазми.<br>3. Не пов'язані з альбуміном жирні кислоти.<br>4. Глікогенфосфорилаза ВВ |
| Некроз міокарда | 1. Тропонін Т. 2. Тропонін І.<br>3. МВ-фракція креатинкінази.<br>4. Серцевий білок, що зв'язує вільні жирні кислоти.<br>5. Міоглобін.              |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | 6. Пентраксин-3.<br>7. Кіназа легких ланцюгів міозину                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Міокардіальний стрес або дисфункція міокарда | 1. Мозковий натрійуретичний пептид.<br>2. N-термінальний попередник мозкового натрійуретичного пептиду.<br>3. Середньорегіональний попередник передсердного натрійуретичного пептиду.<br>4. Розчинна форма білка ST2.<br>5. Нейрегулін-1                                                                                                                        |
| Тромбоутворення або тромбофілія              | 1. D-димер.<br>2. Гомоцистеїн.<br>3. Вовчаковий антикоагулянт.<br>4. Антитіла до кардіоліпіну I.<br>5. Антитіла до бета-2-глікопротеїну 1.<br>6. Поліморфні варіанти генів Prothrombin (G20210A), Leiden V (G1691A) і MTHFR (C677T).<br>7. Протеїни C, S і Z.<br>8. Антитромбін III.<br>9. Фактор фон Віллебранда.<br>10. Фактор VIII (тканинний тромбопластин) |
| Формування атеросклеротичної бляшки          | 1. Загальний холестерин.<br>2. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності.<br>3. Окиснені ліпопротеїди низької щільності. 4. Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності.<br>5. Холестерин ліпопротеїдів високої щільності.                                                                                                                                 |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | 6. Тріацилгліцероли. 7. Асиметричний диметиларгінін. 8. Аполіпопротеїн В100.<br>9. Катепсин L, S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Уразливість атеросклеротичної бляшки                                | 1. Матриксні металопротеїнази (3, 9).<br>2. Мієлопероксидаза.<br>3. Молекули міжклітинної адгезії (ICAM, VCAM, E-селектин).<br>4. Маркери системного запалення                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Розрив атеросклеротичної бляшки<br>(Atherosclerotic plaque rupture) | 1. Розчинний комплекс CD40L.<br>2. Плацентарний фактор росту.<br>3. Плазмовий протеїн А, асоційований з вагітністю                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Запалення<br>(Inflammation)                                         | 1. С-реактивний білок.<br>2. Інтерлейкіни 1, 6, 10.<br>3. Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ). 4. Fas/Аро-1 (CD95). 5. Пентраксин 3.<br>6. Інтерферон-гама. 7. Неоптерин.<br>8. Кальпротектин (мієлоїд-пов'язаний білок (MRP) 8/14).<br>9. Адипонектин. 10. Вітронектин.<br>11. Розчинна форма білка ST2.<br>12. Остеопротегерин. 13. Прокальцитонін.<br>14. Пресепсин. 15. Онкостатин М.<br>16. Сироватковий амілоїд А |

Численні клінічні дослідження показали, що підвищений ризик, пов'язаний із запаленням, можна змінити за допомогою певних профілактичних заходів, а біомаркери ІХС можуть допомогти в оцінюванні ризику розвитку, про-

гресування та можливих ускладнень ССЗ та максимально швидко діагностувати серцево-судинну патологію на початкових її стадіях з метою своєчасного лікування та профілактики, стратифікації кардіоваскулярного ризику. Тому метою наступного фрагменту роботи стало характеристика найбільш використовуваних традиційних показників – маркерів запалення за ІХС – СРБ та цитокінів.

### **3.1.1 Роль С-реактивного білка у діагностиці ІХС**

С-реактивний білок є одним з найкраще вивченим показником з запальних біомаркерів при ІХС. Він має кілька характеристик, які роблять його особливо привабливим. Це білок гострої фази, який є маркером системного запалення, що підвищується у відповідь на травму, інфекцію та інші запальні подразники [40]. Його синтез у печінці безпосередньо стимулюється ІЛ-6, і, на відміну від інших реактантів гострої фази, його рівні залишаються стабільними протягом тривалого часу за відсутності нових стимулів [41]. Проте СРБ є не тільки потужним маркером запалення – все більше доказів свідчать про те, що СРБ також може безпосередньо брати участь у запальному процесі атерогенезу [42, 43]. Ісікава та ін. припустили, що СРБ локалізується в атеросклеротичній бляшці, що відіграє важливу роль у вразливості бляшок і в патогенезі нестабільної стенокардії, а також рестенозі після коронарного втручання [42]. Подібним чином, Іноуе та ін., продемонстрували, що СРБ утворюється на місці бляшки через наявність градієнта СРБ у коронарній артеріальній крові, взятій дистальніше та проксимальніше від уражень [43]. Однак у тому ж дослідженні транскардіальний градієнт СРБ (коронарний синус мінус периферична кров) і активований Мас-1 поступово збільшувалися після стентування, досягаючи максимуму через 48 годин. Крім того, була знайдена позитивна кореляція між транскардіальним градієнтом СРБ та активованим Мас-1 через 48 годин. Ці результати свідчать про те, що СРБ утворюється на місці вразливої бляшки або

стінки судини, пошкодженої ЧКВ, і цей локально вивільнений СРБ може відігравати роль в активації Мас-1 і рестенозі судин [43].

У роботі І. Андрушко оцінено рівні С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у практично здорових осіб та у хворих на ІХС з різними клінічними варіантами [44]. У дослідженні були обстежені 162 пацієнти з ІХС та 252 практично здорові особи. З'ясувалось, що у здорових осіб діапазон коливань нормальних значень (Р10-Р90) для СРБ та ІЛ-6 відповідно складають 1,31 – 4,80 мг/л та 1,50 – 8,63 нг/л. У 21 % та 20,6 % обстежених здорових осіб реєструвалися помірно високі, а у 4,8 % та 5,0 % – високі рівні СРБ та ІЛ-6 відповідно. У хворих на ІХС реєструвалися вдвічі вищі рівні СРБ та ІЛ-6 порівняно з групою здорових осіб, а нестабільний перебіг ІХС характеризувався вищим рівнем СРБ (на 84,7 %) та ІЛ-6 (на 73,1 %) щодо групи пацієнтів зі стабільною стенокардією (СС). Наявність гіпертонічної хвороби (ГХ) у пацієнтів зі стабільною і нестабільною стенокардією асоціюється з тенденцією до більш високих рівнів СРБ та ІЛ-6 у сироватці крові порівняно з хворими без ГХ.

За даними літератури, СРБ є більш потужним предиктором церебро- та кардіоваскулярних катастроф, ніж навіть високий рівень холестерину в ліпопротеїнах низької щільності [45].

На відміну від багатьох інших маркерів запалення, методи аналізу високочутливого (hs)-СРБ є надійними, повністю автоматизованими та чутливими, забезпечуючи простий клінічний інструмент для ретельної оцінки системного запалення [46]. Таким чином, у заяві Центру контролю та профілактики захворювань США та Американської кардіологічної асоціації (CDC/АНА) рекомендовано, використовувати СРБ як найбільш сприятливий для використання в клінічній практиці порівняно з іншими маркерами запалення [47].

Встановлено, що циркулюючі рівні СРБ пов'язані з низкою добре відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як ожиріння, куріння, артеріальний тиск, сироваткові тригліцериди, аполіпопротеїн В, рівень



глюкози в крові натщесерце, частота серцевих скорочень, сироватковий фібриноген і холестерин ЛПВЩ, як у дітей, так і у дорослих [48, 49]. М. Margaglione зі співавт. показали, що у здорових людей, принаймні один із батьків яких переніс інфаркт міокарда, рівень СРБ був підвищений порівняно з тими, хто не мав спадкової схильності до інфаркту міокарда [50]. У нещодавньому дослідженні, проведеному на пацієнтах з різними факторами серцево-судинного ризику, але без коронарного атеросклерозу (діабетичні, гіпертонічні, курці, ожиріння), крім здорових осіб контрольної групи, рівні СРБ, вік, обхват талії, гомоцистеїн та тригліцериди були предикторами товщини інтими-медіа сонних артерій, оціненої за допомогою методу доплерографії, тоді як СРБ, вік та тригліцериди були предикторами утворення бляшки [51]. Крім того, невелике дослідження типу «дослід-контроль» показало, що у 60 пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією рівень СРБ був удвічі більшим порівняно з контрольною групою [52].

Декілька досліджень розглядали зв'язок між рівнями СРБ і ризиком ранньої смерті або повторних серцевих подій невдовзі після гострого коронарного синдрому (ГКС).

Морроу та ін. у рандомізованому дослідженні ефективності еноксапарину (Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A), при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда без зубця Q, виявили, що рівні СРБ були вищими у пацієнтів, які померли у порівнянні з тими, хто вижив (0,72 мг/л проти 1,3 мг/л). У піддослідженні дослідження TIMI 11A СРБ було визначено як незалежний предиктор смертності на 14-й день при ГКС, включаючи пацієнтів з негативним рівнем тропоніну [53]. В іншому великому рандомізованому дослідженні (Fragmin during In Stability in Coronary Artery Disease (FRISC), низькомолекулярного гепарину при нестабільних коронарних синдромах, рівні СРБ були незалежними предикторами серцевої смерті. Смертність становила 5,7% серед пацієнтів із рівнем СРБ <2 мг/л, 7,8% серед пацієнтів із рівнем СРБ 2-10 мг/л і 16,5% серед пацієнтів із рівнем СРБ >10 мг/л [54]. У піддослідженні

Global Use of Strategies to open Occluded arteries IV (GUSTO-IV), хоча підвищення hs-CRP під час гострої стадії нестабільної ІХС асоціювалося зі збільшенням 30-денної смертності незалежно від рівня тропоніну, не було зв'язку з підвищеним ризиком нефатальних повторних ішемічних подій [55]. Таким чином, виявляється, що після ГКС СРБ є кращим провісником смерті, ніж нефатальні ішемічні події.

Так само було досліджено зв'язок між СРБ та довгостроковою оцінкою ризику у пацієнтів зі стабільною ІХС або після ГКС. У проспективному дослідженні European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Study (ECAT) було виявлено, що серед 2121 пацієнта зі стенокардією підвищення hs-CRP від початкового рівня було пов'язане з 45% збільшенням відносного ризику нефатального інфаркту міокарда або раптової серцевої смерті протягом 2 років спостереження [56].

Крім того, останні дані також підтверджують, що СРБ є потужним незалежним предиктором смертності серед пацієнтів з ГКС, які лікуються за допомогою ранньої реваскуляризації. У проспективному дослідженні пацієнтів, які проходили ранню інвазійну терапію після ГКС без підйому ST, СРБ >10 мг/л під час госпіталізації залишався пов'язаним із підвищеним ризиком смерті протягом 20 місяців спостереження [57]. Тим не менш, у 319 пацієнтів з гострим ІМ, які отримували тромболітичну терапію, було виявлено, що пацієнти з рівнем СРБ у найвищому квартилі мали меншу частоту реперфузії та більшу госпітальну смертність [58].

Таким чином, рівні СРБ можуть бути корисними для короткострокового прогнозу та довгострокової оцінки ризику після серцево-судинної події.

### **3.1.2 Значення цитокінів у діагностиці ІХС**

Як було зазначено вище запалення відіграє ключову роль у всіх стадіях атерогенезу, включаючи початок процесу, прогресування до фіброзно-жирової

бляшки та розрив атеросклеротичної бляшки. У запальному процесі беруть участь усі клітини крові (нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, моноцити, тромбоцити і навіть еритроцити), ендотеліальні клітини, клітини сполучної тканини (лаброцити, макрофаги, фібробласти). Вони вивільнюють різноманітні медіатори та сигнальні молекули, які забезпечують міжклітинні взаємодії. Багато науковців розглядають ці медіатори як потенційні маркери запального процесу, зокрема при ІХС [59, 60, 61, 62, 63].

