

**Summary**

CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX AS A NEW FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE RISK PREDICTION

Udovychenko M.M., Rudyk I.S.

Key words: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, risk factors, atherosclerosis, prognosis.

Arterial stiffness, especially in aorta, can be considered as an attribute of vascular aging and as an integral indicator of the damaging effect of traditional cardiovascular risk factors on them. The stiffness of the arteries reflects the real damage of vascular wall, in contrast to the blood pressure, glycaemia and lipid parameters that can vary in the patient over a long period of life. Thus, changes in cardio-ankle vascular index can also be a predictive factor for the development of cardiovascular adverse events and correlate with well-known risk factors, such as age, presence of arteriosclerosis of the carotid arteries, cerebral atherosclerosis, chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome, obesity, smoking, obstructive sleep apnoea syndrome, hyperuricemia and stress. Assessment of arterial stiffness allows health care professionals to stratify patients who have been by mistake identified into the group of low or medium cardiovascular risk, but who have increased arterial stiffness, into the group of high cardiovascular risk. In this regard, cardio-ankle vascular index can be recommended as an accurate predictive measurement to be widely introduced in clinical practice.

УДК 616.13.002.2-004.6-08

**Чекаліна Н.І.**

**МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У огляді наведено сучасні підходи до терапії ішемічної хвороби серця шляхом впливу на запальний компонент патогенезу атеросклерозу. Висвітлено механізми протизапальної дії лікарських засобів на епігенетичному, молекулярному, клітинному рівнях. Широко представлені результати багаточентрових клінічних досліджень та метааналізів, що підтверджують протизапальну активність наведених препаратів, а також результати окремих дослідників. Зазначено основні ланки патогенезу атеросклерозу — морфологічної основи ішемічної хвороби серця — з точки зору системного запалення та можливості медикаментозного впливу на них. Підкреслено визначальну роль імункомпетентних клітин й ендотелію у формуванні атеросклеротичного ураження судин шляхом реалізації хронічного системного запалення, ключовим фактором якого є ядерний фактор каппа В, та зазначено засоби з властивістю пригнічувати його транскрипційну активність. Вказано новітні напрямки розробки протиатеросклеротичних лікарських засобів з протизапальним механізмом дії, проміжні експериментальні та клінічні результати та перспективи їхнього застосування.*

Ключові слова. ішемічна хвороба серця, атеросклероз, хронічне системне запалення, препарати з протизапальними властивостями.

Захворювання серцево-судинної системи, і в першу чергу, ішемічна хвороба серця (ІХС), є однією з провідних причин смертності в розвинених країнах світу, у тому числі, в Україні [1,2,3]. Прогноз для хворих на ІХС залежить, переважно, від прогресування коронарного атеросклерозу (АС). Результати новітніх наукових досліджень довели провідну роль хронічного системного запалення (ХСЗ) у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного процесу. Проте, жодні протоколи ведення хворих на ІХС у різних країнах світу не містять препарати, дія яких спрямована безпосередньо на ХСЗ [4,5]. На сьогодні проводиться активний науковий пошук у цьому напрямку.

Серед затверджених стандартами лікувальних засобів ІХС плейотропним протизапальним ефектом володіють статини [6,7]. Незалежні від впливу на ліпідний спектр крові протизапальні властивості статинів були підтверджені рандомізованими клінічними дослідженнями PRINCE, MIRACL, ALLIANCE, JUPITER та рядом інших [8,9,10,11].

Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин у інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних цитокинів (ЦК), підвищують кількість циркулюючих стовбурових прогеніторних ендотеліальних клітин, сприяючи регенерації ендотелію [6,7].

Молекулярний механізм протизапальної дії статинів полягає у зниженні ними індукованої С-реактивним білком (СРБ) активації ядерного фактору каппа В (NF-kB), експресії молекул судинної адгезії та CD32 [8,9,11,12]. Протизапальні ефекти статинів, також, можуть реалізовуватися шляхом активації рецепторів-активаторів проліферації пероксисом  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), що призводить до збільшення апоптозу макрофагів й інших імункомпетентних клітин та зменшення утворення ними активних форм кисню та прозапальних ЦК [13,14]. В процесі гальмування статинами синтезу холестерину (ХС), відбувається блокада утворення пірофосфатів, що регулюють посттрансляційну модифікацію ГТФ-зв'язуючих проте-

їнів Ras і Rho. Останні накопичуються у неактивній формі у клітинах, активуючи PPAR- $\gamma$  [15].

