

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ОДНОРИГ ЛІЛІА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.127–004.6–07:(616.153.915+616.155.3–097.37):616–053

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ  
ТА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ  
УРАЖЕННІ СЕРЦЯ**

03.00.04 – біохімія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Тернопіль – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

**Науковий керівник** – доктор медичних наук, професор  
**Лаповець Любов Євгенівна,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики  
факультету післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук,  
старший науковий співробітник  
**Іскра Руслана Ярославівна,**  
Інститут біології тварин НААН України,  
заступник директора інституту з наукової роботи;

доктор медичних наук, доцент  
**Криницька Інна Яківна,**  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
завідувач кафедри клініко-лабораторної діагностики.

Захист відбудеться «30» червня 2017 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» зал засідань спеціалізованих вчених рад за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий «27» травня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат біологічних наук, доцент

Т.Я. Ярошенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності як у більшості європейських країн (Nabel E.G. et al., 2012; Nichols M. et al., 2014; Townsend N. et al., 2016), так і в Україні. За оцінками ВООЗ, у 2012 р. від серцево-судинних захворювань померли 17,5 млн осіб, що становило 31 % усіх випадків смерті у світі. З них 7,4 млн померли від ішемічної хвороби серця, 6,7 млн – внаслідок інсульту (Коваленко В.М. зі співавт., 2015).

У структурі смертності населення України серцево-судинні захворювання посідають перше місце – 66,5 %, у працездатному віці – 30,7 %. У 2013 р. в Україні від серцево-судинних захворювань померли 440 454 особи, в тому числі від ішемічної хвороби серця – 299 687 осіб (68,1 %) (Коваленко В.М. зі співавт., 2015).

Проблема кардіологічних захворювань вийшла за межі суто медичної та стала соціальною, оскільки кожна четверта доросла людина в Україні страждає на артеріальну гіпертензію, а кожна шоста – на ішемічну хворобу серця (Коваленко В.М., 2016).

У більшості випадків основою патогенезу серцево-судинних захворювань є атеросклероз та атеротромбоз кровоносних судин, зумовлюючи у 67,5 % розвиток ішемічної хвороби серця, а в 21,8 % – цереброваскулярних захворювань (Мітченко О.І. зі співавт., 2012).

На сучасному етапі вивчення механізмів атеросклеротичного процесу можна говорити про атеросклероз як мультифакторний процес, який характеризується взаємозв'язаними автоімунним, імунозапальним і метаболічним компонентами, що реалізуються як на локальному рівні (судинної стінки), так і на рівні організму загалом (Коваленко В.М. зі співавт., 2012; Nabel E.G. et al., 2012).

Сучасні літературні дані підтверджують зв'язок деяких мультифакторних захворювань, у тому числі атеросклерозу, з порушеннями ліпідного обміну (Lu M. et al., 2013; Чекаліна Н.І. зі співавт., 2014; Іскра Р.Я. зі співавт., 2016). Зміни рівнів загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності й триацилгліцеролів впливають на реологічні властивості крові та можуть спричиняти ендотеліальну дисфункцію (Mudau M. et al., 2012).

Наукові дослідження показали, що атерогенез є імунозалежним запальним процесом, який характеризується активацією Т-лімфоцитів і макрофагів, та супроводжується виділенням широкого спектра прозапальних цитокінів, що відіграють основну роль як на початкових стадіях формування атеросклеротичного ураження судин, так і в дестабілізації бляшок та тромбоутворенні, а це клінічно виявляється гострими судинними катастрофами (Libby P., 2010; Tuttolomondo A. et al., 2012; Беловол А.Н. с соавт., 2013).

Отже, атеросклероз є багаточинниковим і динамічним процесом. На сьогодні існує багато концепцій, які пояснюють атерогенез, проте, до теперішнього часу немає всеосяжної теорії, що враховує всі його сторони, розкриває причинно-наслідкові зв'язки і механізми та може чітко відповісти на питання про те як запобігти, спинити процес атеросклеротичного ураження або ж надати йому зворотнього напрямку (Аронов Д.М. с соавт., 2011; Чекаліна Н.І. зі співавт., 2014).

Незважаючи на багаторічну історію досліджень та численні наукові роботи, присвячені вивченню різних аспектів атеросклеротичного процесу, питання щодо вікових особливостей атеросклеротичного ураження серця, прогнозу та запобігання виникненню можливих серцево-судинних ускладнень залишається актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри клінічної лабораторної діагностики та кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (державний реєстраційний номер 0116U004512). Автор є співвиконавцем цієї теми.

**Мета дослідження:** вивчити вікові особливості метаболізму ліпідів, маркерів запалення та цитокінового статусу при атеросклеротичному ураженні серця.

**Завдання дослідження.**

1. Визначити показники ліпідного спектра сироватки крові при атеросклеротичному ураженні серця залежно від віку.
2. Провести дослідження маркерів запалення за атеросклеротичної патології серця в залежності від віку та ліпідного обміну.
3. Вивчити цитокінову дисфункцію при атеросклеротичному ураженні серця залежно від віку.
4. Дослідити вікову динаміку вмісту пов'язаних із серцево-судинним ризиком гормонів при атеросклеротичному ураженні серця.
5. З'ясувати кореляційні зв'язки показників ліпідного обміну, маркерів запалення і серцево-судинного ризику, цитокінового статусу у пацієнтів різного віку.

*Об'єкт дослідження:* біохімічні механізми атеросклеротичного ураження серця.

*Предмет дослідження:* показники ліпідного обміну, маркери запалення, вміст пов'язаних із серцево-судинним ризиком гормонів, цитокіни за атеросклеротичного ураження серця залежно від віку та взаємозв'язки між досліджуваними параметрами.

*Методи дослідження:* біохімічні, імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Уперше встановлено, що у зрілому віці 2 чинниками ризику розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження є зміни ліпідних показників, які ініціюють розвиток запального процесу і перероджують атеросклероз у стійку хронічну та незворотню патологію у літньому віці. Виявлено, що у старечому віці менш значні зміни ліпідного складу та цитокінового профілю сироватки крові приводять до серцево-судинних ускладнень, що свідчить про вікове зниження пластичності у межах норми реакції організму.

Уперше здійснено визначення N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду в хворих на нестабільну стенокардію у віковому аспекті. З'ясовано, що N-термінальний фрагмент протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду може бути прогностичним

маркером важкості атеросклеротичного ураження серця та серцево-судинних ускладнень, особливо у групі пацієнтів літнього віку.

З'ясовано, що підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у віковій категорії зрілого віку 2 зумовлений змінами ліпідограми – підвищеним вмістом у сироватці крові загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, аполіпропротеїну В та зниженим вмістом холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

Уперше виявлено, що значення співвідношення інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 (індекс маніфестації запалення) вказує на тенденцію до наростання прозапальної компоненти у хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку, що можна розглядати як несприятливий прояв імунорегуляторних механізмів. У всіх вікових групах хворих на нестабільну стенокардію зафіксовано вірогідне підвищення рівня фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , проте найвищий уміст цього цитокіну був у осіб літнього віку.

Показано, що з віком у хворих на нестабільну стенокардію спостерігалася тенденція до зниження рівня С-реактивного протеїну, що може свідчити про зменшення активності гострих запальних процесів.