Основними джерелами клітинних медіаторів є [31, 62]:

1. Нейтрофіли, які виділяють катіонні білки, стимулюють вивільнення біогенних амінів із тромбоцитів і опасистих клітин, містять інгібітор вивільнення гістаміну та гістаміназу. Протеази нейтрофілів беруть участь в утворенні кінінів і активних фрагментів комплементу (C3a, C3b). Нейтрофіли утворюють простагландин (PG) E2 та інші ейкозаноїди. Ферменти нейтрофілів активують як згортання крові, так і фібриноліз.

2. Макрофаги виділяють ангіотензин-конвертазу, яка інактивує брадикінін, перетворює ангіотензин-I на ангіотензин-II. Вони синтезують PGE2, а також тромбоксани та лейкотрієни (LT). Оскільки PGE2 перешкоджає вивільненню клітинних медіаторів запалення і пригнічує агрегацію тромбоцитів, макрофаги, окрім прозапальної, мають і протизапальну функцію. Макрофаги синтезують різні компоненти комплементу, мають здатність до згортання і фібринолітичну активність.

3. Еозинофіли вважаються негативними модуляторами запалення. Вони містять гістаміназу, кініназу, ферменти, що розщеплюють лейкотрієни C і D (лізофосфаліпазу, арилсульфатазу B, фосфоліпазу D), головний лужний білок, який здійснює цитотоксичну функцію та нейтралізує гепарин. Таким чином, ферменти еозинофілів нейтралізують продукти опасистих клітин, сприяють знищенню клітинних залишків. Еозинофіли фагоцитують гранули, що секретуються опасистими клітинами, і пригнічують вивільнення гістаміну. Особливий інтерес становить присутність в еозинофілах лізофосфоліпази. Її субстратом є частково деградовані фосфоліпіди, що містяться в мембранах загинув

клітин. Вивільняючи з фосфоліпідів вільні жирні кислоти, лізофосфоліпаза сприяє утворенню арахідонової кислоти.

4. Опасисті клітини та базофіли виділяють гістамін і серотонін, гепарин, фактори хемотаксису нейтрофілів та еозинофілів, фактор активації тромбоцитів, протеолітичні ферменти, вони продукують пероксидазу, супероксид та пероксид водню, а також протеазу, що перетворює кініноген на кінін.

5. Тромбоцити секретують фактори росту і згортання, вазоактивні аміни та ліпіди, нейтральні та кислі гідролази.

Важливу роль в організації взаємодії між клітинними учасниками атерогенезу відіграють цитокіни. Баланс між про- та протизапальними цитокінами впливає на стабільність атеросклеротичної бляшки. Вони також приймають активну участь в процесах запалення [62].

Прозапальні цитокіни та протромбоцитні медіатори сприяють ендотеліальній дисфункції [60, 64]. Цитокіни беруть участь у рекрутуванні лейкоцитів, ендотеліальній адгезії та міграції в запалену стінку судини шляхом активації молекул адгезії та експресії хемокінів [60]. Відомо, що прозапальні маркери індують резистентність до інсуліну в жировій тканині та м'язах [63, 65].

Цитокіни – це невеликі білкові молекули (пептиди), що секретуються різними клітинами, у тому числі й тими, що входять до складу атеросклеротичної бляшки. Ці молекули регулюють різні процеси в клітинах із спорідненими рецепторами [66, 67].

Цитокіни є важливими учасниками модуляції імунної системи, кровотворення та функції судин. Ці сигнальні молекули беруть участь у функціонуванні гладком'язових клітин, макрофагів, Т-клітин та ендотеліальних клітин (ЕК) [68]. Вони активують кілька сигнальних шляхів, що спричинює ініціацію та прогресування атеросклерозу [69, 70, 62].

Цитокіни можуть регулюватися малими некодуючими РНК, так званими мікроРНК (міРНК), які є важливими регуляторами атеросклерозу [71]. Ці молекули приймають участь у різних біологічних процесах, таких як ангіогенез і

запалення при атеросклеротичних серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) [72]. Є переконливі докази того, що ці молекули можуть модулювати активність цитокінів в атеросклеротичній артерії [62, 73].

Серед великого сімейства цитокінів, що приймають участь у регулюванні метаболічних процесів та міжклітинної взаємодії, є кілька основних для яких доведена роль у запальному процесі при ІХС – IL-1, IL-6, IL-10, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і MCP-1 [62, 69, 70]. Доведено, що інтерлейкіни IL-1 та IL-6 стимулюють виробництво реактивних білків, включаючи CRP. Надмірна кількість IL-6 може збільшити нестабільність бляшок через активацію експресії матриксних металопротеїназ, TNF- $\alpha$  та MCP-1 [62].

P. Ridker зі співавт. показали, що підвищені рівні IL-6 у здорових чоловіків корелюють з підвищеним ризиком майбутнього ІМ незалежно від hs-CRP [74]. Дослідження за участю 294 пацієнтів із клінічно стабільним ГКС (група I) та клінічно стабільною стенокардією (група II), проведене O. Ozdemir зі співавт. показало, що середній рівень IL-6 був значно вищим у групі I, ніж у групі II ( $P < 0,05$ ). [75]. У дослідженні Fragmin та/або ранньої реваскуляризації під час InStable in Coronary artery disease (FRISC-II) підвищений IL-6 ( $>5$  нг/л) був пов'язаний із вищою смертністю через 6 та 12 місяців, незалежно від тропоніну та hs- CRP [76]. У цьому дослідженні пацієнти з високим рівнем IL-6 мали більшу відповідь на інвазивну стратегію порівняно з консервативною, ніж пацієнти з низьким рівнем IL-6. Ці дані свідчать про те, що підвищені рівні IL-6 можуть ідентифікувати пацієнтів з більш серйозними явищами, яким буде корисно більш агресивне лікування. Однак застосування IL-6 як біомаркера обмежене великими циркадними коливаннями та відсутністю підтверджуючих досліджень [77].

Як й IL-6, IL-1 $\alpha$  і IL-1 $\beta$  є потужними прозапальними цитокінами, вони викликають системне запалення у людей при введенні навіть в субнанолярних концентраціях [78]. У здорових суб'єктів експресія гена IL-1 $\beta$  низька або

відсутня в моноцитах крові, але помітно посилюється при хворобливих станах. Циркулюючий IL-1 $\beta$  має надзвичайно низькі концентрації; наприклад, у 500 здорових суб'єктів середній рівень IL-1 $\beta$  становив 0,33 пг/мл, [79] але при захворюваннях він зростає в 5 разів і ледь перевищує 1 пг/мл [80].

Р. Ferroni зі співавт. також було встановлено підвищення плазматичних концентрацій IL-1 $\beta$  у пацієнтів з гіперхолестеринемією [81]. Автори припускають, що терапія статинами може знизити рівень IL-1 $\beta$  у цих пацієнтів [81].

Проте, встановлено, що вимірювання циркулюючого IL-1 у пацієнтів рідко корелює з тяжкістю захворювання. Наприклад, специфічна нейтралізація IL-1 $\beta$  значно зменшує серцево-судинні події у пацієнтів з високим ризиком [74], але циркулюючі рівні IL-1 $\beta$  є нижчими навіть у пацієнтів з високим ризиком. Так само специфічна нейтралізація IL-1 $\alpha$  у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком призводить до покращення результатів; проте циркулюючий IL-1 $\alpha$  не виявляється [74,82, 83].

Фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  відіграє важливу роль у ендотеліальній дисфункції та запаленні [84]. TNF- $\alpha$  активує ендотеліальні клітини для експресії та вивільнення різних запальних цитокінів, хемокінів і молекул адгезії, необхідних для залучення та міграції моноцитів до інтими судин [85]. У клінічних дослідженнях було виявлено, що підвищені циркулюючі рівні TNF- $\alpha$  пов'язані з ендотеліальною дисфункцією у пацієнтів з гіпертензією [86]; з товщиною каротидного атеросклерозу у пацієнтів з раннім атеросклерозом [87] і з ризиком ІХС [88, 89]. TNF- $\alpha$  бере участь у дисфункції міокарда та ремоделюванні після гострих коронарних подій [90]. У дослідженні CARE повторні коронарні події після ІМ були пов'язані з вищим рівнем TNF- $\alpha$  порівняно з контрольною групою [74]. Крім того, було виявлено, що підвищення рівня TNF- $\alpha$  в плазмі активує моноцити та безпосередньо запускає утворення пінистих клітин [91].

Моноцит хемотаксичний протеїн 1 (MCP-1), як уже згадувалося, є хемокіном, який допомагає рекрутувати моноцити в артеріальну інтиму та

активує ці клітини для сприяння атеросклерозу [92]. Згідно з оцінкою коронарної ангіограми, вимірювання МСР-1 у коронарній крові пацієнтів із нестабільною стенокардією продемонструвало зв'язок між рівнями МСР-1 та ступенем коронарного атеросклерозу [93]. У дослідженні ефективності орбофібану у пацієнтів із нестабільним коронарним синдромом (ORUS)-TIMI 16) рівні МСР-1 вище 75-го процентиля (238 пг/мл) були пов'язані з підвищеним ризиком смерті або ІМ через 10 місяців, навіть після коригування традиційних факторів ризику [94]. Однак, хоча МСР-1 є багатообіцяючим біомаркером, необхідні подальші дослідження для оцінки його клінічної користі.

IL-10 опосередковує антиатерогенні шляхи. У дослідженні c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable Refractory angina (CAPTURE) пацієнти з підвищеним рівнем IL-10 мали знижений ризик смерті або нефатального ІМ. Тим не менш, ті, у кого підвищений рівень CRP та IL-10, мали менший ризик, ніж ті, у кого був підвищений лише CRP [95]. Ці дані свідчать про те, що IL-10 спроможний надавати захист проти прозапальних медіаторів при ГКС.

Отже, численні клінічні дослідження показують достатньо високу прогностичну чутливість цитокінів щодо ІХС. Проте, поряд з цим, існують й дані, які свідчать про низьку корелятивність між тяжкістю захворювання та рівнем цитокінів. Так, у дослідженні, що включало 158 пацієнтів із ангіографічно визначеною стабільною ІХС протягом 7-річного періоду спостереження. Вимірювали рівні наступних 10 цитокінів у плазмі: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) та IFN- $\gamma$ . Багатофакторний аналіз з використанням судинних захворювань, діабету та рівнів усіх 10 цитокінів і hs-CRP показав, що єдиним незалежним предиктором серцево-судинних подій був IL-8 (ВР, 2,98; 95% ДІ, 1,64–7,24;  $P = 0,0001$ ) [43]. Вищенаведені дані фактично свідчать про те, що роль цитокінів у прогнозуванні серцево-судинного ризику все ще залишається суперечливою та потребує подальших досліджень.

### **3.2 Характеристика новітніх біомаркерів запалення та перспективи їх використання у діагностиці ІХС та прогнозуванні ризику розвитку ускладнень**

На сьогодні доведена висока діагностична ефективність тільки для обмеженої кількості біомаркерів: серцевих тропонінів, ізоформи МВ креатинкінази, міоглобіну, мозкового натрійуретичного пептиду і С-реактивного білку. Останні два маркери не є прямими показниками некрозу тканин, проте перший характеризує функціональний стан міокарда, а другий є високочутливим маркером запалення, що супроводжує дестабілізацію атеросклеротичної бляшки і пошкодження міокарда [96].

Сучасне розуміння участі запалення у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) відкриває новий погляд на механізми, що сприяють виникненню гострих коронарних подій та обґрунтовує доцільність більш детального вивчення його механізмів з метою визначення нових маркерів і факторів, що впливають на ймовірність розвитку ускладнень ІХС.

В цьому розділі ми розглянемо результати досліджень, що стосуються пошуку та вивчення нових маркерів, спрямованих на ранню діагностику, визначення потенційних ризиків захворювання, ефективності терапії та запобігання ймовірним кардіоваскулярним ризикам: неоптерин, фракталкін галектин та ендотелін-1.