Статини інгібують розвиток патологічних станів, залежних від Т-лімфоцитів-хелперів субпопуляції 1 (Th1), до яких належить і AC, блокують транскрипційний фактор STAT4, інтерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) та опосередковану ними індукцію молекул гістосумісності (HLA) II класу [7,16].

Для отримання плейотропного протизапального ефекту необхідні великі терапевтичні дози статинів, але, як показали великомасштабні клінічні дослідження TNT, IDEAL, з нарощуванням дози збільшується вірогідність ускладнень, особливо за умов хронічних форм ІХС [17].

За даними метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ), проведеному за результатами 27 найбільших клінічних досліджень, зниження ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) під впливом статинів у осіб з низьким ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань зменшує ризик основних серцево-судинних подій приблизно на одну п'яту. Проте, зберігається невизначеність щодо того, чи є терапія статинами достатньо обґрунтована для первинної профілактики, тому що принаймні половина усіх судинних подій відбувається саме у осіб з низьким абсолютним ризиком [18].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (АТII) (БРА) мають доведені протизапальні властивості. Результатом їхньої дії є зниження вазоконстрикції, що покращує стан ендотелію, зменшення активності вільнорадикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO $\cdot$  [19,20,21]. Молекулярною основою протизапальної активності іАПФ та БРА є попередження взаємодії АТII зі своїм основним рецептором АТ $_1$ , що пов'язаний з компонентом системи комплементу C $_q$ . Наслідком такої взаємодії є активація внутрішньоклітинного генерування вільних радикалів, що спричиняє пошкодження тканин, мітохондріальну дисфункцію, збільшення експресії прозапальних ЦК, хемоаттрактантів, активацію сигнальної трансдукції за NF- $\kappa$ B шляхом [21,22,23]. Hernandez-Presa M.A. зі співавторами визначили, що квінаприл сприяв зниженню рівнів ЦК, зменшення інфільтрації судинної стінки макрофагами та інгібіції NF- $\kappa$ B на експериментальних моделях AC у кролів [24]. Проте, призначення іАПФ та БРА є обґрунтованим за умов підвищення артеріального тиску, що є обмеженням у їх застосуванні.

Протизапальною активністю володіють  $\omega$ -3-ненасичені жирні кислоти (ЖК), що проявляється зменшенням продукції прозапального лейкотрієну В $_4$ , модуляцією активності протеїнкінази С, характеру Т- і В- клітинної відповіді, зменшенням секреції ЦК та клітинної проліферації, інгібіцією експресії Толл-подібних рецепторів TLR (TLR2/TLR4). Доведена клінічна ефективність  $\omega$ -3-ненасичених ЖК щодо зменшення проявів ХС3 при ІХС [25,26,27].

У клінічних дослідженнях ARBITER 1-6, AIM-

HIGH, HPS2-THRIVE продемонстрована протизапальна активність ніацину [28,29,30]. Нікотинамід, похідне ніацину, зв'язується з коферментами НАД і НАДФ, бере участь у окисно-відновних реакціях. Ніацин діє посередництвом рецептору GPR109A адипоцитів, пов'язаного з G-протеїном, що призводить до підвищення у крові вмісту адипонектину, зниженню СРБ, прозапальних ЦК, нормалізації фракцій ХС. Ніацин є субстратом для утворення НАД-залежних деацетилаз — сіртуїнів (SIRT). Протиатерогенна активність пов'язана також з дією препарату на периваскулярний жир [28,29]. Проте, для досягнення фармакологічної ефективності ніацину необхідні високі дози, що обмежує можливості його застосування через численні побічні ефекти [30,31].

Побічні ефекти обмежують застосування й фібратів — агоністів PPAR- $\alpha$ , що, також, володіють протизапальними властивостями та регулюють метаболізм ліпопротеїдів, синтез апопротеїнів, окислення ЖК [32].