Вперше встановлено вірогідно сильні кореляційні зв'язки між більшістю досліджуваних біохімічних параметрів (80 %) та віком пацієнтів, а також між досліджуваними показниками та вмістом фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (73 %) за нестабільної стенокардії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених досліджень доповнюють існуючі дані щодо біохімічних механізмів перебігу атеросклерозу залежно від віку. Визначення показників натрійуретичного пептиду, гострофазових білків, про- і протизапальних цитокінів, ліпідного спектра можна застосовувати як додаткові діагностичні критерії для оцінювання перебігу атеросклеротичного ураження серця та прогнозу його розвитку в різних вікових групах.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес (курс лекцій і практичних занять) на кафедрах клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, біологічної та медичної хімії імені акад. Г.О. Бабенка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», про що свідчать відповідні акти впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувач особисто здійснила патентно-інформаційний пошук, аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної роботи, провела лабораторні дослідження, статистичну обробку даних і аналіз отриманих результатів, які оформлені у розділах дисертації. Разом із науковим керівником розроблено дизайн дослідження, визначено його мету і завдання, методичні підходи та сформульовано висновки. В опублікованих працях дисертанту

належать фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних досліджень, участь у аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка праць до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень оприлюднені на III Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2014), науково-практичному семінарі «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» (Івано-Франківськ, 2015), Львівському медичному форумі «Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку» (Львів, 2016), науково-практичному семінарі «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб в клінічній практиці сімейного лікаря» (Львів, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (Львів, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Формування діалогу клініцистів і фахівців клінічної лабораторної діагностики соціально небезпечних захворювань» (Київ, 2016), науково-практичному семінарі «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб в клінічній практиці сімейного лікаря» (Полтава, 2017), засіданнях Львівського відділення Українського республіканського товариства лікарів-лаборантів (2014–2016).

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 157 сторінках тексту (основний зміст – на 129 сторінках) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 3-х розділів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, висновків, списку використаних літературних джерел і 6 додатків. Робота ілюстрована 9 таблицями та 32 рисунками. Список літератури містить 270 джерел, з них 87 – кирилицею і 183 – латиницею.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 4 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у закордонному іноземному періодичному виданні та 2 – у матеріалах наукових конференцій.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Огляд літератури.** Проаналізовано сучасну інформацію про біохімічні механізми атеросклерозу. Показано, що атеросклеротичне ураження серця є багаточинниковим складним процесом, у розвитку і прогресуванні якого важлива роль належить порушенням ліпідного обміну, цитокінової мережі, тромбоцитарно-судинної та коагуляційної ланок гемостазу і запаленню.

**Матеріали і методи досліджень.** У дослідження були включені 97 пацієнтів з нестабільною стенокардією, яких розділили на 3 групи залежно від віку (Пішак В.П. зі співавт., 2009): друга група – 32 пацієнти зрілого віку 2 (39–60 років), третя – 34 пацієнти літнього віку (61–74 років), четверта – 31 пацієнт старечого віку (75–86 років). До першої групи (контрольна) увійшли 35 практично здорових осіб зрілого віку 1 (23–32 роки) без ознак ішемічної хвороби серця, які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу соматичної патології.

Дослідження виконували з урахуванням заходів безпеки для здоров'я пацієнтів, із дотриманням їх прав, людської гідності й морально-етичних норм згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи

про права людини і біомедицину та відповідними законами України. Комісія з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького не виявила порушення морально-етичних норм під час проведення досліджень (протокол засідання № 6 від 29.03.2017 р.).

Для дослідження гормонів, пов'язаних із серцево-судинним ризиком, ліпідного спектра, рівнів С-реактивного протеїну, прозапальних та протизапальних цитокінів використовували сироватку крові.

Уміст загального ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ досліджували ензиматичним методом (Камышников В.С., 2009) за допомогою стандартних наборів реактивів компанії HUMAN (Німеччина) на аналізаторі STAT FAX 1904. Рівень ХС-ЛПДНЩ визначали розрахунковим методом (Камышников В.С., 2009):

$$\text{ХС-ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2.$$

Коефіцієнт атерогенності обчислювали за формулою (Камышников В.С., 2009):

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС-ЛПВЩ}) / \text{ХС-ЛПВЩ}.$$

Концентрацію С-реактивного протеїну, аполіпропротеїнів А та В визначали турбідиметричним методом із використанням набору реактивів CRPLX Roche Diagnostics на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus. Уміст кортизолу досліджували на автоматичному аналізаторі COBAS E 411. Концентрацію цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ) та Nt-proBNP у сироватці крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ» (Російська Федерація) на аналізаторі STAT FAX 303 plus (Лаповець Л.Є. зі співавт., 2014).

Результати досліджень аналізували математичним методом, здійснюючи статистичну обробку одержаних даних із використанням методів математичної статистики за допомогою програми STATISTICA 8.0 (Statsoft, USA). Визначали такі основні статистичні показники, як середнє арифметичне значення (M), стандартна похибка середнього арифметичного (m). Результати у таблицях та на рисунках представляли у вигляді M $\pm$ m. Усі показники тестували на нормальність розподілу за допомогою  $\chi^2$  критерію Пірсона. Беручи до уваги умови досліджень та розподіл даних, вірогідні відмінності між групами оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу та критерію Шеффе. Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали вірогідною за значення p<0,05.

З метою виявлення кореляційних зв'язків визначали коефіцієнт лінійної кореляції |r| між усіма досліджуваними показниками. Силу зв'язку оцінювали за абсолютним значенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона, вважаючи, що при r $\leq$ 0,3 взаємозв'язок слабкий, 0,3<r<0,7 – взаємозв'язок середньої сили, r $\geq$ 0,7 – кореляційний зв'язок сильний (Бабенко В.В., 2009).

Особливості взаємозв'язків біохімічних показників у різних вікових групах оцінювали методами багатфакторного та дискримінантного аналізів (Халафян А.А., 2010).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати проведених досліджень показали, що розвиток атеросклеротичного ураження серця, зокрема нестабільної стенокардії, супроводжувався зміною ліпідного складу сироватки

крові, вмісту біохімічних маркерів запального процесу та серцево-судинного ризику залежно від віку.

Ініціювання та розвиток атеросклерозу може бути пов'язаним з порушеннями рівня, складу, а, отже, і функціонування ліпідів та ліпопротеїнів крові, які ведуть до змін реологічних властивостей крові та ендотеліальної дисфункції. Першочергово увага приділяється підвищенню вмісту загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тому що з цими параметрами найбільше пов'язане зростання серцево-судинного ризику. Поряд з даними відхиленнями значна роль відводиться атерогенній ліпідній тріаді, для якої є характерним зростання ліпопротеїнів дуже низької щільності, триацилгліцеролів та ліпопротеїнів низької щільності на тлі зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (Заремба Є.Х. зі співавт., 2011; Segatto M., 2011; Nabel E.G. et al., 2012; Mc Auley M.T. et al., 2015).

Під час вивчення ліпідного спектра сироватки крові виявлено, що вміст загального ХС у хворих на нестабільну стенокардію усіх груп вірогідно перевищує показники практично здорових осіб (див. таблицю). Так, у групі пацієнтів зрілого віку 2 виявлено підвищення концентрації загального ХС на 28,2 % щодо показника групи практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та на 9,9 % порівняно з групою, що об'єднувала хворих літнього віку ( $p < 0,05$ ). У третій групі спостерігали підвищення вмісту загального ХС на 20,2 % щодо показника групи практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У групі хворих старечого віку рівень загального ХС перевищував відповідне значення групи контролю на 24,5 % ( $p < 0,05$ ).

*Таблиця*

**Показники ліпідного спектру сироватки крові хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп (M±m)**

Показник	Група 1 (контроль) (n = 35)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 34)	Група 4 (n = 31)
ХС, ммоль/л	4,04±0,10	6,04±0,21*	5,44±0,24*#	5,75±0,35*
ТГ, ммоль/л	1,11±0,09	1,6±0,14*	1,77±0,02*#	1,68±0,25*
ХС- ЛПВЩ, ммоль/л	1,56±0,05	1,1± 0,08*	1,12±0,06*	1,16± 0,09*
ХС- ЛПНЩ, ммоль/л	2,01±0,03	4,07±0,20*	3,51±0,20*#	4,05±0,30*
ХС- ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45±0,02	0,76±0,01*	0,73±0,05*	0,68±0,09*

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність відмінності від показників групи 2 ( $p < 0,05$ ).