#### **3.2.1 Біомаркер неоптерин**

Неоптерин є маркером запалення та інтегральним показником активації імунної системи, що відображає функціональну активність макрофагів у периферичній крові. Ця сполука є проміжним продуктом у синтезі біоптерину, що бере участь в активації лімфоцитів. Неоптерин секретується макрофагами, активованими інтерфероном- $\gamma$ , може запускати апоптоз, який є одним із фунда-



ментальних механізмів незворотного порушення скорочувальної здатності міокарда [97]. Він також стимулює синтез оксиду азоту в судинних гладком'язових клітинах через активацію нуклеарного фактора транскрипції  $\kappa$ . Окрім того, НП посилює утворення ФНП- $\alpha$  моноцитами і гладком'язовими клітинами судин. Концентрація НП у крові відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів, стимульованих  $\gamma$ -інтерфероном. У нормі НП визначається в концентрації 3,1–7,7 нмоль/л. Нормальним вмістом НП вважається концентрація, що не перевищує 10 нмоль/л. Підвищення концентрації НП виявляється у хворих з атеросклерозом. Його рівень корелює з поширеністю атеросклеротичного процесу, ступенем стенозування артерій, концентрацією гомоцистеїну, фібриногену і сечової кислоти. Показано, що при рівні НП  $> 7,5$  нмоль/л ризик прискореного розвитку ІХС зростає в 5 разів. У пацієнтів із гострим коронарним синдромом до лікування рівень НП значно вищий, ніж у хворих з хронічною ІХС, а також у здорових осіб. Протягом перших 72 годин гострого інфаркту міокарда (ГІМ) відбуваються значні зміни концентрації НП: мінімальні рівні виявляються через 4 години від початку ІМ, найбільші – через 72 години. Гіперпродукція НП особливо характерна для застійної серцевої недостатності [97].

Результати дослідження, проведеного [97, 103] показують, що рівень неоптерину впливає на частоту виникнення ССЗ. Середня різниця між часом виникнення ССЗ у осіб із високим та низьким рівнем неоптерину є статистично значущою. Також показано, що неоптерин є чутливим маркером частоти виникнення ССЗ при врахуванні супутніх факторів ризику, таких як дисліпідемія, діабет, гіпертензія, ожиріння, куріння та вік 6,46 (95% СІ: 1,45–28,74),  $p = 0,014$ . Неоптерин є показником активації макрофагів та відіграє певну роль у збільшенні їх цитотоксичності, реагуючи з реактивними формами кисню, азоту та хлору. Коли макрофаги стимулюються інтерфероном, гуанозинтрифосфат (ГТФ) руйнується ферментами до проміжних продуктів (7-8-дигідронеоптерину), який потім окислюється до утворення неоптерину [98]. Кількість

виділеного неоптерину корелює з витратою реактивних форм кисню клітинами, що описують рівні оксидативного стресу, спричиненого активацією імунної системи [99]. У дослідженні *in vivo* було виявлено, що неоптерин може стимулювати апоптоз гладеньких м'язів судин та сприяти утворенню нашарування на стінках артерій. Це створює клінічну залежність між підвищеними рівнями неоптерину та факторами ризику ССЗ після ГКС. Середні рівні неоптерину зазвичай зростають на 4-9 день після нападу, з середнім рівнем 11,2 нмоль/л (6,39–20,41) [98]. Навпаки, у дослідженні кровні зразки для визначення рівня неоптерину були взяті через 48 годин після госпіталізації. Середні рівні неоптерину у пацієнтів, які не мали ССЗ та тих, хто мав ССЗ, також були вищими: 29,3 нмоль/л та 14,3 нмоль/л. У дослідженні *in vivo* також показали, що рівні неоптерину у пацієнтів з нестабільною стенокардією з підйомом зубця ST та без підйому не дуже відрізнялися, тому підозрюється, що неоптерин не пов'язаний з міокардіальною некрозом [98]. Nazer, B. зі співавторами та Kaski, J.C. [100] у дослідженнях проведених у різні роки виявили, що рівні неоптерину при НС та NSTEMI практично не відрізнялися і становили 8,3 та 7,9 нмоль/л. Неоптерин вважається потенційним маркером для довгострокової прогностичної оцінки, оскільки його концентрація не суттєво різнилася при обстеженні на 30-й день, чотири місяці та два роки. Це відмінно від високого рівня CRP тільки в гострому стані [99]. Рівні неоптерину пов'язані з атероматами коронарних артерій, які легко руйнуються. Неоптерин може передбачати виникнення ГКС у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією [100]. Рей та ін. (2007) зазначає, що рівень неоптерину через 7 днів після ГКС становив 12,11 нмоль/л та є чинником ризику для смерті (HR 1,86; 1,24–2,77) [101].

Неоптерин є низькомолекулярним, стабільним хімічно та біологічно у крові та сечі, легко перевіряється, що робить його використовуваним як показник для моніторингу активності захворювання та відповіді на терапію [98].

Kaski, J.C. (2008) у своєму дослідженні показав, що неоптерин може активувати або індукувати конститутивну NO-синтазу та збільшувати продукцію

NO цитотоксичними вільними радикалами. Оксидативний стрес, спричинений неоптерином, стимулює дисфункцію лівого шлуночка. *In vitro* неоптерин стимулює трансляцію ядерного фактора каппа В в ядрі та активує гени для виробництва запальних молекул адгезії, запальних цитокінів, імунних посередників та фактору тканинного згортання. Усі вони активно беруть участь у запальному процесі, який призводить до тромбозу [100]. Активація моноцитів неоптерином характеризується факторами ризику тривалої смертності або повторних подій після ГКС. Концентрація неоптерину тісно пов'язана з посиленням атеросклерозу. Високі рівні неоптерину передбачають повторення нападів (ССЗ) [101, 102].

У дослідженні *in vivo* було виявлено, що неоптерин стимулює апоптоз клітин гладких м'язів судин і утворення бляшок. Це вказує на клінічну кореляцію між підвищеними рівнями неоптерину та факторами ризику повторних випадків ГКС. Клінічні дослідження показали, що рівні неоптерину у пацієнтів з ГКС, NSTEMI та STEMI мало чим відрізняються, на підставі чого автори висувують припущення, що неоптерин не пов'язаний з некрозом міокарда [98, 103]. Kaski та ін. (2008) у своєму дослідженні також виявили, що рівні неоптерину при ГКС та ІМ практично не відрізняються та становлять 8,3 та 7,9 нмоль/л відповідно [100].

У ряді досліджень показано, що неоптерин може бути маркером довгострокового прогнозу, оскільки його концентрація суттєво не відрізняється при обстеженні на 30-й день, через чотири місяці та два роки [100, 101, 103], а також предиктором прогресування коронарної хвороби у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією та незалежним предиктором серцево-судинних подій при тяжкій коронарній хворобі [103].

Таким чином, неоптерин є показником прогностичного розподілу пацієнтів із захворюванням коронарних артерій, він пов'язаний з атероматами, які легко руйнуються і може служити маркером прогресування ІХС у пацієнтів з

хронічною стабільною стенокардією та незалежним предиктором серцево-судинних подій при важкому коронарному захворюванні [104].

### 3.2.2 Біомаркер фракталкін

Фракталкін та його рецептор, як й неоптерин, служить індикатором активації тривалого запального процесу [105]. Фракталкін/CX3CL1 (FKN) – хемокін, має дві форми: закріплену на мембрані та вільну розчинну форму (sFKN). FKN, закріплений на мембрані, експресується головним чином на поверхні активованих ендотеліальних, гладком'язових клітин [106]. Він стимулює міграцію білих кров'яних тілець із кровотоку до тканин, сприяючи посиленню зв'язування через селектини, що призводить до адгезії та міграції цих клітин у ендотеліальну тканину. Основними продуцентами фракталкіну є активовані ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини та макрофаги [107, 108, 109].

Деякі дослідження, проведені на культурах гладком'язових клітин, продемонстрували, що фракталкін має здатність запобігати загибелі клітин (анти-апоптоз), а також впливає на проліферацію гладком'язових клітин. Було досліджено взаємозв'язок між рівнями фракталкіну (маркера ендотеліальної дисфункції) і різними серцево-судинними факторами ризику, як немодифікованими, так і модифікованими, а також наявністю та тяжкістю атеросклеротичного захворювання судин [110, 111].

Даних щодо взаємозв'язку рівнів фракталкіну, як маркера ендотеліальної дисфункції, з немодифікованими та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, а також наявністю і вираженістю атеросклеротичного ураження судин на сьогодні недостатньо. Існують відомості, що окрім ендотелію, джерелом хемокіну фракталкіну може бути жирова тканина за наявності ожиріння [20, 112]. У пацієнтів з ІХС із дифузним ураженням вінцевих артерій (як із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього) рівень фракталкіну

статистично значуще вище, ніж в осіб без дифузного ураження вінцевих артерій. Прогностична значущість за наявності атеросклерозу вінцевих артерій встановлена для рівня фракталкіну вище 466 пг/мл, чутливість і специфічність методу високі – відповідно 85,5 і 95,5 % [111, 113, 114].

Таким чином, численні дані вказують на вирішальну роль фракталкіну, у розвитку різноманітних ССЗ. Проте, необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти, як фракталкін взаємодіє з іншими клітинними та гуморальними факторами, залученими до запалення. Ці знання дозволили б практично використовувати фракталкін як терапевтичну мішень у галузі кардіології.

### **3.2.3 Біомаркер галектин**

Іншим перспективним біомаркером діагностики і прогнозу хронічної серцевої недостатності є галектин-3 [97, 115, 116].

Галектини спочатку були виділені як білки, що зв'язують  $\beta$ -галактозид. Вони представляють сімейство широко виражених лектинів у багатоплідних тварин. У ссавців на сьогоднішній день ідентифіковано 15 галектинів, які містять один або два домени розпізнавання вуглеводів (CRD) довжиною ~130 амінокислот [117]. Галектини синтезуються в цитоплазмі та взаємодіють з гліканами клітинної поверхні після їх секреції некласичним екзоцитарним шляхом (тобто не через секреторний шлях ендоплазматичний ретикулум-комплекс Гольджі), який, ймовірно, є секреторним шляхом, опосередкованим екзосомами [118]. Їх здатність зшивати глікозилізовані ліганди дозволяє їм утворювати динамічну решітку. Решітка галектину регулює багато різних функцій, таких як дифузія, компартменталізація та ендоцитоз глікопротеїнів і гліколіпідів плазматичної мембрани, відбір, активація та пригнічення Т-клітин, передача сигналів рецепторної кінази та функціонування мембранних рецепторів (включаючи рецептори глюкагону, глюкози та транспортери амінокислот, кадгерини та інтегрини) [119].

Відповідно до «Рекомендацій Американської кардіологічної асоціації 2017 року» вимірювання галектину-3 (Gal-3) було включено у клінічний протокол з профілактики та лікування ХСН як маркер визначення пацієнтів групи високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [120, 121]. Експресія Gal-3 у тканинах можлива через проліферативний вплив на макрофаги і фібробласти, які відіграють роль у процесах фіброзу і міокардіального ремоделювання. У моделях на тваринах було зареєстровано підвищення рівня цього лектину при фіброзі серця, нирок, печінки. Крім того, у культурі фібробластів серця Gal-3 спричиняв проліферацію та продукцію колагену. Проспективне рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження з метою вивчення маркерів ХСН, проведене в Голландії з 2000 по 2006 рік, показало, що збільшення рівня Gal-3 в крові корелює з підвищенням смертності за кривими Каплан–Мейера. Ці дані асоціюються з результатами проведеного в Україні дослідження, в результаті якого встановлено, що найбільш вразливими коронарними артеріями, за даними ангіографічного дослідження, є права міжшлуночкова і права коронарна артерії як за частотою і ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих з ГІМ і ожирінням. Зростання квартиля галектинемії до 3 і 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла. Встановлений зв'язок між галектинемією і ступенем тяжкості ураження коронарних артерій вказує на те, що Gal-3 може бути маркером атеросклеротичного процесу у хворих з ГІМ і ожирінням [122].

Інші докази щодо клінічної корисності Gal-3 при стратифікації для терапії були отримані в дослідженні, проведеному Y. Хуе зі співавт., – низькі рівні сироваткового Gal-3 (<19 нг/мл) асоціювалися з кращими показниками виживання і нижчою частотою серцево-судинних подій у пацієнтів, які отримували терапію розувастатином [123].