Доведено ефективність при AC антиоксидантів. Протизапальна активність антиоксидантів полягає у прямій протирадикальній активності та у захисті клітини посередництвом ядерного еритроцит-2-зв'язаного транскрипційного фактору (N2t2), й далі, через антиоксидантний респонсивний елемент (ARE). Ця система є протилежною сигнальним каскадам за участю NF- $\kappa$ B та активуючого протеїну 1 (AP-1) [33].

Щойно закінчилося клінічне дослідження CATALYST, що підтвердило позитивний вплив селену на рівень антиуреїдних антитіл, прозапальних ЦК, СРБ та показники якості життя [34]. Ефективність селену пов'язують з його участю у функціонуванні системи глутатіону [35].

Проте, останні клінічні дослідження (ARISE та інші) не виявили впливу антиоксидантів на кінцеві точки, за які були прийняті виживаемість та кардіоваскулярна смертність [36]. Більшість досліджень ефективності антиоксидантів при AC не дала тривалих значущих позитивних результатів, або мала певні обмеження чи недостатню кількість спостережень [37].

Існують позитивні результати застосування імунокоректорів, модуляторів, переважно, клітинного імунітету — тималіну, Т-активіну, ербісолу, що продемонстрували свою ефективність при AC. Проте, у науковій літературі відмічається короткочасність позитивного ефекту імунокоректорів [38].

Сучасні дослідження AC, в значній мірі, зосереджені на корекції порушень ліпідного обміну. Обґрунтуванням цього є роль модифікованих ЛПНЩ, окислених фосфоліпідів, тощо, у розвитку прозапальних змін. Активно досліджуються інгібітори ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 (Lp-PLA2) (клінічні дослідження STABILITY, SOLID-TIMI52), інгібітори протеїну-переноснику ефірів холестерину (CETP) (клінічні дослідження ILLUMINATE, REVEAL, Dal-OUTCOMES). Проте, попри позитивну дію на сурогатні маркери (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЦК, СРБ, тощо), результати цих

досліджень не виявили впливу на кінцеві точки, а саме — кардіоваскулярні події або смертність, та подекуди навіть зареєстровано підвищення кардіоваскулярної смертності, як у випадку з інгібітором СЕТР торцетрапібом [39,40,41].

Розпочато широкомасштабні клінічні дослідження — CANTOS, з вивчення протизапальної дії препарату антитіл до інтерлейкіну 1  $\beta$  (IL1 $\beta$ ) канакінумабу, дослідження CIRT з вивчення протизапальної активності малих доз метотрексату при кардіоваскулярній патології, що можуть відкрити нові терапевтичні перспективи [42,43].

Останнім часом вивчалися CD36 та SR-A рецептори модифікованих ЛПНЩ як можливі терапевтичні цілі при АС, проте експериментальний етап надав суперечливі висновки [44]. Так само неоднозначними були результати застосування антитіл до фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), таких як інфліксимаб, етанерцепт або тоцілізумаб при АС [45].

Регуляція утворення ЦК, складної взаємодії між різними ЦК та їх впливу на різні компоненти імунної системи в контексті конкретних захворювань може відкривати важливі терапевтичні перспективи.

Тим не менш, за винятком застосування статинів (клінічне дослідження JUPITER), жоден з підходів неспецифічного лікування запалення, з тим, щоб запобігти або зменшити розвиток АС в клініці, не був успішним [11]. Виявлено також, що рівень ЛПНЩ не є настільки корисними сурогатним маркером для прогнозування несприятливих серцево-судинних подій і у якості терапевтичної мішені [46,47].

Вплив на ХСЗ шляхом гальмування його сигнальної трансдукції на сьогодні є найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІХС та, відповідно, АС. Проте, ряд дослідників відмічає, що NF- $\kappa$ B сигналінг за фізіологічних умов має важливе значення для клітинного гомеостазу [48]. Тому, є доцільним спрямування коригуючої дії за умов ІХС на аберантну активність NF- $\kappa$ B, його конкретні субоддиниці, особливо р65, білки інгібітору каппа В (I $\kappa$ B) та ферменти інгібітор-каппа-В-кінази (IKK), чим може бути досягнута тканинна специфічність, мінімальна токсичність та терапевтична ефективність [49,50].