Показники рівня триацилгліцеролів вірогідно перевищували контрольні дані в усіх обстежуваних групах хворих, проте найбільше відхилення спостерігалось у пацієнтів третьої групи. У цій групі досліджуваний показник зріс на 37,3 % ( $p < 0,05$ )



щодо показника групи контролю та на 7,2 % ( $p < 0,05$ ) був вищим від такого у другій групі. У хворих зрілого віку 2 виявлено підвищення рівня загального ХС на 30,1 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю. У четвертій групі рівень досліджуваного показника перевищував контрольне значення на 33,9 % ( $p < 0,05$ ).

Показники ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ усіх обстежуваних вірогідно відрізнялися від показників групи контролю, проте найбільше відхилення щодо цих параметрів спостерігалось у групі хворих на нестабільну стенокардію зрілого віку 2. Зокрема, рівень ХС-ЛПВЩ у цій групі був нижчим від відповідного значення групи контролю на 29,5 % ( $p < 0,05$ ), тоді як у третій та четвертій групах – на 28,2 % та 25,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Згідно з результатами досліджень, у другій групі значення показника ХС-ЛПНЩ було на 92,9 % вищим від контрольного значення, тоді як у третій та четвертій групах – на 66,4 % та 91,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Спостерігалось вірогідне підвищення рівня ХС-ЛПДНЩ у всіх досліджуваних групах порівняно з контролем. У другій групі цей показник був вищим на 68,9 % від середнього значення у практично здорових осіб, а в третій групі – на 62,2 % ( $p < 0,05$ ). У четвертій групі його концентрація була більшою на 51,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать результати дослідження, представлені на рис. 1, а, коефіцієнт атерогенності у другій групі був більшим на 97,6 % відносно показника практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У третій і четвертій групах КА був вищим порівняно з групою контролю на 62,7 % і 81,1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Отримані дані свідчать про підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо у групі хворих на нестабільну стенокардію зрілого віку 2.

На ранніх стадіях атерогенезу до патологічного процесу залучаються аполіпропротеїни, у значній мірі опосередковуючи маніфестацію дисфункції ендотелію, прозапальної активації, формування та прогресування атероми. Таким чином, несприятливий прогноз маніфестації коронарних подій та смертності від ССЗ може бути пов'язаним з високим рівнем Аро-В та значенням балансу Аро-В/Аро-А. Це в першу чергу пов'язано з тим, що аполіпропротеїни, входячи до складу ліпопротеїнів, забезпечують транспорт нерозчинного у воді холестерину. Одна молекула Аро-В входить до складу кожної з таких атерогенних частинок як ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ. Аро-А є структурним компонентом ЛПВЩ, відіграючи важливу роль у процесах зворотнього транспорту холестеролу до гепатоцитів з периферичних клітин. У значенні відношення Аро-В/Аро-А відображається баланс транспорту ХС. На думку деяких авторів (Soran H. et al., 2009; Sierra-Johnson J. et al., 2009), збільшення співвідношення Аро-В/Аро-А, а також рівня Аро-В може вказувати на підвищене відкладання ХС у стінках артерій, що призводить до прогресування атеросклерозу. Тому визначення цих параметрів дає можливість оптимальніше оцінити ризик розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень у хворих на нестабільну стенокардію, ніж загальноприйнятий метод визначення ХС-ЛПНЩ.

Згідно з результатами досліджень, спостерігали вірогідне зниження рівня Аро-А у всіх досліджуваних групах порівняно з групою практично здорових осіб.

Одночасно спостерігали вірогідне підвищення рівня Аро-В у всіх досліджуваних групах. У другій групі рівень Аро-В був найвищим ( $1,1 \pm 0,03$ ) г/л проти ( $0,70 \pm 0,01$ ) г/л, що на 36,4 % було більшим від контрольного значення ( $p < 0,05$ ). Значення співвідношення Аро-В і Аро-А також найбільше відхилялось від контрольного значення (на 49,1 %) у другій групі (рис. 1, б). Отримані дані можуть свідчити про ризик серцево-судинних ускладнень та ймовірність розвитку інфаркту міокарда, особливо в осіб з нестабільною стенокардією зрілого віку 2.

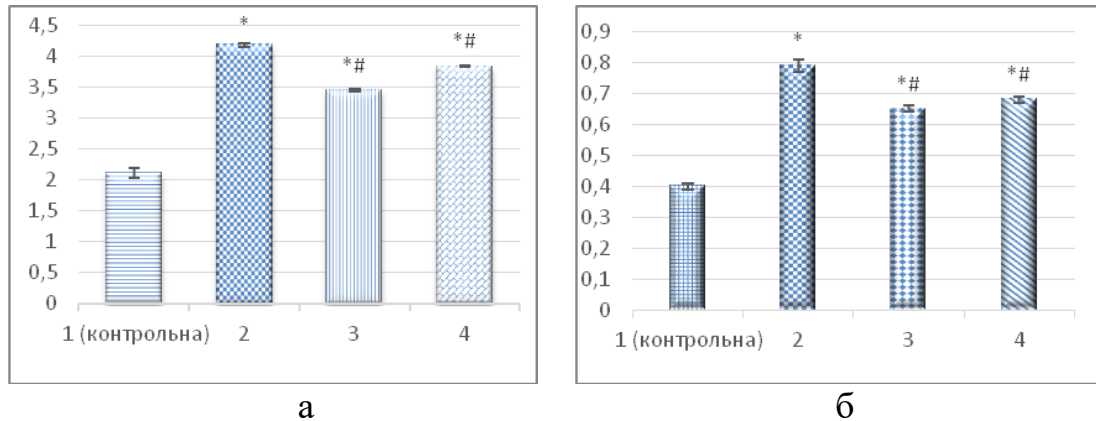


Рис. 1. Коефіцієнт атерогенності (а) та співвідношення аполіпопротеїнів В і А (б) у хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп.

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність відмінності від показників другої групи ( $p < 0,05$ ).

Згідно з сучасними даними, в основі атеросклеротичного ушкодження лежать запальні механізми, які на ранніх етапах викликають формування атеросклеротичної бляшки, а пізніше ведуть до її змін і утворення тромбу. Локальну реакцію запального типу розглядають як одну з імовірних причин виникнення і прогресування атеросклеротичних уражень у артеріях людини. Прозапальну активацію розглядають не лише як предиктор розвитку атеросклерозу, але й як чинник, що спричиняє дисбаланс між фібринолізом і тромбозом за дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Отже, активність запалення можна розглядати як найважливішу характеристику процесів, які призводять до дестабілізуючих змін у атеросклеротичній бляшці (Tuttolomondo A. et al., 2012; Christenson E. et al., 2013; Schnabel R. et al., 2013; Narasimhulu A.C. et al., 2017).

За таких умов С-реактивний протеїн, який залучений у механізми активації комплементу, апоптозу, нагромадження ліпідів і утворення тромбів (Libby P., 2010; Гонцарюк Д.О. зі співавт., 2012; Mann D. L. et al., 2015), відіграє одну з ключових ролей. Тому одне із завдань полягало в тому, щоб з'ясувати рівень цього біомаркера в сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію у віковій динаміці. Виявлено підвищення продукування СРП в групі пацієнтів зрілого віку 2 у 7 разів відносно показника практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У третій групі рівень СРП перевищував контрольне значення у 5,1 раза ( $p < 0,05$ ) і був нижчим від показника другої групи на 27,4 % ( $p < 0,05$ ). У четвертій групі вміст СРП був підвищеним у 5 разів порівняно з практично здоровими особами та на 35,1 % нижчим від показника другої групи. Таким чином, із віком спостерігалася тенденція до зниження рівня

СРП у хворих на нестабільну стенокардію, що може свідчити про поступове зменшення активності запальних процесів у організмі.