Багатообіцяючими є дослідження щодо клінічної корисності визначення Gal-3 в сироватці крові для прогнозування короткострокової та довгострокової захворюваності та смертності [123, 124]. На сьогодні проведено багато різних клінічних досліджень для перевірки прогностичної цінності Gal-3 у пацієнтів із серцевою недостатністю, а також у загальній популяції. Виявилося, що Gal-3 асоціюється зі смертністю у 232 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, за якими спостерігали протягом 6,5 років.

Таким чином, Gal-3 є значущим предиктором ризику смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю після поправки на вік і стать, а також тяжкість СН і ниркової дисфункції, оціненої за допомогою NT-proBNP і розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, відповідно. На основі цих даних було запропоновано визначення Gal-3 в крові для оцінки пацієнтів із серцевою недостатністю та для ведення пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, які надходять у відділення невідкладної допомоги [125].

Значний інтерес викликало клінічне дослідження Prevention of Renal and Vascular End stage disease (PREVEND), найбільше дослідження з найдовшим періодом спостереження, спрямоване на вивчення рівня Gal-3 на сьогоднішній день. У цьому дослідженні було обстежено 7968 осіб європеїдної раси із загальної популяції, за якими спостерігали протягом 10 років. Цікаво відзначити, що рівень Gal-3 в сироватці крові зростає з віком, і що жінки демонструють вищі показники, ніж чоловіки. Це дослідження продемонструвало, що існує чіткий зв'язок між рівнем Gal-3 в сироватці крові та підвищеною смертністю від усіх причин, що свідчить про те, що вимірювання рівня Gal-3 в сироватці крові може бути корисним не лише для прогнозування наслідків у пацієнтів із серцевою недостатністю, а й у загальній популяції.

В даний час чинні рекомендації вказують на те, що вимірювання біомаркерів фіброзу, таких як розчинний ST2 і Gal-3, можна розглядати для адитивної стратифікації ризику (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості A) [126].

Таким чином, Gal-3 – це дивовижний білок із плейотропною дією, що приймає участь у багатьох патогенетичних механізмах. При серцево-судинних захворюваннях Gal-3 є активним гравцем у розвитку фіброзу, в атеросклеротичному процесі та у захворюваннях, пов'язаних із запаленням. Найбільш помітною властивістю цієї молекули є те, що її можна успішно використовувати як маркер ризику серцево-судинних захворювань, якщо виміряти її в плазмі. Слід пам'ятати, що мультимаркерний підхід є найкориснішим підходом і що вимірювання Gal-3 слід повторювати протягом усього життя, оскільки зміни рівня можуть надати додаткову інформацію про ризик ССЗ. Інгібітори Gal-3 для терапевтичних цілей є інноваційними та цікавими перспективами, хоча необхідні подальші клінічні дослідження, щоб з'ясувати їх потенціал для профілактики ССЗ [127].

### **3.2.4 Біомаркер ендотелін-1**

Ендотеліни (ЕТ-1) є одними з найпотужніших судинозвужувальних речовин та найважливішими регуляторами функцій ендотелію судин [128]. Ця родина складається з трьох структурно схожих пептидів: ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліну-2 та ендотеліну-3, і тільки перший тип синтезується ендотеліальними клітинами. У фізіологічних концентраціях ЕТ-1 впливає на ендотеліальні рецептори, спричиняючи виділення факторів релаксації, тоді як у вищих концентраціях він активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, що призводить до стійкої вазоконстрикції [97]. Нормальна концентрація ЕТ-1 у плазмі крові людини коливається від 0,1 до 1,0 ммоль/мл або може взагалі не виявлятися. Рівень концентрації визначає, відбудеться розслаблення або звуження судин. При низьких концентраціях ЕТ-1 діє аутокринно-паракринним способом на ендотеліальні клітини, виділяючи фактори релаксації, тоді як збільшення концентрації активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, спричиняючи судинний спазм [129].



Один з найважливіших регуляторів вироблення ET-1 в ендотеліюцитах - це трансформуючий фактор росту (TGF)  $\beta$ , який зумовлює збільшення вироблення препроендотеліну [130]. Розрізняють прямі та опосередковані ефекти ET-1. До прямих ефектів належить вплив на гладкі м'язи судин, що призводить до вазоконстрикції, активації мітогенезу, проліферації клітин та фіброзу іншими з підвищенням жорсткості судин [131]. До опосередкованих ефектів відносяться виділення з ендотелію вазоактивних факторів (оксиду азоту, простагліну та натрійуретичного пептиду передсердь), що призводять до розслаблення судин [132]. ET-1 розглядають як маркер та предиктор важкості та результатів серцево-судинних захворювань: інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця загалом [133]. Наслідком порушень метаболізму та функції міокарда стають зміни серцевого ритму, що призводять до розвитку фібриляції [134].

Вважають, що ET-1 пов'язаний з легеневою гіпертензією, атеросклеротичним ураженням судин, післяпологовими судинними ускладненнями, ураженням нирок при гломерулонефриті, ішемічними ураженнями мозку, ЦД [135]. Дані про концентрацію ET у плазмі крові суперечливі. Встановлено, що концентрація ET-1 у крові дуже мала (не перевищує 0,11,0 фмоль/мл або вона може зовсім не визначатися [136]. Найвищий рівень ET спостерігається при мультифокальному атеросклерозі, неспецифічному аортоартеріїті, облітеруючому тромбангіїті, тобто при захворюваннях, що перебігають з пошкодженням ендотелію [137]. У ряді досліджень встановлено, що старіння організму є фактором, що призводить до дисфункції ендотелію, при цьому виявлено збільшення ET-1 з віком [138]. Показано, що рівень ET-1 і його попередника підвищується у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II–III стадії [139]. Концентрація ET-1 у плазмі крові найвища у хворих з артеріальною гіпертензією, яка поєднується з атеросклеротичним ураженням артерій, а також у хворих, які перенесли мозковий інсульт або транзиторні ішемічні атаки [140]. При гострій ішемії міокарда рівень ET-1 в крові значно підвищується [97]. Показано, що при

неускладненому перебігу ІМ концентрація ET-1 уже в першу добу захворювання значно підвищується і зберігається на високому рівні до кінця гострого періоду [141].

Таким чином, ендотелін 1 – найпотужніший серед судинозвужувальних речовин та найважливіший регулятор функцій ендотелію судин є перспективною терапевтичною мішенню при ІХС та предиктором тяжкості розвитку та маркером перебігу серцево-судинних захворювань.

## ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів та клініко-лабораторних показників, що характеризують тяжкість перебігу ішемічної хвороби серця та можуть використовуватися як біомаркери запального процесу при захворюванні.

1. Досягнення в розумінні патофізіології атеросклерозу вказують на те, що запалення є головним фактором ініціації та прогресування атеросклеротичного ураження судин.
2. Серед традиційних маркерів запалення найкраще вивченим є С-реактивний білок. Останні наукові дані показують, що СРБ є потужним незалежним предиктором смертності серед пацієнтів з ГКС і може бути корисними як для короткострокового прогнозу та довгострокової оцінки ризику після СС події. На відміну від багатьох інших маркерів запалення, методи аналізу СРБ є надійними та чутливими, що забезпечує його використання як простого клінічного інструменту для ретельної оцінки системного запалення.
3. Важливими учасниками модуляції імунної системи, кровотворення, запалення та функції судин є цитокіни. Серед великого сімейства цитокінів, значимість у запальному процесі при ІХС доведена тільки для кілька основних цитокінів— IL-1, IL-6, IL-10, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і MCP-1. Численні клінічні дослідження показують достатньо високу прогностичну чутливість цитокінів щодо ІХС, проте питання щодо їх значимості для прогнозування СС ризику все ще залишається суперечливим та потребує подальших досліджень.
4. На сучасному етапі зусилля науковців спрямовані на більш детальне дослідження механізмів виникнення гострих коронарних подій та визначення нових маркерів і факторів, що впливають на ймовірність розвитку ускладнень ІХС. Активно досліджуються такі показники як:

неоптерин, фракталкін галектин 3 та ендотелін-1. Неоптерин може служити маркером прогресування ІХС у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією та незалежним предиктором СС подій при важкому коронарному захворюванні. Фракталкін є потенційною терапевтичною мішенню у галузі кардіології але необхідні подальші дослідження. Перспективним біомаркером фіброзу для діагностики і прогнозу хронічної серцевої недостатності є галектин-3, білок з плейотропною дією. Ендотелін 1 – найпотужніший серед судинозвужувальних речовин та найважливіший регулятор функцій ендотелію судин є перспективною терапевтичною мішенню при ІХС.

5. Таким чином, запальні біомаркери можуть мати прогностичну цінність щодо майбутнього серцево-судинного ризику серед осіб із високим ризиком або із ССЗ, зокрема ІХС. Вони також можуть бути корисними для виявлення очевидно здорових осіб без діагностованої ІХС, що знаходяться у групі ризику за наявності традиційних факторів ризику. Нарешті, можна застосовувати для виявлення осіб, які не підходять для профілактичної терапії на основі традиційних факторів ризику, але мають високий ризик майбутніх СС подій і можуть отримати найбільшу користь від раннього лікування.
6. Питання щодо того, який біомаркер є більш придатним для діагностики чи прогнозу ІХС залишається відкритим. Більшість дослідників вважає що для своєчасної та надійної діагностики та прогнозування ускладнень найдоцільнішим є використання комбінації різнобічних біомаркерів.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 121 с.
- 2 Методичні рекомендації: Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання / Мітченко О.І. – модератор групи, Корпачов В.В., Лутай М.І., Багрій А.Е. та інші. – К. – 2014. – 38 с.
- 3 European strategy for diagnosis of ischemic heart disease using noninvasive cardiac imaging S.V. Fedkiv Лучевая диагностика, лучевая терапия, 2015, № 1-2. С. 101
- 4 Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу, як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К. – 2014. – 279 с.
- 5 Горбась, І. М. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів [Текст] / І. М. Горбась , О. М. Барна, В. Ю. Сакалош та ін. // Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
- 6 Anders, K. Coronary artery by pass graft (CABG) patency: assessment with high-resolution submillimeter 16-slice (MDCT) versus coronary angiography [Text] / K. Anders, U. Baum, M. Schmid, D. Ropers, A. Schmid, K. Pohle et. al. // European Journal of Radiology. – 2006. – Vol. 57, Issue 3. – P. 336–344. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.12.018
- 7 Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Journal of cellular physiology, 234(10), 16812-16823.
- 8 Неалкогольний стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця А. Я. Базилевич Scientific Journal «ScienceRise» №10/3(15)2015

- 9 Shao, C., Wang, J., Tian, J., Tang, Yd. (2020). Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. In: Wang, M. (eds) Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1177. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9_1)
- 10 Ісаєва, Г., Токаєва, А. (2021). Формування, оцінка і корекція когнітивних розладів у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця.
- 11 Kasprzyk M., Wudarczyk B., Czyz R., Szarpak Ł. Ischemic heart disease – definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment Post N Med 2018; XXXI(6): 358-360 DOI: 10.25121/PNM.2018.31.6.358
- 12 Abderrahman HA, Al-Abdallat IM, Idhair AK: Age threshold for proper definition of premature coronary artery disease in males. J Forensic Leg Med 2018; 58: 45-49
- 13 С. Хухліна, С. В. Вірста, І. В. Трефаненко, Особливості клініки та спільні ланки патогенезу ішемічної хвороби серця та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (огляд літератури), Клінічна та експериментальна патологія, 2011 Том X, №2 (36), ч.2, С.151-154
- 14 Склярів, Є. Я. Вплив урсодизоксихолевої кислоти на деякі показники ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксид азоту та ендотелін-1 у пацієнтів з АГ та ожирінням [Текст] / Є. Я. Склярів, З. М. Кіт, Я. І. Ярема // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – Т. II, № 2. –С. 154–1
- 15 Collaborators G.B.D.C.o.D. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392: 1736–1788.
- 16 Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., Gale C.P., Maggioni A.P., Petersen S.E., Huculeci R., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. Eur. Heart J. 2022; 43:716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.