Вплив на окремі ланки NF- $\kappa$ B сигнального шляху на сьогодні вважають ключем до тканинспецифічної протизапальної терапії, проте засобів, що мають таку спрямованість дії дуже обмаль, або ж вони знаходяться у стадії розробки та експериментальних випробувань [49].

Серед відомих лікарських засобів, що прямо або опосередковано пригнічують NF- $\kappa$ B сигналізацію, окрім вже згаданих статинів, іАПФ, БРА, також, глюкокортикоїди (індуктори I $\kappa$ B $\alpha$  та реактиватори RelA), нестероїдні протизапальні засоби (інгібітори IKK-залежного фосфорилування), цитостатики (блокатори протеасом або транслокації cRel) [23,24,51,52,53]. Проте, суттєві побічні ефекти глюкокортикоїдів й цитостатиків не дозволяють застосовувати їх у лікуваль-

профілактичних цілях при АС, за виключенням клінічного випробування малих доз метотрексату, результати якого ще не опубліковані. Аспірин продемонстрував вплив на сигнальну трансдукцію за участю NF- $\kappa$ B у малих дозах на тваринних експериментальних моделях, проте не виявив такої активності у людей у дозах, які використовують для пригнічення агрегації тромбоцитів [51,53].

У останні кілька років було розроблено ряд нових терапевтичних стратегій, спрямованих на специфічне інгібування ключових елементів в NF- $\kappa$ B шляху.

У дослідженнях Mallavia B. зі співавторами на мишачих моделях АС показано, що гальмування пептидом-інгібітором ядерної транслокації р65 NF- $\kappa$ B зменшує запальну відповідь і оксидативний стрес в клітинах судин і у макрофагах та має атеропротективний ефект [54].

Chiba T. із співавторами визначили суттєве зменшення розмірів атеросклеротичного ураження у ApoE-дефіцитних мишей та зменшення рівню TNF $\alpha$  у крові під впливом дегідрокси-метил-епоксиквиномицину, інгібітору NF- $\kappa$ B, при цьому рівні ліпідів в плазмі крові не змінювалися [55].

У дослідженнях на тваринних моделях олігодезоксінуклеотид-приманка, що має ДНК-послідовність, гомологічну сайту зв'язування NF- $\kappa$ B, попереджав зв'язування р65 з цільовими генами, чим сприяв зменшенню експресії прозапальних молекул [56].

Також, у експериментальних дослідженнях вивчалися блокатори нуклеотид-зв'язуючого домену олигомеризації (NOD), інгібітори протеасом, пептиди, що специфічно блокують ядерну локалізацію NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B-суперрепресори, малі інтерферуючі РНК, інгібітори I $\kappa$ B $\alpha$  [49,56].

Проте, на даний час усі ці речовини не впроваджені у клінічну практику через ряд обмежень, відсутність розробленої лікарської форми та клінічних випробувань.

Сьогодні вектор наукових досліджень спрямований на похідні натуральних речовин. Передумовою такого напрямку були результати численних багаточентрових клінічних досліджень.

За даними дослідження CHAOS, виявлено зменшення госпітальної смертності від інфаркту міокарду за умов прийому вітаміну Е [57]. У дослідженні ARIS було продемонстровано вплив вітаміну С на товщину стінки сонної артерії [58]. Результати дослідження CUDAS та інших продемонстрували превентивний вплив на розвиток АС каротиноїдів [59]. Дослідження KAPS виявило підвищення ризику АС у працездатному віці за умов дефіциту вітаміну С [60]. У дослідженні Zutphen Elderly Study визначено, що прийом флавоноїдів сприяв зниженню смертності від ССЗ у осіб похилого віку на 50% [61].

Подальший розвиток наукових знань у галузі молекулярної біології, епігенетики та генетики дозволив визначити, що багато натуральних речовин володіють протизапальною активністю, як

виявилось, шляхом прямого або опосередкованого впливу на сигнальну трансдукцію NF- $\kappa$ B [62]. Одними з таких сполук є похідні поліфенолів (ресвератрол, кверцетин, куркумін, та інші). [62,63,64,65]. У експерименті визначено їхній позитивний вплив на Th1/Th2 баланс, функціональну активність Treg та активність SIRT1 [66,67].