Кортизол опосередковано впливає на ензим фосфоліпазу С, у результаті чого відбувається пригнічення запальних реакцій (Склярів О.Я. зі співавт., 2015; Mc Auley M.T. et al, 2015). Виявлено значне зниження рівня кортизолу в усіх досліджуваних групах порівняно з практично здоровими особами (рис. 2, а). Найнижчий рівень цього біомаркера ( $220,14 \pm 11,55$ ) нмоль/л спостерігався у пацієнтів третьої групи, що на 37,7 % менше від показника групи контролю ( $353,46 \pm 14,31$ ) нмоль/л. У другій групі рівень досліджуваного маркера становив ( $259,61 \pm 17,37$ ) нмоль/л і був знижений на 26,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими особами та підвищений на 15,2 % ( $p < 0,05$ ) відносно показника третьої групи. У четвертій групі вміст кортизолу становив ( $306,41 \pm 14,13$ ) нмоль/л, що було менше на 13,3 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Із огляду на роль натрійуретичних пептидів у прогнозі розвитку ІХС та патогенезі хронічної серцевої недостатності, серед яких найвагоміша роль належить мозковому натрійуретичному гормону, велике практичне значення має визначення N-термінального фрагмента його попередника (Thygesen K. et al., 2012; Rutten FH, 2012; Gaggin H.K. et al., 2014; Narasimhulu A.C. et al., 2017).

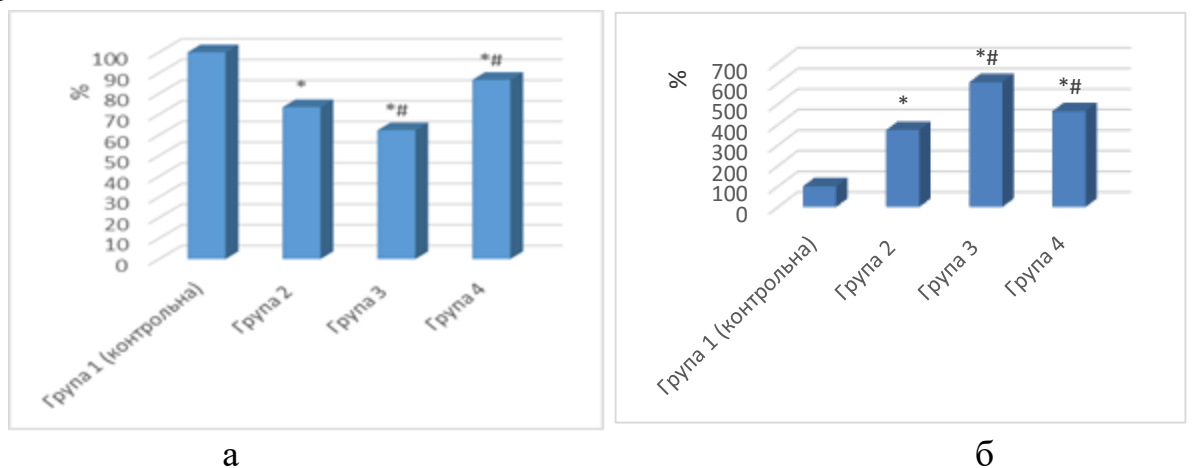


Рис. 2. Концентрація кортизолу (а) та N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду (б) у хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп.

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність відмінності від показників другої групи ( $p < 0,05$ ).

Під час дослідження концентрації N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду виявлено зміни вмісту цього біомаркера в сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку. У другій групі досліджуваний показник перевищував значення групи контролю у 20 % пацієнтів. У третій групі спостерігалось значне відхилення у 33 % хворих на нестабільну стенокардію, тоді як у четвертій – у 50 % обстежуваних. Проте найбільше зростання концентрації досліджуваного показника ( $309,33 \pm 17,35$ ) пг/мл відносно значення групи контролю ( $51,05 \pm 1,39$ ) пг/мл зафіксовано у групі пацієнтів літнього віку. Рівень маркера в сироватці крові цих пацієнтів був підвищений у 6

разів порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). У другій і четвертій групах вміст N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду становив ( $190,85 \pm 9,64$ ) та ( $237,38 \pm 12,90$ ) пг/мл, що було відповідно у 3,7 ( $p < 0,05$ ) та 4,6 рази ( $p < 0,05$ ) більше порівняно з практично здоровими особами (рис.2, б).

Запальний процес ініціює активацію цитокинової мережі, у результаті чого зростає рівень прозапальних цитокінів. Основним медіатором запалення та активним регулятором імунної відповіді, який має здатність діяти на всі типи клітин, є IL-1. Він може продукуватися макрофагами, моноцитами, T- і B-лімфоцитами, клітинами Лангерганса, базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, нейронами, кератиноцитами, хондроцитами, фібробластами, астроцитами, а також, клітинами ендотелію, епітелію та ін. (Ridker P.M. et al., 2011; Бережная Н.М., 2013).

IL-1 є одним з головних цитокінів, який відповідає за розвиток запального процесу. Цьому інтерлейкіну належить важлива роль у регуляторних процесах імунних реакцій, він є відповідальним за активацію нейтрофілів, T- та B-лімфоцитів, синтез інших цитокінів, пришвидшення хемотаксису, процеси фагоцитозу. IL-1 $\beta$  бере участь у регуляції функцій ендотелію і системи згортання крові, індукуючи прокоагулянтну активність, синтез прозапальних цитокінів і експресію на поверхні ендотелію адгезивних молекул, що забезпечують прикріплення нейтрофілів і лімфоцитів. На сьогоднішній день відомо, що посилення процесів імунного запалення є показником нестабільності атеросклеротичного процесу та сприятливим фактором у виникненні серцево-судинних захворювань (Беловол А.Н. с соавт., 2013; Spears L.D., 2014). Зважаючи на те, що IL-1 $\beta$  вивчається як атерогенний цитокін, який має здатність пригнічувати скоротливу функцію міокарда та спричиняти апоптоз кардіоміоцитів, важливо було визначити його вміст. Згідно з результатами досліджень, рівень IL-1 $\beta$  вірогідно перевищував контрольні дані в усіх обстежуваних групах хворих. Так, у групі пацієнтів зрілого віку 2 середнє значення концентрації IL-1 $\beta$  у 4,1 рази ( $p < 0,05$ ) перевищувало показник групи контролю. У групах пацієнтів літнього та старечого віку спостерігалось зростання концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$  відповідно у 4,5 та 4,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних даних.

IL-10 пригнічує секрецію TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  і за своїми біологічними характеристиками є найпотужнішим протизапальним цитокіном. Роль IL-10 виявляється також у здатності індукувати різноманітні механізми захисту переважно епітеліальних клітин. Клінічно не була продемонстрована взаємозалежність розвитку атеросклерозу від низького або ж високого рівня IL-10. Тому, допустимо вважати, що чим вищий показник цього протиатерогенного цитокіну, тим більше пригнічується атерогенез (Коваленко В.М. зі співавт., 2012; Han X. et al., 2012; Бережная Н.М., 2013, Беловол А.Н. с соавт., 2013; Kamaly N. et al., 2016). Дослідження показали зростання рівнів – IL-10 в усіх досліджуваних групах порівняно з практично здоровими особами. У другій групі концентрація цитокіну у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) була вищою відносно показника контрольної групи. У групах пацієнтів літнього та старечого віку вміст IL-10 був більшим відповідно у 2,2 та 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними групи контролю.

Співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 можна вважати індексом маніфестації запалення, оскільки у ньому представлений показник прозапальний – IL-1 $\beta$  та протизапальний – IL-10. У другій групі ІМЗ відповідав значенню (1,00 $\pm$ 0,03), що було вищим від контрольних показників (0,60 $\pm$ 0,004) на 40 % (p<0,05). ІМЗ у третій групі становив (1,05 $\pm$ 0,06), у четвертій – (1,09 $\pm$ 0,07), що було вищим від показників контрольної групи на 42,9 % та 45,0 % (p<0,05) відповідно.

Підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові може вказувати на важкість перебігу захворювання. Вважається, що TNF- $\alpha$  має численні ефекти щодо ремоделювання лівого шлуночка. TNF- $\alpha$  негативно впливає і на ендотеліальну функцію через активацію NO-синтази та збільшення в тканинах вмісту оксиду азоту. Замість очікуваного позитивного ефекту надлишок оксиду азоту при взаємодії з продуктами пероксидації ліпідів викликає прямий токсичний вплив на міокард, стимулюючи процеси фіброзу. Відомо, що TNF- $\alpha$  є важливою ланкою, яка поєднує основні захисні системи людини – імунітет і гемостаз. Цей цитокін прискорює пристінкове тромбоутворення з формуванням ускладнених атеросклеротичних бляшок, опосередковано посилюючи ішемію та некроз міокарда (Januzzi J.L. et al, 2012, D.J. Moliterno, 2013, Mehmedbasic A.H., 2016). Проведеними дослідженнями показано значне зростання рівнів TNF- $\alpha$  в усіх досліджуваних групах порівняно з практично здоровими особами.

Отримані результати щодо цитокінового профілю в досліджуваній сироватці крові представлені на рис. 3.

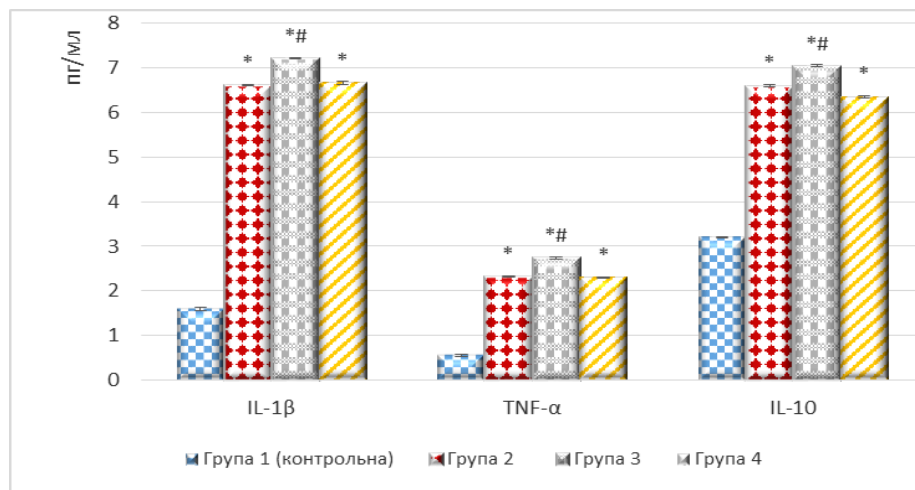


Рис. 3. Концентрація цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IL-10 у сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп.

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників стосовно контрольної групи (p<0,05); # – вірогідність відмінності від показників другої групи (p<0,05).

Так, у хворих на нестабільну стенокардію зрілого віку 2 концентрація даного цитокіну у 4,1 раза (p<0,05) була вищою від контрольного значення. У пацієнтів літнього віку вміст досліджуваного показника був більшим у 4,9 раза (p<0,05) порівняно з групою контролю та на 15,3 і 16,1 % відносно аналогічних показників другої та четвертої груп. У групі хворих старечого віку спостерігалось підвищення рівня TNF- $\alpha$  у 4,1 раза (p<0,05) порівняно з контролем.

У відповідь на патологічну зміну внутрішнього середовища, виникають певні кореляційні зв'язки, що свідчать про взаємозв'язки патологічних процесів при нестабільній стенокардії. У групі пацієнтів зрілого віку 2 найбільше вірогідно сильних кореляційних зв'язків виявлено між ХС-ЛПНЩ (рис. 4, а), загальним ХС, кортизолом та досліджуваними параметрами. Між рівнем загального холестеролу та досліджуваними показниками у пацієнтів зрілого віку 2 зафіксовані такі кореляційні зв'язки: сильний позитивний зв'язок з рівнем Аро-В ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ); Nt-proBNP ( $r=0,84$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ( $r=0,95$ ;  $p<0,05$ ); кортизолу ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ); співвідношенням ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили позитивний зв'язок з рівнем холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили негативний зв'язок з рівнем ІЛ-10 ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ); триацилгліцеролів ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Між рівнем кортизолу та досліджуваними показниками у пацієнтів зрілого віку 2 виявлено наступні кореляційні зв'язки: сильний позитивний зв'язок з рівнем Аро-В ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ); Nt-proBNP ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ); загального холестеролу ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ); співвідношенням ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили позитивний зв'язок з рівнем холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ); віком пацієнтів ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили негативний зв'язок з рівнем TNF- $\alpha$  ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ); ІЛ 10 ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ); триацилгліцеролів ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ).

У групі хворих на нестабільну стенокардію літнього віку найбільша кількість вірогідно сильних кореляційних зв'язків спостерігалася між TNF- $\alpha$  (рис.4, б), ТГ, кортизолом та досліджуваними показниками. Між вмістом триацилгліцеролів та досліджуваними показниками у пацієнтів літнього віку зафіксовано такі кореляційні зв'язки: сильний позитивний зв'язок з рівнем TNF- $\alpha$  ( $r=0,99$ ;  $p<0,05$ ); С-реактивного протеїну ( $r=0,89$ ;  $p < 0,05$ ); холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності ( $r=0,99$ ;  $p<0,05$ ); коефіцієнту атерогенності ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ); сильний негативний зв'язок з рівнем Аро-А ( $r=-0,98$ ;  $p < 0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ( $r=-0,97$ ;  $p<0,05$ ); загального холестеролу ( $r=-0,85$ ;  $p<0,05$ ); кортизолу ( $r=-0,97$ ;  $p<0,05$ ); співвідношенням ІЛ- $\beta$ -1 $\beta$ /ІЛ-10 ( $r=-0,93$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили негативний зв'язок з рівнем ІЛ-1 $\beta$  ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ); ІЛ-10 ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ); Nt-proBNP ( $r=-0,31$ ;  $p < 0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ( $r=-0,64$ ;  $p < 0,05$ ); віком пацієнтів ( $r=-0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

Між рівнем кортизолу та досліджуваними показниками у пацієнтів літнього віку виявлено наступні кореляційні зв'язки: сильний позитивний зв'язок з рівнем АРО-А ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ); співвідношенням ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ); загального холестеролу ( $r=0,85$ ;  $p < 0,05$ ); холестеролу ліпопротеїдів високої щільності ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ); сильний негативний зв'язок з рівнем TNF- $\alpha$  ( $r=-0,96$ ;  $p<0,05$ ); С-реактивного протеїну ( $r=-0,89$ ;  $p<0,05$ ); коефіцієнта атерогенності ( $r=-0,92$ ;  $p<0,05$ ); триацилгліканів ( $r=-0,97$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності ( $r=-0,98$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили позитивний зв'язок з рівнем ІЛ-10 ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ); ІЛ-1 $\beta$  ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ); Nt-proBNP ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїдів низької щільності ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ); віком пацієнтів ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ).

У пацієнтів старечого віку найбільше вірогідно сильних кореляційних зв'язків зафіксовано між Apo-B (рис. 4, в), ХС-ЛПДНЩ, Nt-proBNP та іншими параметрами. Кореляційні зв'язки між рівнем Apo-B та досліджуваними показниками у пацієнтів похилого віку представлені на рис.4, в).

Встановлено ряд кореляційних зв'язків між рівнем холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та досліджуваними показниками у пацієнтів старечого віку: сильний позитивний зв'язок з рівнем Apo-B ( $r=0,94$ ;  $p<0,05$ ); С-реактивного протеїну ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ); триацилгліцеролів ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ); сильний негативний зв'язок з рівнем IL-1 $\beta$  ( $r=-0,91$ ;  $p<0,05$ ); Nt-proBNP ( $r=-0,78$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили позитивний зв'язок з рівнем TNF- $\alpha$  ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ); коефіцієнту атерогенності ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили негативний зв'язок з рівнем Apo-A ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ); співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ); віком пацієнтів ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ).

Між рівнем Nt-proBNP та досліджуваними показниками у пацієнтів старечого віку виявлено наступні кореляційні зв'язки: сильний позитивний зв'язок з рівнем IL-1 $\beta$  ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ); співвідношенням IL-1 $\beta$ /IL-10 ( $r=0,93$ ;  $p<0,05$ ); сильний негативний зв'язок з рівнем триацилгліцеролів ( $r=-0,77$ ;  $p<0,05$ ); холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності ( $r=-0,78$ ;  $p<0,05$ ); середньої сили негативний зв'язок з рівнем Apo-B ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ); IL 10 ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ); С-реактивного протеїну ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ); коефіцієнтом атерогенності ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ); загального холестеролу ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ); кортизолу ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ).