- 17 Crea F., Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136:1155–1166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870.
- 18 Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.-A., Dweck M.R., Galbraith M., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2023;ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- 19 Ішемічна хвороба серця: основні симптоми та синдроми при стенокардії та інфаркті міокарда: метод. вказ. до практ. занять студентів з пропедевтики внутрішньої медицини / упоряд. Т. В. Ащеулова, Т. М. Амбросова, К. М. Компанієць. – Харків : ХНМУ, 2019. – 28 с
- 20 Shah, R.; Hinkle, C.C.; Ferguson, J.F.; Mehta, N.N.; Li, M.; Qu, L.; Lu, Y.; Putt, M.E.; Ahima, R.S.; Reilly, M.P. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011, 60, 1512–1518.
- 21 Alfaddagh, A., Martin, S. S., Leucker, T. M., Michos, E. D., Blaha, M. J., Lowenstein, C. J., ... & Toth, P. P. (2020). Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *American journal of preventive cardiology*, 4, 100130.
- 22 LibbyP, RidkerPM. Inflammation and atherothrombosis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006; 48: A33–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.011>.
- 23 Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2292–301. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.149179>.
- 24 Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e012219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012219>.
- 25 Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ. Res.* 2016;118: 145–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
- 26 Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr. AtherosclerosisRep.* 2017; 19: 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.

- 27 Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mastcell: a multi-functional master cell. *Front. Immunol.* 2015; 6: 620. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00620>.
- 28 Huang A, Qi X, Cui Y, Wu Y, Zhou S, Zhang M. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract.* 2020 Jan 10;2020:6786302. doi: 10.1155/2020/6786302. PMID: 32411449; PMCID: PMC7199618.s. *J Xiangya Med* 2021;6:14.
- 29 Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in atherosclerosis. *Immunity* 2017; 47: 621–34. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>.
- 30 Kojima Y, Weissman IL, Leeper NJ. The role of efferocytosis in atherosclerosis. *Circulation* 2017; 135: 476–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025684>.
- 31 Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J. Intern. Med.* 2015;278:483–93. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>.
- 32 Schulz, C.; Schafer, A.; Stolla, M.; Kerstan, S.; Lorenz, M.; von Bruhl, M.L.; Schiemann, M.; Bauersachs, J.; Gloe, T.; Busch, D.H.; et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: A critical role for P-selectin expressed on activated platelets. *Circulation* 2007, 116, 764–773
- 33 Хімїон, Л. В. (2011). Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці. *Мистецтво лікування*, 2, 38-48.
- 34 Ломаковський, О. М. (2018). Вплив статинів на показники імунного запалення залежно від їх вихідного рівня в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. *Український кардіологічний журнал*, (6), 27-33.
- 35 Скибчик, О. В., Соломенчук, Т. М. (2022). Плейотропні ефекти статинів при лікуванні генералізованого пародонтиту в пацієнтів з ішемічною хворобою серця: клінічні та експериментальні дослідження (огляд літератури). *Медичні перспективи*= *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*, 27(2), 29-34.



- 36 Poupel, L.; Boissonnas, A.; Hermand, P.; Dorgham, K.; Guyon, E.; Auvynet, C.; Charles, F.S.; Lesnik, P.; Deterre, P.; Combadiere, C. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013, 33, 2297–2305.
- 37 Wang T, Tian J, Han S, Jin Y. Correlation between circulating vascular endothelial growth factor levels and coronary artery disease and its influence on the establishment of coronary collateral circulation: a systematic review and meta-analyse
- 38 Zhou Y, Zhu X, Cui H, Shi J, Yuan G, Shi S, Hu Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 24;8:738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325. PMID: 34504884; PMCID: PMC8421775
- 39 Katsiouna, M., Kourampi, I., Oikonomou, E., Tsigkou, V., Theofilis, P., Charalambous, G., ... & Tousoulis, D. (2023). Novel Biomarkers and Their Role in the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome. *Life*, 13(10), 1992.
- 40 Deodhar S.D. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity *Cleve Clin J Med*, 56 (1989), pp. 126-130 Zakynthinos, E., & Pappa, N. (2009). Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*, 53(3), 317-333. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2008.12.007>
- 41 Macy E., Hayes T., Tracy R. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiologic applications *Clin Chem*, 43 (1997), pp. 52-58
- 42 Ishikawa T., Hatakeyama K., Imamura T., Date H., Shibata Y., Hikichi Y., Asada Y. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris *Am J Cardiol*, 91 (2003), pp. 287-292
- 43 Inoue T., Kato T., Uchida T., Sakuma M., Nakajima A., Shibasaki M., Imoto Y., Saito M., Hashimoto S., Hikichi Y., Node K. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting *J Am Coll Cardiol*, 46 (2005), pp. 239-245

- 44 Андрушко, І. (2008). Рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у здорових осіб та у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський медичний вісник*, 12(3 (47)), 12-16.
- 45 Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.Ridker, C.Cannon, D.Morrow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352. – P. 20-28.
- 46 Wilkins J., Gallimore R. , Moore E. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein *Clin Chem*, 44 (1998), pp. 1358-1361
- 47 Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith Jr. S.C., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F., Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement of healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association *Circulation*, 107 (2003), pp. 499-511
- 48 Cook D.G., Mendall M.A., Whincup P.H., Carey I.M., Ballam L., Morris J.E., Miller G.J., Strachan D.P. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors *Atherosclerosis*, 149 (2000), pp. 139-150
- 49 Mendall M.A., Patel P., Ballam L., Strachan D., Northfield T.C. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study *Br Med J*, 312 (1996), pp. 1061-1065
- 50 Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., Vecchione G., Grandone E., Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 (2000), pp. 198-203
- 51 S.S. El-Gendi, M.Y. Bakeet, E.A. El-Hamed, F.K. Ibrahim, R. Ahmed The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in

assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients *J Cardiol*, 52 (2008), pp. 202-211

52 Ikonomidis I., Andreotti F., Economou E., Stefanadis C., Toutouzas P., Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin *Circulation*, 100 (1999), pp. 793-798

53 D.A. Morrow, N. Rifai, E.M. Antman, D.L. Weiner, C.H. McCabe, C.P. Cannon, E. Braunwald C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy *J Am Coll Cardiol*, 31 (1998), pp. 1460-1465

54 Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease *N Engl J Med*, 343 (2000), pp. 1139-1147

55 S.K. James, P. Armstrong, E. Barnathan, R. Califf, B. Lindahl, A. Siegbahn, M.L. Simoons, E.J. Topol, P. Venge, L. Wallentin Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy *J Am Coll Cardiol*, 41 (2003), pp. 916-924

56 F. Haverkate, S.G. Thompson, S.D. Pyke, J.R. Gallimore, M.B. Pepys Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group *Lancet*, 349 (1997), pp. 462-466

57 C. Mueller, H.J. Buettner, J.M. Hodgson, S. Marsch, A.P. Perruchoud, H. Roskamm, F.J. Neumann Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients *Circulation*, 105 (2002), pp. 1412-1415

58 M. Zairis, S. Manousakis, A. Stefanidis, O.A. Papadaki, G.K. Andrikopoulos, C.D. Olympios, J.J. Hadjissavas, S.K. Argyrakis, S.G. Foussas C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction *Am Heart J*, 144 (2002), pp. 782-789

- 59 Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 2012; 43: 385–406.
- 60 S.R. Mirhafez et al. Association between serum cytokine concentrations and the presence of hypertriglyceridemia *Clin. Biochem.* (2016)
- 61 D.P. Ramji et al. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets *Cytokine Growth Factor Rev.* (2015)
- 62 Amin MN, Siddiqui SA, Ibrahim M, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Medicine.* 2020;8. doi:10.1177/2050312120965752
- 63 Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 535918.
- 64 Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503–508.
- 65 Shaenko, Z. A. (2013). Динаміка системного запалення та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу та ішемічну хворобу серця. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, (8.56), 11-15.
- 66 Mirzaei, H., Ferns, G. A., Avan, A., & Mobarhan, M. G. (2016). Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 82, 47-70. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.004>
- 67 K.-C. Chen et al. MicroRNAs in atherosclerosis *Kaohsiung J. Med. Sci.* (2012)
- 68 Hippenstiel S. et al. Rho proteins and the p38-MAPK pathway are important mediators for LPS-induced interleukin-8 expression in human endothelial cells *Blood* (2000).
- 69 Bartekova, M., Radosinska, J., Jelemensky, M., & Dhalla, N. S. (2018). Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart failure reviews*, 23, 733-758.
- 70 Clarke, R., Valdes-Marquez, E., Hill, M., Gordon, J., Farrall, M., Hamsten, A., ... & Hopewell, J. C. (2018). Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open heart*, 5(1).

- 71 Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 82, 47-70. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.004>
- 72 S. Gholamin et al. The potential for circulating microRNAs in the diagnosis of myocardial infarction: a novel approach to disease diagnosis and treatment *Curr. Pharm. Des.* (2016)
- 73 Autieri M.V. Pro- and anti-inflammatory cytokine networks in atherosclerosis *ISRN Vasc. Med.* (2012)
- 74 Ridker P., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men *Circulation*, 101 (2000), pp. 1767-1772
- 75 Ozdemir O., Gundogdu F., Karakelleoglu S., Sevimli S., Pirim I., Acikel M., Arslan S., Serdar S. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris *Coron Artery Dis*, 19 (2008), pp. 15-19
- 76 Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease *J Am Med Assoc*, 286 (2001), pp. 2107-2113
- 77 Zakynthinos, E., & Pappa, N. (2009). Inflammatory biomarkers in coronary artery disease *Journal of Cardiology*, 53(3), 317-333. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2008.12.007>
- 78 Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011; 117:3720–3732. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
- 79 Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, Oosting M, Swertz MA, Li Y, Kumar V, Diavatopoulos DA, Jansen AFM, Lemmers H, et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell*. 2016; 167:1111–1124.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018
- 80 Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, Wittkowski H, Bek S, Hartmann N, Bosset S, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med*. 2009; 206:1029–1036. doi: 10.1084/jem.20082481

- 81 P. Ferroni, S. Basili, M. Vieri, F. Martini, G. Labbadia, A. Bellomo, P.P. Gazzaniga, C. Cordova, C. Alessandri Soluble P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia *Haemostasis*, 29 (1999), pp. 277-285
- 82 Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., Kron, J., Van Tassell, B. W., & Dinarello, C. A. (2020). Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circulation research*, 126(9), 1260-1280.
- 83 Buckley, L. F., & Abbate, A. (2018). Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *European heart journal*, 39(22), 2063-2069
- 84 Idriss, H.T.; Naismith, J.H. TNF $\alpha$  and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship (s). *Microsc. Res. Tech.* 2000, 50, 184–195.
- 85 Zhang, H.; Park, Y.; Wu, J.; Chen, X.; Lee, S.; Yang, J.; Dellsperger, K.C.; Zhang, C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin. Sci.* 2009, 116, 219–230.
- 86 Naya, M.; Tsukamoto, T.; Morita, K.; Katoh, C.; Furumoto, T.; Fujii, S.; Tamaki, N.; Tsutsui, H. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2007, 30, 541–548.
- 87 Skoog, T.; Dichtl, W.; Boquist, S.; Skoglund-Andersson, C.; Karpe, F.; Tang, R.; Bond, M.G.; de Faire, U.; Nilsson, J.; Eriksson, P.; et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2002, 23, 376–383.
- 88 Kaptoge, S.; Seshasai, S.R.; Gao, P.; Freitag, D.F.; Butterworth, A.S.; Borglykke, A.; Di Angelantonio, E.; Gudnason, V.; Rumley, A.; Lowe, G.D.; et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014, 35, 578–589.
- 89 Safranow, K.; Dziedziejko, V.; Rzeuski, R.; Czyzycka, E.; Wojtarowicz, A.; Binczak-Kuleta, A.; Jakubowska, K.; Olszewska, M.; Ciechanowicz, A.; Kornacewicz-Jach, Z.; et al. Plasma concentrations of TNF-alpha and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens* 2009, 74, 386–392.