Проте, незважаючи на експериментальні і клінічні дослідження, які проводяться щодо поліфенольних сполук, досі не досягнуто консенсусу відносно їхнього широкого використання у терапії серцево-судинних захворювань.

Таким чином, скринінг новітніх наукових даних обґрунтовує високу актуальність розробки, пошуку та впровадження у клінічну практику лікарських засобів, що пригнічують ХСЗ при ІХС, а саме — модуляторів Th1/Th2 баланс, функції Treg, активності SIRT1 та сигнального каскаду NF- $\kappa$ B, й гарними кандидатами у якості таких засобів є похідні поліфенольних сполук.

### Література

- Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. - 2014. - № 3. - С. 45-52.
- Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
- Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American heart association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation*. - 2016. - Vol. 133. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>.
- Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. - 2013. - № 34. - P. 2949–3003.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця / *Новості медицини і фармації. Кардіологія і ревматологія (тематический номер)*. - 2016. - Т. 572. - С. 27-60.
- Antonopoulos A.S. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials / A.S. Antonopoulos, M. Margaritis, R. Lee [et al.] // *Pharm. des.* - 2012. Vol. 18, № 11. P. 1519–1530.
- Bu D.X. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins / D.X. Bu, G. Griffin, A.H. Lichtman // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2011. - Vol. 22, № 3. - P. 165-170.
- Albert M.A. Effect of statin therapy on C reactive protein levels. The pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai [et al.] // *JAMA*. - 2001. - Vol. 286. - P. 64-70.
- Kinlay S. Effect of atorvastatin on C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes: a substudy of the MIRACL trial (abstract) / S. Kinlay, N. Rafai, P. Libby [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 322-323.
- Koren M.J. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study / M.J. Koren, D.B. Hunninghake, on behalf of the AI // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 44. - P. 1772–1779.
- Ridker P.M. JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359, № 21. - P. 2195–2207.
- Ridker P.M. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // *New Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 20-28.
- Расин М.С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы) / М.С. Расин, И.П. Кайдашев // *Укр. Мед. Часопис*. - 2014. - №1(99). - С. 17-21.
- Marx N. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells / N. Marx, H. Duez, J.C. Fruchart [et al.] // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94. - P. 1168-1178.
- Ricote M. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation / M. Ricote, A.C. Li, T.M. Willson // *Nature*. - 1998. - Vol. 391. - P. 79-82.
- Bekkering S. Trained innate immunity and atherosclerosis / S. Bekkering, L.A. Joosten, J.W. van der Meer [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2013. - Vol. 24. - P. 487–492.
- Nissen E. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA*. - 2004. - Vol. 291. - P. 1071-1080.
- Mihaylova B. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators* B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Lancet*. - 2012. - Vol. 380, № 9841. - P. 581–590.
- Духанин А.С. Актуальные вопросы применения ангиопротекторов / А.С. Духанин, Н.Л. Шимановский // *Міжнародний медичний журнал*. - 2015. - Том 21, № 2. - С. 79-85.