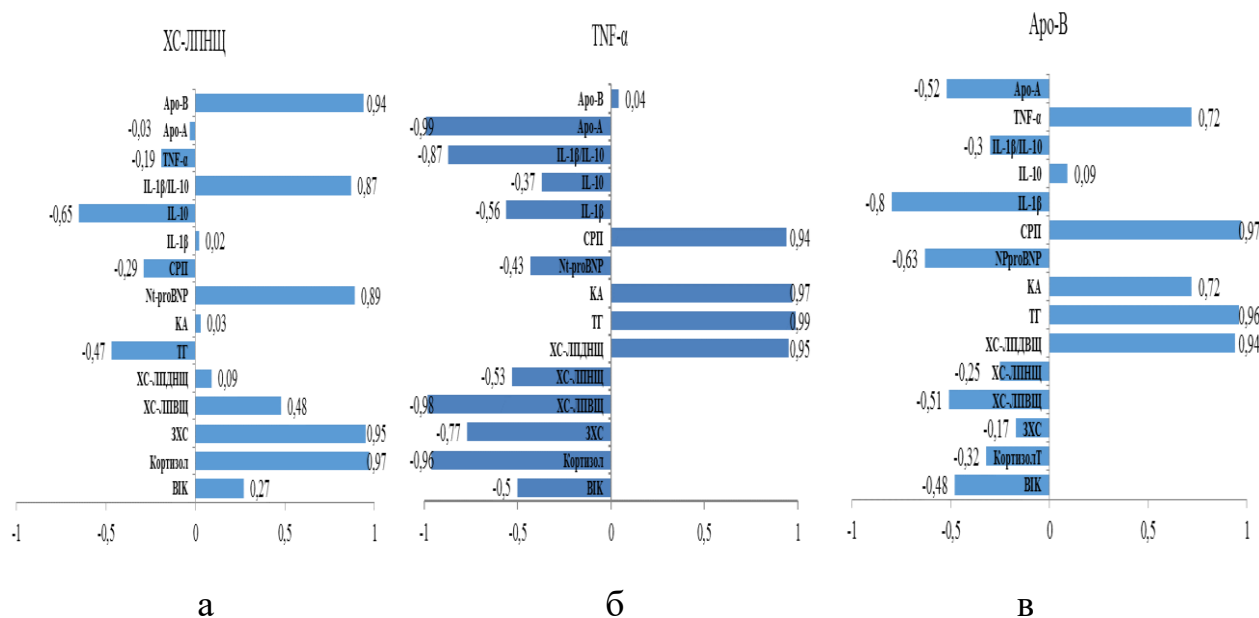


Рис. 4. Кореляційні зв'язки рівнів холестеролу ліпопротеїнів низької щільності з досліджуваними показниками у другій групі (а), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  з досліджуваними показниками у третій групі (б) та аполіпропротеїну В у четвертій групі (в).

Проведений багатofакторний аналіз дає змогу виокремити латентні фактори, які характеризують матрицю кореляційних зв'язків сукупності явних ознак. На рис. 5 відображено розміщення факторних навантажень досліджуваних параметрів у

хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп у просторі латентних факторів, пов'язаних із ліпідним спектром, маркерами запальних процесів і серцево-судинного ризику.

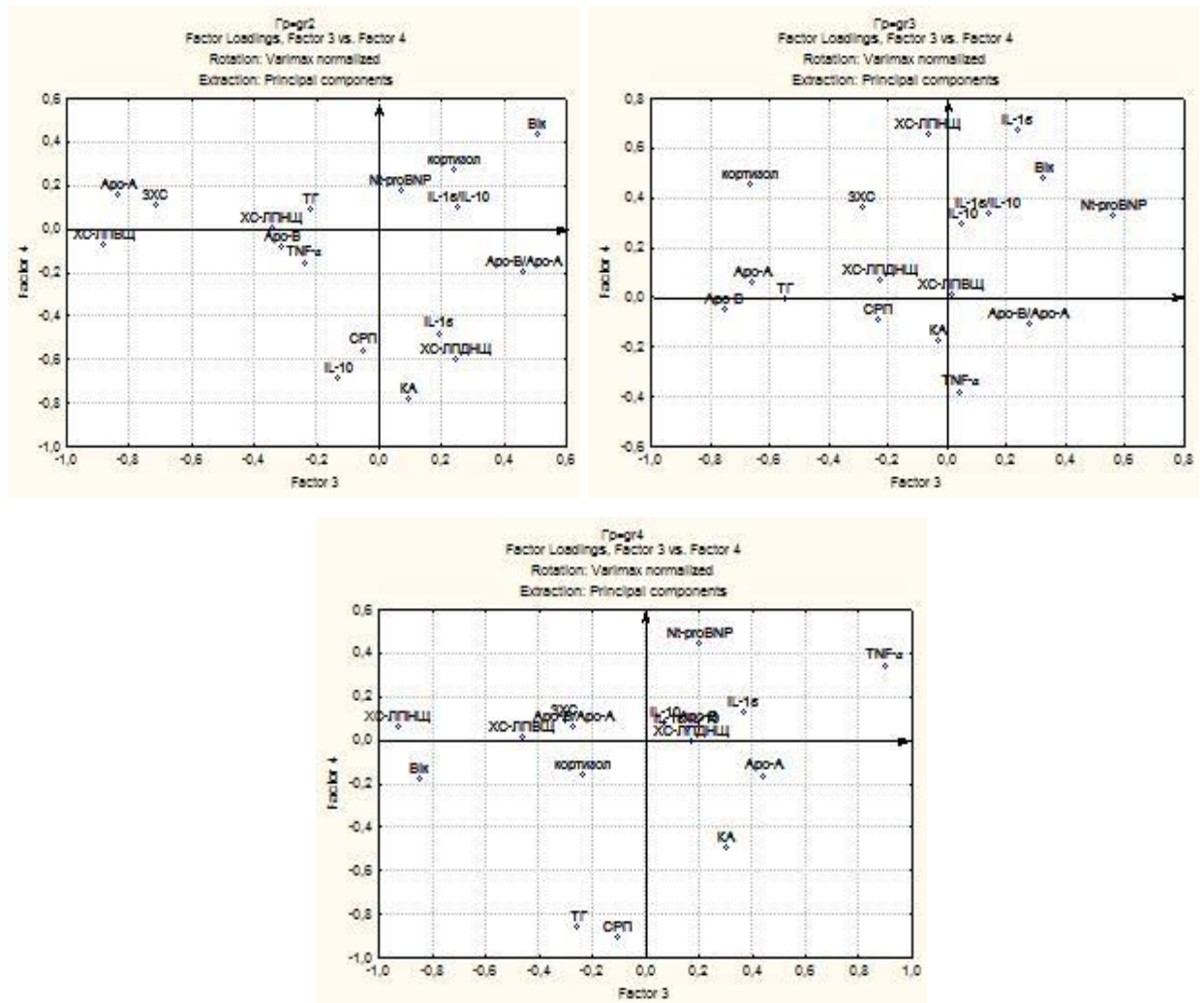


Рис. 5. Факторні навантаження досліджуваних параметрів у хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп.

Дискримінантний аналіз вікових груп за показниками цитокінового статусу, маркерів запалення та метаболізму ліпідів у сироватці крові хворих дає можливість пов'язати класифікацію за віком з особливостями досліджуваних показників. Найістотніший вплив на класифікацію хворих мають такі показники: СРП, TNF- $\alpha$ , ТГ, Nt-proBNP, відношення IL-1 $\beta$ /IL-10, XС-ЛПДНЦ, та КА. Коректність класифікації становить понад 93 %. Розміщення даних у просторі канонічних дискримінантних змінних показано на рис. 6.