- 90 M. Nian, P. Lee, N. Khaper, P. Liu Inflammatory cytokines and postmyocardial remodeling *Circ Res*, 94 (2004), pp. 1543-1553
- 91 Zhu, M.; Lei, L.; Zhu, Z.; Li, Q.; Guo, D.; Xu, J.; Chen, J.; Sha, H.; Zhang, X.; Yang, X.; et al. Excess TNF- $\alpha$  in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesteryl ester-laden cells. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2015, 47, 899–907
- 92 Charo I.F., Taubman M.B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease *Circ Res*, 95 (2004), pp. 858-866
- 93 Serrano-Martinez M., Palacios M., Lezaun R. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease *Circulation*, 108 (2003), p. e75
- 94 J. de Lemos, D. Morrow, M. Sabatine, S.A. Murphy, C.M. Gibson, E.M. Antman, C.H. McCabe, C.P. Cannon, E. Braunwald Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes *Circulation*, 107 (2003), pp. 690-695
- 95 C. Heeschen, S. Dimmeler, C. Hamm, S. Fichtlscherer, E. Boersma, M.L. Simoons, A.M. Zeiher, CAPTURE Study Investigators Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes *Circulation*, 107 (2003), pp. 2109-2114
- 96 Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem.* 2005;51:2198–200.
- 97 Катеренчук І. П. Клінічна оцінка, діагностичне і прогностичне значення деяких сучасних лабораторних досліджень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / І. П. Катеренчук // Кардіологія: от науки к практике. – 2019. – № 3 (37). – С. 70–81. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/19171>
- 98 Nazer, B., Ray, K.K., Sloan, S., Scirica, B., Morrow, D.A., Cannon, C.P., and Braunwald, E. 2011. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *European Heart Journal*, 32 : 1390 – 97

- 99 Grammer T.B., Fuch D., Boehm, B.O., Winkelmann, B.R., and Maerz W. 2009. Neopterin as a Predictor of Total and Cardiovascular Mortality in Individuals Undergoing Angiography in The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clinical Chemistry*, 55 : 1135
- 100 Kaski, J.C. 2008. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow up in mediterranean patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 201: 176 – 183
- 101 Ray, K.K., Morrow, D.A., Sabatine, M.S., Shui, A., Rifai, N., Cannon, C.P., Braunwald, E. 2007. Long-Term Prognostic Value of Neopterin : A Novel Marker of Monocyte Activation in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 115 : 3071-78
- 102 (Fuchs D, et al. 2009. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr Med Chem*, 16: 4644- 53)
- 103 Neopterin as biomarker for cardiovascular events in acute coronary syndrome patients Wiradewi, A.A., Wita, I.W., Suata, K., Suastika, K. Medical Science Department, URL: <https://repositori.unud.ac.id/protected/storage/upload/repositori/f3e0fa2e6a0ad23bc7940105e02cb5d2.pdf>
- 104 (Avanzas, P., Espliguero, A., Sales, J.C., Aldama, G., Pizzi, C., Quiles, P., and Kaski, J.C. 2004. Markers of Inflammation and Multiple Complex Stenoses (Pan-coronary Plaque Vulnerability) in Patients with non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Heart*, 90 : 847 – 852)
- 105 Loh, S. X., Ekinci, Y., Spray, L., Jeyalan, V., Olin, T., Richardson, G., ... & Spyridopoulos, I. (2023). Fractalkine Signalling (CX3CL1/CX3CR1 Axis) as an Emerging Target in Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4821.
- 106 Boag S.E. et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients *J. Clin. Invest.* (2015)
- 107 Loh, S. X., Ekinci, Y., Spray, L., Jeyalan, V., Olin, T., Richardson, G., Spyridopoulos, I. (2023). Fractalkine Signalling (CX3CL1/CX3CR1 Axis) as an Emerging Target in Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4821.



- 108 White G.E., Tan T.C., John A.E., Whatling C., McPheat W.L., Greaves D.R. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular Research*. 2010;85:825–35.
- 109 Kim K.W., Vallon-Eberhard A., Zigmond E., Farache J., Shezen E., Shakhar G., Ludwig A., Lira S.A., Jung S. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *Blood*. 2011
- 110 Jones, B.A.; Beamer, M.; Ahmed, S. Fractalkine/CX3CL1: A potential new target for inflammatory diseases. *Mol. Interv.* 2010, 10, 263–270 Xuan, W.; Liao, Y.; Chen, B.; Huang, Q.; Xu, D.; Liu, Y.; Bin, J.; Kitakaze, M. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2011, 92, 385–393.
- 111 Xu, B., Qian, Y., Zhao, Y., Fang, Z., Tang, K., Zhou, N., Li, D., & Wang, J. (2018). Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cytokine*, 113, 365-370. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.006>
- 112 Maegdefessel L, Schlitt A, Pippig S, Schwaab B, Fingscheidt K, Raaz U, Buerke M, Loppnow H. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:849–57.
- 113 Jones, B.A.; Beamer, M.; Ahmed, S. Fractalkine/CX3CL1: A potential new target for inflammatory diseases. *Mol. Interv.* 2010, 10, 263–270
- 114 Xuan, W.; Liao, Y.; Chen, B.; Huang, Q.; Xu, D.; Liu, Y.; Bin, J.; Kitakaze, M. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardio-vasc. Res.* 2011, 92, 385–393.
- 115 Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev. Mol. Med.* 2008;10:e17. doi: 10.1017/S1462399408000719.

- 116 Liu F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2002;1572:263–273. doi: 10.1016/S0304-4165(02)00313-6.
- 117 Drickamer, K.; Fadden, A.J. Genomic analysis of C-type lectins. *Biochem. Soc. Symp.* 2002, 69, 59–72.
- 118 Jones, J.L.; Saraswati, S.; Block, A.S.; Lichti, C.F.; Mahadevan, M.; Diekman, A.B. Galectin-3 is associated with prostasomes in human semen. *Glycoconj. J.* 2010, 27, 227–236.
- 119 Nabi, I.R.; Shankar, J.; Dennis, J.W. The galectin lattice at a glance. *J. Cell Sci.* 2015, 128, 2213–2219
- 120 Chow, S.L.; Maisel, A.S.; Anand, I.; Bozkurt, B.; De Boer, R.A.; Felker, G.M.; Fonarow, G.C.; Greenberg, B.; Januzzi, J.L.; Kiernan, M.S.; et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135, e1054–e1091.
- 121 Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2013;128:240–27
- 122 Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Титова ГЮ, Боровик КМ. Галектин-3 та його зв'язок зі станом артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. *Запорожский медицинский журнал.* 2019;1:4–8.
- 123 Y. Xue, L.B. Daniels, A.S. Maisel, Navaid Iqbal, *Cardiac Biomarkers, Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2014, ISBN 9780128012383, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00022-2>.

- 124 Ochieng J., Leite-Browning M.L., Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;246:788–791. doi: 10.1006/bbrc.1998.8708.
- 125 Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, Bellotti C, Salehi LB, Ricci A. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 26;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379. PMID: 29373564; PMCID: PMC5855601
- 126 Chow, S.L.; Maisel, A.S.; Anand, I.; Bozkurt, B.; De Boer, R.A.; Felker, G.M.; Fonarow, G.C.; Greenberg, B.; Januzzi, J.L.; Kiernan, M.S.; et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135, e1054–e1091.
- 127 Blanda, V., Bracale, U. M., Di Taranto, M. D., & Fortunato, G. (2020). Galectin-3 in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9232.
- 128 Копиця М.П., Кутя І.М., Родіонова Ю.В. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. *WORLD SCIENCE.* 2018;8:11–17.
- 129 Vatter H. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 2005;102:1101–07.
- 130 Castañares C., Redondo-Horcajo M., Magán-Marchal N, ten Dijke P., Lamas S., Rodríguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF-beta-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci.* 2007;120:1256–66. <https://doi.org/10.1242/jcs.03419>
- 131 Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tonus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995;28:7–17.
- 132 Huang Y., Zhang H., Shao Z., O'Hara K.A., Kopilas M.A., Yu L., Netticadan T., Anderson H.D. Suppression of endothelin-1-induced cardiac myocyte hypertrophy

- by PPAR agonists: role of diacylglycerol kinase zeta. *Cardiovasc. Res.* 2011;2:267–75.
- 133 Rivera M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients. *Rev. Esp. Cardiology.* 2005;58:241–43.
- 134 Garjani A. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25:634–42.
- 135 Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine.* 2004;351:1425–36.
- 136 Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchiega E., Nalli C., Forni M., Tiso E., Cacciavillani L., Razzolini R., Plebani M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients. *Ital. Heart J.* 2005;6:125–32.
- 137 Anggrahini D.W., Emoto K., Nakayama N., Widyanoro B., Adiarto S., Iwasa N., Nonaka H., Rikitake Y., Kisanuki Y.Y., Yanagisawa M., Hirata K. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation. *Cardiovasc. Res.* 2009 Apr 1; 82(1):143–51. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp026>
- 138 Van Guilder G.P., Westby C.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., De Souza C.A. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension.* 2007; 50:292–93.
- 139 Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Kudryashova O, Barinov VG, Tsimbalova TE, Nosenko E.M., Sedov V.P., Sidorenko B.A. Functional State of Endothelium in Patients with Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2000;6:14–7.
- 140 Masaoka H., Suzuki R., Hirata Y., Emori T., Marumo F., Hirakawa K. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 1989;2:1402. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92019-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92019-9)

141 Князькова И.И., Цыганок А.И., Дадаш-заде С.Р. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда. Укр. кардиол. журн. 2004;7:34–8.





EUROPEAN CONFERENCE

# Conference Proceedings



II International Science Conference  
«Research work in the system of training  
teachers in technological fields»

January 15-17, 2024

Berlin, Germany



RESEARCH WORK IN THE SYSTEM OF TRAINING TEACHERS IN TECHNOLOGICAL  
FIELDS

|          |                                                                                                                                                                                    |     |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 40.      | Serheta I.V.<br>PERSONALITY TRAITS OF STUDENTS THE CONDITIONS OF<br>STUDYING UNDER THE CREDIT-TRANSFER SYSTEM                                                                      | 199 |
| 41.      | Слюсар Д., Кошова О., Філімонова Н.<br>ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ<br>ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ                                                                        | 202 |
| 42.      | Килівник В.С., Семенюк Р.О., Гладкий О.В.<br>ІНФОРМАЦІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ<br>РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ НА РІЗНИХ РІВНЯХ МЕДИЧНОЇ<br>РЕАБІЛІТАЦІЇ                             | 207 |
| 43.      | Семеніхіна В.Є., Широков О.В., Волошин В.О.<br>ВПЛИВ ЗАГРОЗ ТА ВИКЛИКІВ СЬОГОДЕННЯ НА ПСИХІКУ<br>ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО СПРЯМУВАННЯ                                     | 215 |
| 44.      | Целік Н.Є., Більченко О.В.<br>ЗВ'ЯЗОК ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНОЧКІВ<br>У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З<br>МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ КРОВООБІГУ<br>СЕРЦЯ | 218 |
| PEDAGOGY |                                                                                                                                                                                    |     |
| 45.      | Dondoladze K., Museliani T.<br>ONLINE GAME TEACHING DURING THE COURSE OF THE<br>WORKSHOP                                                                                           | 220 |
| 46.      | Piven V., Cherednychenko N., Melnychenko T.<br>BRAINSTORMING METHOD IN PROFESSIONAL TRAINING OF<br>FUTURE AVIATION SPECIALISTS                                                     | 223 |
| 47.      | Авраменко Н., Забіяка О., Мишко В.<br>СТИМУЛЮВАННЯ ПІЗНАВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ УЧНІВ НА<br>УРОЦІ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ                                                                     | 227 |
| 48.      | Булгару Н.Б., Басараба А.О., Ковальчук В.О.<br>ГОЛОВНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ КРИТИЧНОГО<br>МИСЛЕННЯ ПІД ЧАС ВИКЛАДАННЯ АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ У<br>ВИЩОМУ ЗАКЛАДІ                           | 230 |
| 49.      | Нагорна Г.О.<br>СУТНІСТЬ І ЗМІСТ МУЗИЧНОГО МИСЛЕННЯ ОСОБИСТОСТІ                                                                                                                    | 233 |



## **ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

**Дар'я Слюсар,**

магістр другого рівня

здобувачка вищої освіти Національного фармацевтичного університета

**Олена Кошова,**

к.фарм.н., ст.н.співробітник, доцент ЗВО, Національний фармацевтичний  
університет

**Наталія Філімонова,**

д.мед.н., професор, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
Національний фармацевтичний університет.