- Садляк О.В. Ендотеліаль як регулятор імунних, запальних та вільнорадикальних процесів, опосередкованих системою L-аргінін-оксид азоту / О.В. Садляк // *Мед. хімія*. - 2013. - Т. 15, № 4. - С. 96-99.
- Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress / J.R. Sowers // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001.
- Schulman I.H. The angiotensin II type 2 receptor: what is its clinical significance / I.H. Schulman, L. Raji // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2008. - Vol. 10. - P. 188–193.
- Benigni A. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging / A. Benigni, P. Cassis, G. Remuzzi // *EMBO Mol. Med.* - 2010. - Vol. 2, № 7. - P. 247–257.
- Hernandez-Presa M.A. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- $\kappa$ B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis / M.A. Hernandez-Presa, C. Bustos, M. Ortego [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 1998. - Vol. 153. - P. 1825–1837.
- Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? / D. Kromhout // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2012. - Vol. 23, № 6. - P. 554-559.
- Mozaffarian D. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events / D. Mozaffarian, J.H.Y. Wu // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2011. - Vol. 58, № 20. - P. 2047–2067.
- Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases / A.P. Simopoulos // *J. Am. Coll. Nutr.* - 2002. - Vol. 21, № 6. - P. 495-505.
- Lee J.M. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study / J.M. Lee, M.D. Robson, L.M. Yu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 54, № 19. - P. 1787-1794.
- Yadav R. Effect of extended-release niacin on high-density lipoprotein (HDL) functionality, lipoprotein metabolism, and mediators of vascular inflammation in statin-treated patients / R. Yadav, Y. Liu, S. Kwok [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* - 2015. - Vol. 4, № 9. - Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mc/articles/PMC4599486/>.
- Ruparelia N. Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function / N. Ruparelia, J.E. Digby, R.P. Choudhury // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2011. - Vol. 26, № 1. - P. 66–70.
- Jackevicius C.A. Use of niacin in the United States and Canada / C.A. Jackevicius, J.V. Tu, D.T. Ko [et al.] // *JAMA Intern. Med.* - 2013. - Vol. 173. - P. 1379–1381.
- Tziomalos K. Anti-inflammatory effects of fibrates: an overview / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 16, № 6. - P. 676-684.
- Salonen J.T. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis / J.T. Salonen, K. Nyyssonen, R. Salonen [et al.] // *J. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 248, № 5. - P. 377-386.
- van Zuuren E.J. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis / E.J. van Zuuren, A.Y. Albuata, Z. Fedorowicz [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - Vol. 6. - Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744563>.
- Gartner R. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gartner, B.C.H. Gasnier, J.W. Dietrich [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2002. - Vol. 87. - P. 1687–1691.
- Tardif J.C. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / J.C. Tardif, J.J. McMurray, E. Klug [et al.] // *Lancet*. - 2008. - Vol. 371, № 9626. - P.1761-1768.
- Steinhubl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? / S.R. Steinhubl // *Am. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 22, № 101(10A). - P. 14D-19D.
- Шустваль Н.Ф. Влияние тималина на липидный обмен и клиническое течение ишемической болезни сердца / Н.Ф. Шустваль // *Врачебное дело. Лікарська справа*. - 1992. - № 9. - С. 73-76.