Аналіз коефіцієнтів дискримінантних функцій та їх факторної структури дає підстави стверджувати, що ліпідний обмін (окрім XС-ЛПДНЦ) практично не впливає на виокремлення вікової четвертої групи. Її виокремлення забезпечує дещо нижчий рівень зростання СРП і TNF- $\alpha$ , низький рівень XС-ЛПДНЦ та вищий рівень показників Nt-proBNP, співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 і КА.



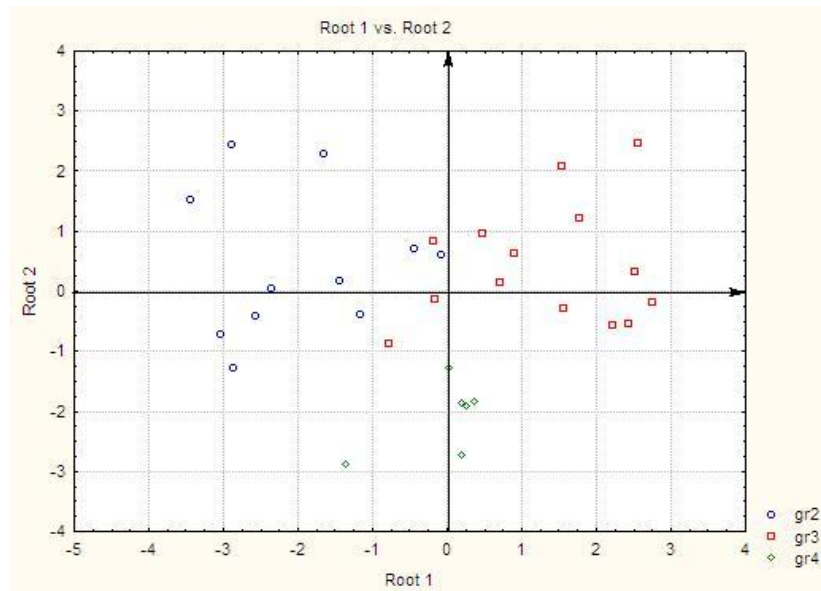


Рис. 6. Розміщення груп хворих у просторі канонічних змінних.

Друга і третя вікові групи характеризуються вищими рівнями показників СРП, TNF- $\alpha$  та ХС-ЛПДНЩ.

Третю вікову групу порівняно з другою групою характеризує вищий рівень TNF- $\alpha$ , ТГ, більше значення співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 і нижчий рівень СРП та КА.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні вікових особливостей змін показників цитокінового статусу, маркерів запалення та метаболізму ліпідів у сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію.

1. З'ясовано, що вміст загального холестеролу в сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію був вірогідно вищий від показника групи контролю: у групі зрілого віку 2 перевищував на 28,2 % показники здорових осіб та на 9,9 % – показники групи літнього віку ( $p < 0,05$ ). Уміст триацилгліцеролів у сироватці крові перевищував контрольні значення в усіх обстежуваних групах хворих, проте найбільше відхилення спостерігалось у пацієнтів літнього віку (на 37,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю).

2. Виявлено дисліпопротеїнемію в усіх вікових групах, проте найбільш виражені зміни спостерігалися у хворих на нестабільну стенокардію зрілого віку 2: рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності у них був нижчий на 29,5 %, а рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності вищий на 92,9 та 68,9 % відповідно. Коефіцієнт атерогенності у хворих другої групи був більшим на 97,6 % порівняно з контрольними показниками ( $p < 0,05$ ), що вказує на підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у цій віковій категорії.

3. Констатовано вірогідне зниження рівня аполіпопротеїну А у всіх досліджуваних групах порівняно з контрольною: найнижче значення – у хворих на

нестабільну стенокардію літнього віку (на 17,9 %). Зауважено вірогідне підвищення рівня аполіпопротеїну В у всіх досліджуваних групах: у хворих на нестабільну стенокардію зрілого віку 2 рівень аполіпопротеїну В був найвищим – на 36,4 % більше від контролю. У цій групі також найвищим було співвідношення аполіпопротеїн В/аполіпопротеїн А (на 49,1 % вище контролю) ( $p < 0,05$ ).

4. Найвище значення вмісту С-реактивного протеїну зафіксовано у пацієнтів зрілого віку 2 (у 7 разів порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ), тоді як у групах літнього та старечого віку рівень цього протеїну був збільшеним у 5,1 та 5,0 разів ( $p < 0,05$ ) відповідно. З віком спостерігалася тенденція до зниження рівня С-реактивного протеїну у хворих на нестабільну стенокардію, що може свідчити про поступове зменшення активності запальних процесів.

5. У хворих на нестабільну стенокардію усіх вікових груп виявлено вірогідне зростання вмісту прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$  та протизапального інтерлейкіну-10 порівняно з контролем, особливо у групі пацієнтів літнього віку (більше у 4,5 і 2,2 раза відповідно ( $p < 0,05$ )). Співвідношення інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 (індекс маніфестації запалення) вказує на тенденцію до наростання прозапальної компоненти у хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку, що можна розглядати як несприятливий прояв імунорегуляторних механізмів. У сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію усіх вікових груп спостерігалася вірогідне підвищення рівня фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , але найбільше відхилення від контрольного значення (більше у 4,9 раза ( $p < 0,05$ )) зафіксовано у пацієнтів літнього віку.

6. Рівень N-термінального фрагмента протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду дає змогу діагностувати і прогнозувати серцево-судинні ускладнення за нестабільної стенокардії у віковій динаміці. З'ясовано, що у пацієнтів зрілого віку 2 досліджуваний показник ( $190,85 \pm 9,64$  пг/мл) суттєво перевищував значення контрольної групи у 20 % випадків. У групі хворих на нестабільну стенокардію літнього віку спостерігалася значне відхилення у 33 % ( $309,33 \pm 17,35$  пг/мл), тоді як у групі пацієнтів старечого віку – у 50 % ( $237,38 \pm 12,90$  пг/мл) обстежуваних. Виявлено вірогідне зниження рівня кортизолу у всіх досліджуваних групах. Рівень кортизолу у групі пацієнтів літнього віку був найнижчим (на 37,7 % нижчий порівняно з контролем).

7. Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідно сильні кореляційні зв'язки між більшістю досліджуваних біохімічних параметрів (80 %) та віком пацієнтів, а також вмістом фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (73 %) за нестабільної стенокардії. У групі осіб зрілого віку 2 наявні вірогідно сильні кореляційні зв'язки між холестеролом ліпопротеїнів низької щільності, загальним холестеролом, кортизолом та досліджуваними параметрами. У групі хворих літнього віку найбільша кількість вірогідно сильних кореляційних зв'язків спостерігалася між вмістом фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , триацилгліцеролів, кортизолом та досліджуваними показниками. У пацієнтів старечого віку найбільше вірогідно сильних кореляційних зв'язків зафіксовано між аполіпопротеїном -В, холестеролом ліпопротеїнів дуже низької щільності, N-термінальним фрагментом протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду та іншими параметрами.