Ішемічна хвороба серця (ІХП) – одне з найпоширеніших захворювань, що домінує у структурі захворюваності, залишається складною клінічною проблемою з багатьма питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу та лікування. ІХС є головною причиною смертності в усьому світі. Захворювання особливо актуальне для України оскільки, як свідчать статистичні дані, смертність від ІХС в країні набагато перевищує таку у Європі та в Америці. Щорічно в нашій країні реєструється понад 50 тис. нових випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ), з них 32% припадає на осіб працездатного віку, що створює низку соціально-економічних проблем [1].

Епідеміологічні дослідження показують, що факторами ризику розвитку захворювання є куріння, зловживання алкоголем, недостатня фізична активність, нездорове та нерегулярне харчування, стрес, недосипання тощо. Провідна роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) належить атеросклерозу коронарних артерій. Розвиток атеросклерозу сприяє активізації різноманітних але взаємопов'язаних процесів: дисліпідемії, тромбозу, збудженню гладеньких ендотеліальних клітин, дисфункції ендотелію, реконструкції судин, стимулюванню тромбоцитів, оксидативному стресу, модифікації матричного метаболізму та генетичних факторів та розвитку запалення, як системного так й локального [2].

Атеросклероз та гіперхолестеринемія, що лежить в його основі, вважаються головним фактором стенозування і закупорки коронарних артерій [3]

Досягнення в розумінні патофізіології атеросклерозу вказують на те, що запалення є головним фактором ініціації та прогресування атеросклеротичного ураження судин, ініціації коронарних бляшок, їх нестабільного прогресування та остаточного руйнування. Доведено, пацієнти з більш вираженою запальною реакцією судин мають гірший результат та більший ризик розвитку ускладнень ІХС [3].

MEDICINE  
RESEARCH WORK IN THE SYSTEM OF TRAINING TEACHERS IN TECHNOLOGICAL  
FIELDS

Саме запалення, в результаті якого активуються механізми дисрегуляції цитокінів та інтерлейкінів, їх надлишкове вивільнення з імунокомпетентних клітин (Т-клітини, тучні клітини, дендритні клітини), залучення їх у процес, що, в свою чергу, запускає синтез цитокінів (наприклад, інтерферон- $\gamma$  та фактор некрозу пухлин, TNF- $\alpha$ ), виробництво реактивних форм кисню (супероксиду, супероксиданіону та пероксинітриту), є визначальним фактором розвитку атеросклеротичних уражень [4]. Порушення еферозитозу спричинює накопичення у стінці судин макрофагів, навантажених ліпідами, перетворення їх на пінисті клітини, що призводить до утворення некротичного ліпідного ядра. В кінцевому рахунку всі ці процеси сприяють атерогенезу, утворенню і росту бляшок [4].

Серед традиційних маркерів запалення найкраще вивченим є С-реактивний білок (СРБ). Останні наукові дані показують, що СРБ є потужним незалежним предиктором смертності серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) і може бути корисним як для короткострокового прогнозу так й довгострокової оцінки ризику після серцево-судинних подій. На відміну від багатьох інших маркерів запалення, методи аналізу СРБ є надійними та чутливими, що забезпечує його використання як простого клінічного інструменту для ретельної оцінки системного запалення [5].

Важливими учасниками модуляції імунної системи, кровотворення, запалення та функції судин є цитокіни. Серед великого сімейства цитокінів, значимість у запальному процесі при ІХС доведена тільки для кількох основних цитокінів – інтерлейкінів IL-1, IL-6, IL-10, фактору некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і моноцитарного хемотаксичного протеїну MCP-1. Численні клінічні дослідження показують достатньо високу прогностичну чутливість цитокінів щодо ІХС, проте питання щодо їх значимості для прогнозування СС ризику все ще залишається суперечливим та потребує подальших досліджень [3, 5].

Сьогодні зусилля науковців спрямовані на більш детальне дослідження механізмів виникнення гострих коронарних подій та визначення нових маркерів і факторів, що впливають на ймовірність розвитку ускладнень ІХС. Активно досліджуються такі показники як: неоптерин, фракталкін, галектин 3 та ендотелін-1 [5].

Неоптерин (НП) є маркером запалення та інтегральним показником активації імунної системи, що відображає функціональну активність макрофагів у периферичній крові. Ця сполука є проміжним продуктом у синтезі біоптерину, що бере участь в активації лімфоцитів. Неоптерин секретується макрофагами, активованими інтерфероном- $\gamma$ , може запускати апоптоз, який є одним із фундаментальних механізмів незворотного порушення скорочувальної здатності міокарда. Він також стимулює синтез оксиду азоту в судинних гладком'язових клітинах через активацію нуклеарного фактора транскрипції  $\kappa$ . Окрім того, НП посилює утворення ФНП- $\alpha$  моноцитами і гладком'язовими клітинами судин. Концентрація НП у крові відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів, стимульованих  $\gamma$ -інтерфероном. У нормі НП визначається

в концентрації 3,1–7,7 нмоль/л. Нормальним вмістом НП вважається концентрація, що не перевищує 10 нмоль/л. Підвищення концентрації НП виявляється у хворих з атеросклерозом. Його рівень корелює з поширеністю атеросклеротичного процесу, ступенем стенозування артерій, концентрацією гомоцистеїну, фібриногену і сечової кислоти. Показано, що при рівні НП > 7,5 нмоль/л ризик прискореного розвитку ІХС зростає в 5 разів. Отже, неоптерін може служити маркером прогресування ІХС у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією та незалежним предиктором СС подій при важкому коронарному захворюванні[5].

Фракталкін (FKN) – хемокін, що має дві форми: закріплену на мембрані та вільну розчинну форму. Фракталкін, закріплений на мембрані, експресується головним чином на поверхні активованих ендотеліальних, гладком'язових клітин [6]. Він стимулює міграцію білих кров'яних тілець із кровотоку до тканин, сприяючи посиленню зв'язування через селектини, що призводить до адгезії та міграції цих клітин у ендотеліальну тканину. Основними продуцентами FKN є активовані ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини та макрофаги [7]. Численні клінічні дані вказують на вирішальну роль фракталкіну, у розвитку різноманітних ССЗ. Проте, необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти, як фракталкін взаємодіє з іншими клітинними та гуморальними факторами, залученими до запалення. Ці знання дозволили б практично використовувати фракталкін як терапевтичну мішень у галузі кардіології але необхідні подальші дослідження.

Перспективним біомаркером фіброзу для діагностики і прогнозу хронічної серцевої недостатності є галектин-3 (Gal-3), білок з плейотропною дією, що приймає участь у багатьох патогенетичних механізмах. Галектини синтезуються в цитоплазмі та взаємодіють з гліканами клітинної поверхні [8]. Їх здатність зшивати глікозилізовані ліганди дозволяє їм утворювати динамічну решітку, яка регулює багато різноманітних функцій, таких як дифузія, компартменталізація та ендоцитоз глікопротеїнів і гліколіпідів плазматичної мембрани, відбір, активація та пригнічення Т-клітин, передача сигналів рецепторної кінази та функціонування мембранних рецепторів (включаючи рецептори глюкагону, глюкози та транспортерів амінокислот, кадгеринів та інтегринів) [9]. Американська кардіологічна асоціація включила вимірювання Gal-3 у клінічний протокол з профілактики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) як маркер визначення пацієнтів групи високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [10]. Експресія Gal-3 у тканинах можлива через проліферативний вплив на макрофаги і фібробласти, які відіграють роль у процесах фіброзу і міокардального ремоделювання.

Ендотелін 1 – найпотужніший серед судинозвужувальних речовин та найважливіший регулятор функцій ендотелію судин є перспективною терапевтичною мішенню при ІХС [11]. Розрізняють прямі та опосередковані ефекти ET-1. До прямих ефектів належить вплив на гладкі м'язи судин, що



призводить до вазоконстрикції, активації мітогенезу, проліферації клітин та фіброзу інтими з підвищенням жорсткості судин [12]. До опосередкованих ефектів відносяться виділення з ендотелію вазоактивних факторів (оксиду азоту, простагліну та натрійуретичного пептиду передсердь), що призводять до розслаблення судин [13]. ET-1 розглядають як маркер та предиктор важкості та результатів серцево-судинних захворювань: інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця загалом [14]. Вважають, що ET-1 пов'язаний з легеневою гіпертензією, атеросклеротичним ураженням судин, післяпологовими судинними ускладненнями, ураженням нирок при гломерулонефриті, ішемічними ураженнями мозку, ЦД [15].

Таким чином, запальні біомаркери мають важливу прогностичну цінність щодо майбутнього серцево-судинного ризику серед осіб із високим ризиком або із ССЗ, зокрема ІХС. Вони також можуть бути корисними для виявлення очевидно здорових осіб без діагностованої ІХС, що знаходяться у групі ризику за наявності традиційних факторів ризику. Нарешті, можна застосовувати для виявлення осіб, які не підходять для профілактичної терапії на основі традиційних факторів ризику, але мають високий ризик майбутніх СС подій і можуть отримати найбільшу користь від раннього лікування. Проте, питання щодо того, який біомаркер є більш придатним для діагностики чи прогнозу ІХС залишається відкритим. Більшість дослідників вважає що для своєчасної та надійної діагностики та прогнозування ускладнень найдоцільнішим є використання комбінації різнобічних біомаркерів.

#### Список літератури:

1. Методичні рекомендації: Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання / Мітченко О.І. – модератор групи, Корпачов В.В., Лутай М.І., Багрій А.Е. та інші. – К. – 2014. – 38 с.
2. European strategy for diagnosis of ischemic heart disease using noninvasive cardiac imaging S.V. Fedkiv Лучевая диагностика, лучевая терапия, 2015, № 1-2. С. 101
3. Kasprzyk M., Wudarczyk B., Czyz R., Szarpak L. Ischemic heart disease – definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment Post N Med 2018; XXXI(6): 358-360 DOI: 10.25121/PNM.2018.31.6.358
4. Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., Gale C.P., Maggioni A.P., Petersen S.E., Huculeci R., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. Eur. Heart J. 2022; 43:716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
5. Катеренчук І. П. Клінічна оцінка, діагностичне і прогностичне значення деяких сучасних лабораторних досліджень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / І. П. Катеренчук // Кардіологія: от науки к практике. – 2019. – № 3 (37). – С. 70–81. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/19171>
6. Boag S.E. et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients J. Clin. Invest. (2015)

MEDICINE  
RESEARCH WORK IN THE SYSTEM OF TRAINING TEACHERS IN TECHNOLOGICAL  
FIELDS

7. Loh, S. X., Ekinci, Y., Spray, L., Jeyalan, V., Olin, T., Richardson, G., Spyridopoulos, I. (2023). Fractalkine Signalling (CX3CL1/CX3CR1 Axis) as an Emerging Target in Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4821.
8. Jones, J.L.; Saraswati, S.; Block, A.S.; Lichti, C.F.; Mahadevan, M.; Diekman, A.B. Galectin-3 is associated with prostasomes in human semen. *Glycoconj. J.* 2010, 27, 227–236.
9. Nabi, I.R.; Shankar, J.; Dennis, J.W. The galectin lattice at a glance. *J. Cell Sci.* 2015, 128, 2213–2219.
10. Chow, S.L.; Maisel, A.S.; Anand, I.; Bozkurt, B.; De Boer, R.A.; Felker, G.M.; Fonarow, G.C.; Greenberg, B.; Januzzi, J.L.; Kiernan, M.S.; et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135, e1054–e1091.
11. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. *WORLD SCIENCE*. 2018;8:11–17.
12. Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tonus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995;28:7–17.
13. Huang Y, Zhang H, Shao Z, O'Hara KA, Kopilas MA, Yu L, Netticadan T, Anderson HD. Suppression of endothelin-1-induced cardiac myocyte hypertrophy by PPAR agonists: role of diacylglycerol kinase zeta. *Cardiovasc. Res.* 2011;2:267–75.
14. Rivera M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients. *Rev. Esp. Cardiology*. 2005;58:241–43.
15. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1425–36.