39. Kosmas C.E. CETP Inhibition: Past Failures and Future Hopes / C.E. Kosmas, E. DeJesus, D. Rosario [et al.] // Clin. Med. Insights. Cardiol. – 2016. - Vol. 10. - № 37–42.
40. Barter P.J. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events / ILLUMINATE Investigators: P.J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. - Vol. 357, № 21. – P. 2109-2122.
41. Toth P.P. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association / P.P. Toth, P.J. Barter, R.S. Rosenson [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2013. - Vol. 7, № 5. – P. 484-525.
42. Ridker P.M. Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS) / P.M. Ridker, T. Thuren, A. Zalewski [et al.] // Am. Heart. J. - 2011. - Vol. 162. - P. 597–605.
43. Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) / P.M. Ridker // J. Thromb. Haemost. – 2009. - Vol. 7. – P. 332–339.
44. Manning-Tobin J.J. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice / J.J. Manning-Tobin, K.J. Moore, T.A. Seimon [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. - Vol. 29, № 1. – P. 19-26.
45. Bili A. Tumor necrosis factor  $\beta$  inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis / A. Bili, X. Tang, S. Pranesht [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2014. - Vol. 66, № 3. – P. 355-363.
46. Go A.S. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2014. - Vol. 129, № 3. – P. 399-410.
47. Luscher T.F. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target / T.F. Luscher, U. Landmesser, A. von Eckardstein [et al.] // Circ. Res. – 2014. - Vol. 114, № 1. – P. 171-182.
48. Smale S.T. Transcriptional control of inflammatory responses / S.T. Smale, G. Natoli // Cold Spring Harbor Perspect. Biol. – 2014. - Vol. 6, № 11. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213094>.
49. Linden F. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis — from molecular biology to clinical application / F. Linden, G. Domschke, C. Erbel [et al.] // Front. Physiol. – 2014. - Vol. 5. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00455>.
50. Кайдашев И.П. NF- $\kappa$ B сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 3 (35). – С. 35-40.
51. De Bosscher K. Glucocorticoids repress NF- $\kappa$ B-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell / K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, L. Vermeulen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. - Vol. 97. – P. 3919–3924.
52. Cyrus T. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / T. Cyrus, S. Sung, L. Zhao [et al.] // Circulation. – 2002. - Vol. 106. – P. 1282–1287.
53. Marienfeld R. Cyclosporin A interferes with the inducible degradation of NF- $\kappa$ B inhibitors, but not with the processing of p105/NF- $\kappa$ B1 in T cells / R. Marienfeld, M. Neumann, S. Chuvpilo [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1997. - Vol. 27. - P. 1601–1609.
54. Mallavia B. Peptide Inhibitor of NF- $\kappa$ B Translocation Ameliorates Experimental Atherosclerosis / B. Mallavia, C. Recio, A. Oguiza [et al.] // The American Journal of Pathology. – 2013. - Vol. 182, № 5. – P. 1911-1921.
55. Chiba T. A selective NF $\kappa$ B inhibitor, DHMEQ, reduced atherosclerosis in ApoE-deficient mice / T. Chiba, Y. Kondo, S. Shinozaki [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2007. - Vol. 13, № 6. – P. 308-313.
56. Tabas I. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. Garcia-Cardena, G.K. Owens // J. Cell Biol. – 2015. - Vol. 209, № 1. – P. 13–22.
57. Stephens N.G. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) / N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 347, № 9004. – P. 781-786.
58. Kritchevsky S.B. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. Atherosclerosis Riskin Communities Study / S.B. Kritchevsky, T. Shimakawa, G.S. Tell [et al.] // Circulation. - 1995. - 92. - P. 2142–2150.
59. McQuillan B.M. Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis: The perth carotid ultrasound disease assessment study (CUDAS) / B.M. McQuillan, J.Hung, J.P. Beilby [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. - Vol. 38, № 7. - P. 1788–1794.
60. Salonen R. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries / R. Salonen, K. Nyyssönen, E. Porkkala [et al.] // Circulation. – 1995. - Vol. 92, № 7. – P. 1758-1764.
61. Hertog M.G. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study / M.G. Hertog, E.J. Feskens, P.C. Hollman [et al.] // Lancet. – 1993. - Vol. 23, № 342. – P. 1007-1011.
62. Rangel-Huerta O.D. A Systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: Phenolic compounds conception / O.D. Rangel-Huerta, B. Pastor-Villaescusa, M. Aguilera [et al.] // Nutrients. – 2015. - Vol. 7, № 7. – P. 5177–5216.
63. Falchetti R. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti, M.P. Fuggetta, G. Lanzilli [et al.] // Life Sci. – 2001. - Vol. 70, № 1. – P. 81-96.
64. Pfeuffer M. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms / M. Pfeuffer, A. Auinger, U. Bley [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2013. - Vol. 23. – P. 403–409.
65. Wang Z.M. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies / Z.M. Wang, D. Zhao, Z.L. Nie [et al.] // Nutrition. – 2014. - Vol. 30, № 5. – P. 518-523.
66. Poulsen M.M. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes / M.M. Poulsen, K. Fjeldborg, M.J. Orstrup [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. - 2015. - Vol. 1852, № 6. – P. 1124-1136.
67. Кайдашев И.П. Система сиртуинов и возможности регулирования её состояния в клинической практике (обзор литературы) / И.П. Кайдашев // Журнал НАМН Украины. - 2012. – Т.18, №4. – С.418-429.