Отримані результати можуть свідчити про те, що з віком при нестабільній стенокардії відбувається поступова втрата динамічності взаємозв'язків метаболічної та імунної систем.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Одноріг Л. О. Взаємозв'язки показників ліпідного обміну і біомаркерів запалення у хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку/ Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець, О. І. Мартянова // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 26–29. *(Здобувачем проведено лабораторні дослідження, статистична обробка даних, написано статтю).*

2. Одноріг Л. О. Зміни вмісту С-реактивного білка та цитокінів прозапальної і протизапальної ланок у сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію в залежності від віку / Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 3, т. 1 (131). – С. 127–129. *(Здобувачу належить розробка дизайну та проведення лабораторних досліджень, аналіз результатів та написання статті).*

3. Одноріг Л. О. Зміни сироваткового вмісту аполіпропротеїнів А та В у хворих на нестабільну стенокардію залежно від статі та віку / Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, т. 2 (127). – С. 110–112. *(Здобувачу належить ідея, покладена в основу статті, планування та проведення досліджень, написання статті).*

4. Зміни вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ- 10 у хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку / Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. П. Залецький // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2, т. 1 (118). – С.174–176. *(Здобувачем виконано та узагальнено лабораторні дослідження, написано статтю).*

5. Одноріг Л. А. Цитокиновая регуляция у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от возраста / Л. А. Одноріг, Л. Е. Лаповец, Н. П. Залецкий // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 450–454. *(Здобувачу належить ідея, покладена в основу статті, планування та проведення досліджень, аналіз результатів та написання статті).*

6. Одноріг Л. О. Оцінка метаболічних порушень ліпідного обміну у хворих на нестабільну стенокардію в залежності від віку та статі / Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання розвитку медичних наук ХХІ ст.: міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р.: матеріали конф. – Львів, 2016. – С. 99–100. *(Здобувачем виконано лабораторні дослідження, узагальнено їх і написано тези).*

7. Одноріг Л. О. Особливості ліпідного спектру сироватки крові у хворих на нестабільну стенокардію різних вікових груп / Л. О. Одноріг, Л. Є. Лаповець, С.О.Ткачук // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України: III міжнародний медичний конгрес, 14–16 жовтня 2014 р.: матеріали конгр. – Київ, 2014. – 12 с. *(Здобувачем виконано лабораторні дослідження, проаналізовано та узагальнено їх, підготовано матеріали до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Одноріг Л.О. Вікові особливості змін ліпідного обміну та цитокінового статусу при атеросклеротичному ураженні серця. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2017.

Дисертація присвячена дослідженню вікових особливостей змін ліпідного складу, цитокінового статусу, маркерів запалення та серцево-судинного ризику в сироватці крові хворих на нестабільну стенокардію.

З'ясовано, що атеросклеротичне ураження серця у зрілому віці 2 тісно пов'язане зі змінами ліпідного складу сироватки крові та концентрації С-реактивного протеїну. Виявлено, що у літньому віці нестабільна стенокардія супроводжується підвищенням умісту інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10. N-термінальний фрагмент протеїну-попередника мозкового натрійуретичного пептиду та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  для хворих цієї вікової групи визначено як прогностичні біомаркери ризику серцево-судинних ускладнень.

**Ключові слова:** серце, атеросклеротичне ураження, ліпідний обмін, запалення, вік.

## АННОТАЦИЯ

**Однорог Л.А. Возрастные особенности изменений липидного обмена и цитокинового статуса при атеросклеротическом поражении сердца. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 - биохимия. Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины », Тернополь, 2017.

Диссертация посвящена исследованию возрастных особенностей изменений показателей метаболизма липидов, цитокинового статуса, маркеров воспаления и сердечно-сосудистого риска в сыворотке крови больных нестабильной стенокардией.

Установлено, что атеросклеротическое поражение сердца в зрелом возрасте 2 тесно связано с изменениями липидного состава сыворотки крови и концентрации С-реактивного протеина. Выведено, что в пожилом возрасте нестабильная стенокардия сопровождается повышением содержания интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкина-10. N-терминальный фрагмент протеина-предшественника мозгового натрийуретического пептида и фактор некроза опухолей- $\alpha$  для больных этой возрастной группы определены как прогностические биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сердце, атеросклеротическое поражение, липидный обмен, воспаление, возраст.

## SUMMARY

### **Odnorih L.O. Age peculiarities of lipid metabolism and cytokine status changes in atherosclerotic heart disease. - The manuscript.**

Thesis for the scientific degree of PhD in Biology, Speciality 03.00.04 – Biochemistry. – I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, 2017.

The thesis is devoted to the research of age-related changes in lipid metabolism and cytokine status as well as biochemical markers of inflammation and cardiovascular risk in the serum of patients with unstable angina.

The studies revealed the biochemical mechanisms of atherosclerosis in age dynamics. Complex determination of natriuretic peptides, acute phase proteins, pro- and anti-inflammatory cytokines and lipid metabolism indices can be used as additional diagnostic criteria in assessing the course of unstable angina and forecast of its development in different age groups.

In the research, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor protein was determined. It has been established that in second group its level was significantly higher than the value of the control group in 20% cases. In third group, there were significant changes in 33% of elderly patients with unstable angina, whereas in fourth group – in 50% of surveyed. It was revealed that NPproBNP can be a prognostic marker of atherosclerotic heart disease severity and cardiovascular complications, especially in elderly patients.

It has been shown that unstable angina is accompanied by age-related changes in lipid profile. The content of total serum cholesterol in patients with unstable angina of all age groups was authentically higher than in the control group. However, the highest level was observed in patients of mature age 2 (exceeded indices of healthy individuals by 28.2% and group of elderly patients by 9.9% ( $p < 0,05$ )). The content of triacylglycerols in serum exceeded the reference value in all surveyed groups of patients, but the greatest deviation was observed in elderly patients (higher by 37.3% ( $p < 0,05$ ) vs control group). Dyslipoproteyinemiya has been detected in all age groups, however, the most significant changes were observed in patients with unstable angina of mature age 2. Atherogenic factor in patients of second group was higher by 97.64% compared to control group ( $p < 0,05$ ), which indicates an increased risk of cardiovascular complications in this age category.

In addition, reduction in apolipoprotein A level in all studied groups compared with the control has been observed. The lowest value was detected in patients of third group (by 17.9%). Nevertheless, significant increase in apolipoprotein B levels in all study groups has been detected: in patients with unstable angina of mature age 2 apolipoprotein B rate was the highest - 36.4% over the control value.

It has been proved that unstable angina is an inflammatory disease and is accompanied by changes in C-reactive protein serum concentration and cytokine status. The highest C-reactive protein level was observed in patients of mature age 2 (in 7.04 times vs control,  $p < 0,05$ ), while in third and fourth groups levels of this index increased in 5.1 and 5,0 times ( $p < 0, 05$ ). Thus, with age there was a tendency to C-reactive protein reduction in patients with unstable angina, which may indicate a gradual decrease in inflammatory activity.

In patients with unstable angina of all age groups significant increase in the levels of proinflammatory interleukin-1 $\beta$  and anti-inflammatory interleukin-10 compared to the control has been revealed. These changes were best expressed in a group of elderly (in 4.5 and 2.2 times respectively ( $p < 0,05$ ) compared with those in the control group. IL-1 $\beta$ /IL-10 ratio indicated tendency to inflammatory component predominance in patients with unstable angina depending on age, which can be seen as adverse occurrence of immunoregulatory mechanisms.

It has been found that atherosclerotic heart disease is accompanied by the tumor necrosis factor- $\alpha$  serum increase in patients with unstable angina of all age groups. However, the most significant deviation from the reference value (in 4.9 times ( $p < 0.05$ )) was recorded in the third group.

In conclusion, it has been established that atherosclerotic heart disease is accompanied by interrelated metabolic disorders, inflammatory and regulatory components in patients of different age groups. It has been found that unstable angina in a period of mature age 2 is more closely linked to lipid profile indices and C-reactive protein; in elderly – to cytokine profile impairment as well as triacylglycerols contents, IL-1 $\beta$ /IL-10 and apolipoprotein B/apolipoprotein A ratio. N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide protein precursor and tumor necrosis factor- $\alpha$  in elderly patients were identified as prognostic biomarkers of cardiovascular complications risk.

**Key words:** heart, atherosclerotic lesion, lipid metabolism, inflammation, cytokines, age.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІМЗ	- індекс маніфестації запалення
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КА	- коефіцієнт атерогенності
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ТГ	- триацилгліцероли
ХС	- холестерол
ХС-ЛПВЩ	- холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС-ЛПДНЩ	- холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ	- холестерол ліпопротеїдів низької щільності
Аро-А	- аполіпопротеїн А
Аро-В	- аполіпопротеїн В
СРП	- С-реактивний протеїн
ІЛ-10	- інтерлейкін 10
ІЛ-1 $\beta$	- інтерлейкін 1 $\beta$
Nt-proBNP	- N-термінальний фрагмент білка-попередника мозкового натрійуретичного пептиду
TNF- $\alpha$	- фактор некрозу пухлин- $\alpha$