Національний фармацевтичний університет  
Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології  
Рівень вищої освіти другий магістерський (перший бакалаврський)  
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування  
Освітня програма Лабораторна діагностика

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри**

Наталія ФІЛІМОНОВА

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ**  
**ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**  
**Дар’ї СЛЮСАР**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця», керівник кваліфікаційної роботи: Олена КОШОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ № 242 від “01” листопада 2023 року.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 року.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вивчення патофізіологічної ролі маркерів запалення у розвитку ІХС та клініко-теоретичне обґрунтування їх клінічного значення для сучасної медичної діагностики і лікування захворювання.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік, які потрібно розробити): аналіз літератури щодо загальної характеристики ішемічної хвороби серця, особливостей порушень імунної системи за ІХС; дослідити особливості динаміки змін новітніх специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання, його кардіоваскулярних ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): результати досліджень наведені у вигляді 2 таблиць, 1 рисунку.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ                                                                                                                                          | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта                                            | Підпис, дата   |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
|                                                                                                                                                 |                                                                                | завдання видав | завдання прийняв |
| 1.1 Етіологія та класифікація ішемічної хвороби серця і<br>1.3 Патогенез ішемічної хвороби серця                                                | Ірина ТИЩЕНКО,<br>доцент каф. мікробіології,<br>вірусології та імунології      | 13.09.2023     | 21.09.2023       |
| 2,2 Роль запалення у патофізіології атеросклерозу                                                                                               | Наталія ФІЛІМОНОВА,<br>зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології НФаУ | 05.10.2023     | 16.10.2023       |
| 3.2. Характеристика новітніх біомаркерів запалення та перспективи їх використання у діагностиці ІХС та прогнозуванні ризику розвитку ускладнень | Ольга ШАПОВАЛОВА, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології         | 16.10.2023     | 27.10.2023       |

7. Дата видачі завдання: 07. 09.2023 року

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи                           | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка        |
|-------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| 1     | Формування напряму наукового дослідження                      | з 04.09.2023 р. до 11.09.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 2     | Аналітичний огляд літератури                                  | з 13.09.2023 р. до 29.09.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 3     | Вибір об'єктів і методів дослідження                          | з 04.10.2023 р. до 09.10.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 4     | Розробка календарної схеми проведення досліджень              | з 11.10.2023 р. до 16.10.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 5     | Проведення досліджень                                         | з 18.10.2023 р. до 03.11.2023 р.               | <b>виконано</b> |
| 6     | Оформлення магістерської роботи та списку використаних джерел | з 15.11.2023 р. до 20.12.2023 р.               | <b>виконано</b> |

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Дар'я СЛЮСАР

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Олена КОШОВА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

| № з/п | Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)            | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)               | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|-------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1.    | Слюсар Дар'я Юріївна                              | Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця | Dynamics of inflammation biomarkers in ischemic heart disease | доц.<br>Кошова О. Ю.            | доц.<br>Чікіткіна В. В.          |

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.  
З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій \_\_\_\_\_ О.І. Набока





Ф А2.8-47-110

**ВИСНОВОК****Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 125403 від « 9 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Слюсар Дар'ї Юріївни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця / Dynamics of inflammation biomarkers in ischemic heart disease», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА****2%****23%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування**

**Дар'ї СЛЮСАР**

на тему: «**Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця**»

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) – є головною причиною смертності в усьому світі. Особливо актуальне це захворювання для України, де, згідно зі статистичними даними, смертність від ІХС набагато перевищує таку у Європі та в Америці. Щорічно в нашій країні реєструється понад 50 тис. нових випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ), з них 32% припадає на осіб працездатного віку, що створює низку соціально-економічних проблем. Незважаючи на розширення уявлень та отримання нових даних щодо молекулярно-генетичних механізмів розвитку захворювання, ІХС залишається складною клінічною проблемою з багатьма питаннями щодо патогенезу, прогнозування перебігу та лікування.

Відповідно до епідеміологічних даних, важливими факторами ризику розвитку ІХС є куріння, зловживання алкоголем, недостатня фізична активність, нездорове та нерегулярне харчування, стрес, недосипання тощо. Проте, провідна роль у патогенезі ІХС належить атеросклерозу коронарних артерій та гіперхолестеринемії, що лежить в його основі. Розвиток атеросклерозу сприяє активізації різноманітних але взаємопов'язаних процесів: дисліпідемія, тромбоз, запалення, збудження гладеньких клітин судин, реконструкція, стимулювання тромбоцитів, дисфункція ендотелію, оксидативний стрес, модифікація матричного метаболізму тощо.

Сучасні дані стверджують, що головним чинником початку формування коронарних бляшок, їх нестабільного прогресування та остаточного руйнування, є запалення. Доведено, пацієнти з більш вираженою запальною реакцією судин мають гірший результат та більший ризик розвитку ускладнень ІХС. Багаточисленні дослідження доводять, що саме запалення, в результаті якого відбувається залучення імуннокомпетентних клітин (Т-клітини, тучні клітини, дендритні клітини) в процес, внаслідок чого активуються механізми дисрегуляції цитокінів та інтерлейкінів, що, в свою чергу, запускають синтез цитокінів (наприклад, інтерферон- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ ), виробництво реактивних форм кисню, є провідним фактором розвитку атеросклеротичних уражень.

Отже, враховуючи зростаючу частоту та поширеність ІХС, а також її високий рівень летальності в популяції, необхідність у ранньому виявленні ознак даного захворювання та покращення рівня діагностики коронарогенної патології є актуальним та обумовлює значимість поглибленого вивчення механізмів запалення при ІХС та необхідність пошуку специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання та його ускладнень для призначення своєчасної і адекватної патогенетичної терапії ІХС.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Здобувачем проведено аналіз літератури щодо етіологічних чинників ІХС, патогенетичної ролі запалення у розвитку захворювання та теоретичне обґрунтування доцільності використання сучасних лабораторних біомаркерів запалення для прогнозування перебігу захворювання і його ускладнень. Проаналізовано рутинні та новітні маркери запалення та визначено їх перспективність щодо використання у діагностиці ІХС та кардіоваскулярних ускладнень.

Наукові результати, що отримані автором, можна рекомендувати для використання у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і клінічної лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ.

**Оцінка роботи.** Дар'я СЛЮСАР показала здатність самостійно планувати роботу та вирішувати завдання, використовуючи відповідні інструменти. Кваліфікаційна робота в цілому виконана на належному рівні; магістрант показав себе досвідченим фахівцем, продемонстрував глибоке знання предмета і гарні навички практичної роботи.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Робота виконана в достатньому обсязі, цілком відповідає встановленим вимогам, що висуваються до випускних робіт на освітньо-кваліфікаційному рівні магістра зі спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування та може бути представлена до захисту.

Науковий керівник  
"09 " грудня 2023 р.

Олена КОШОВА

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 224 технології медичної діагностики та лікування**

**Дар'ї СЛЮСАР**

**на тему: «Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця»**

**Актуальність теми,** обраної Слюсар Д., важко переоцінити, оскільки ішемічна хвороба серця залишається лідером серед причин смерті у світі. В Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40% усіх смертей осіб віком до 75 років, а раптова зупинка серця є причиною більш, ніж 60% смертей дорослих від коронарної хвороби серця. В Україні хворіють на ішемічну хворобу серця (ІХС) близько 8,5 млн осіб, смертність від ІХС у нашій країні у 2–3 рази вища, ніж в Європі.

Сьогодні, в області лабораторної діагностики хронічних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань, ведуться інтенсивні дослідження з метою пошуку біомаркерів, які б допомагали поліпшити діагностику, прогнозування хвороби та моніторингу ефективності лікування.

З огляду на те, що запалення при ІХС є ключовим ініціатором ряду патологічних механізмів утворення атеросклеротичних бляшок, їх прогресування, остаточного руйнування та альтерації судин. Найбільш перспективними напрямками досліджень що стосуються ІХС включають такі біомаркери як біомаркери запалення та стресу (запалення є провідним фактором патогенезу серцево-судинних захворювань); біомаркери окисного стресу можуть допомогти прогнозуванню ризиків та вибору оптимальних терапевтичних стратегій (окисний стрес також займає ключову позицію у патогенезі серцево-судинних захворювань); біомаркери атеросклерозу – С-реактивний білок, фібріноген, ліпопротеїни та інші (для виявлення атеросклеротичних процесів та визначення ризиків серцево-судинних захворювань); біомаркери ендотеліальної дисфункції (зміни в ендотеліальній функції можуть бути раннім показником розвитку серцево-судинних захворювань).

Таким чином, враховуючи зростаючу частоту та поширеність ІХС, а також її високий рівень летальності в популяції, необхідність у ранньому виявленні ознак даного захворювання та покращення рівня діагностики коронарогенної патології є актуальним, що обумовлює значимість поглибленого вивчення механізмів запалення при ІХС та необхідність пошуку специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання, його ускладнень і призначення своєчасної та адекватної патогенетичної терапії.

**Теоретичний рівень роботи.** В ході виконання кваліфікаційної роботи Дар'я СЛЮСАР показала високий рівень теоретичних знань предмета та області обраного напрямку досліджень. Для кваліфікаційної роботи Дар'я СЛЮСАР обрала адекватні методи, що дає можливість проаналізувати та дослідити особливості динаміки змін новітніх специфічних біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання, його

кардіоваскулярних ускладнень. Огляд сучасних досліджень, вибір теми роботи, методів її виконання і формулювання висновків з проведеного дослідження свідчить про високий теоретичний рівень представленої кваліфікаційної роботи.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Автором було проведено теоретичне узагальнення існуючих літературних даних щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів ІХС та сучасних лабораторних показників, що є перспективними для своєчасної діагностики та прогнозування захворювання.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Основними аспектами практичної цінності роботи є теоретичне обґрунтування доцільності впровадження в клінічну лабораторну діагностику дослідження нових біомаркерів фіброзу, стану ендотелію судин, маркерів прогресування захворювання та розвитку його ускладнень. Автором зроблено висновок, що для своєчасної та надійної діагностики та прогнозування ускладнень найдоцільнішим є використання комбінації різнобічних біомаркерів.

Отримані автором результати дослідження можуть бути використані у навчальному процесі кафедр медико-біологічного профілю і лабораторної діагностики та у науковому процесі ННПФ НФаУ.

**Недоліки роботи.** Суттєвих зауважень до змісту та оформлення кваліфікаційної роботи немає. В роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Проте, вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Дар'ї СЛЮСАР на тему: «Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця» виконана згідно з вимогами «Положення про порядок підготовки та захисту випускних кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті». Вона містить усі необхідні розділи і достатня за обсягом. Актуальність роботи, її теоретичний рівень, якість виконання обраних методичних підходів, практична цінність висновків та їх обґрунтованість дозволяє допустити роботу до захисту.

Рецензент

доцент закладу вищої освіти

кафедри нормальної та

патологічної фізіології,

к.біол.н., доцент

«15» грудня 2023 р

Валентина ЧІКІТКІНА

## ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11

**засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології від 20.12.23**  
м. Харків « 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «**Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця**» магістранта спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску Дар'ї СЛЮСАР

(прізвище, ім'я, по-батькові)

**Науковий керівник:** доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к. фарм н., доцент **Олена КОШОВА**

**Рецензент:** доцент ЗВО кафедри нормальної та патологічної фізіології, к.біол.н., доцент **Валентина ЧІКІТКІНА**

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

**ПОСТАНОВИЛИ:** Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки 2 курсу Дар'ї СЛЮСАР

(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: «**Динаміка біомаркерів запалення при ішемічній хворобі серця**»

Голова \_\_\_\_\_

Секретар \_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА

Олена КОШОВА

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ПОДАННЯ**  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

**ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дар'я СЛЮСАР до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування

освітньою програмою Лабораторна діагностика

на тему: «ДИНАМІКА БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Дар'я Слюсар продемонструвала гарне знання досліджувані тематики, здатність самостійно поставити наукову мету та вирішувати наукові завдання, використовуючи різні методи дослідження. За обсягом та науковим рівнем кваліфікаційна робота відповідає вимогам

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

Олена КОШОВА

“09” грудня 2023 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дар'я СЛЮСАР допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
мікробіології, вірусології  
та імунології \_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА

Протокол №11 від 20.12.2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії, доктор медичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Ірина РИЖЕНКО /