### Реферат

#### ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Чекалина Н.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническое системное воспаление, препараты с противовоспалительными свойствами.

В обзоре представлены современные подходы к терапии ишемической болезни сердца путем воздействия на воспалительный компонент патогенеза атеросклероза. Описаны механизмы противовоспалительного действия лекарственных средств на эпигенетическом, молекулярном, клеточном уровнях. Широко освещены результаты многоцентровых клинических исследований и метаанализов, подтверждающие противовоспалительную активность приведенных препаратов, а также результаты отдельных исследователей. Указаны основные звенья патогенеза атеросклероза — морфологической основы ишемической болезни сердца — с точки зрения системного воспаления и возможности медикаментозного воздействия на них. Подчеркнуто определяющую роль иммунокомпетентных клеток и эндотелия в формировании атеросклеротического поражения сосудов путем реализации хронического системного воспаления, ключевым фактором которого является ядерный фактор каппа В, и указаны средства, способные подавлять его транскрипционную активность. Представлены новейшие направления разработки противоатеросклеротических лекарственных средств с противовоспалительным механизмом действия, промежуточные экспериментальные и клинические результаты, перспективы их применения.

Summary

POSSIBILITIES OF MEDICAMENTAL CORRECTION OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE  
Chekalina N.I.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, chronic systemic inflammation, medicines with anti-inflammatory properties.

The review presents modern approaches to the therapy of coronary heart disease by affecting the inflammatory component of the pathogenesis of atherosclerosis. The mechanisms of anti-inflammatory action of drugs at epigenetic, molecular, cellular levels are described. The results of multicenter clinical trials and meta-analyzes confirming the anti-inflammatory activity of the given preparations, as well as the results of individual researchers, are widely covered. The main links of the pathogenesis of atherosclerosis — the morphological basis of coronary heart disease — from the point of view of systemic inflammation and the possibility of drug exposure to them are indicated. The decisive role of immunocompetent cells and endothelium in the formation of atherosclerotic vascular lesion by implementing chronic systemic inflammation, the key factor of which is the nuclear factor kappa B, and the medicines that can suppress its transcription activity are indicated. The newest directions in the development of anti-atherosclerotic drugs with anti-inflammatory mechanism of action, intermediate experimental and clinical results, and prospects of their application are presented.

УДК 616.37-002.3-06-022.7-089:616-07

Черкун О.Ю., Кас'ян В.В., Калюжка А.С., Шейко В.Д.

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕТАПНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Останнім часом з'являються роботи про роль гормонів щитоподібної залози у прогнозуванні розвитку бактеріальної інфекції. На сучасному етапі для діагностики гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) використовують визначення серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну, С-реактивного білку. Проте використання цих маркерів не дозволяє достовірно визначити терміни для етапного хірургічного втручання при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту. Синдром низького трийодтироніну (синдром lowT<sub>3</sub>) є предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. При панкреатиті даний синдром не вивчається. Очікується, що синдром lowT<sub>3</sub> підвищить прогностичну значимість прокальцитоніну, і дасть змогу чітко визначити терміни для етапного хірургічного лікування інфекційно-септичних ускладнень деструктивного панкреатиту.*

Ключові слова: деструктивний панкреатит, синдром lowT<sub>3</sub>, інфекційно-септичні ускладнення, етапна некрсеквестректомія.

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найтяжчих хірургічних захворювань органів черевної порожнини з високою летальністю.

За даними різних авторів захворюваність на ГП складає від 8,6 до 47 на 10 000 населення. Деструктивні форми цього захворювання розвиваються у 15-25% пацієнтів. Загалом летальність при гострому панкреатиті становить 4-15%, при деструктивному гострому панкреатиті (ДГП) досягає 60%. В Україні захворюваність на ГП коливається в межах 9-17 на 10 000 населення. В свою чергу, ДГП розвивається приблизно у 15-20%, а в деяких регіонах — до 30% хворих на ГП [10].

Консервативне ведення пацієнтів з ДГП в перші два тижні захворювання є загальноприйнятою тактикою. Відтермінування проведення операції та застосування останніх досягнень інтенсивної терапії дозволило відчутно знизити летальність від ДГП на ранніх стадіях до 35% [9]. Починаючи з третього тижня захворювання, основним чинником, що зумовлює летальність вважають гнійно-септичні ускладнення (ГСУ). Рання

діагностика останніх має остаточне значення для вибору оптимальної хірургічної тактики. Проведення комп'ютерної томографії органів черевної порожнини чи бактеріологічний аналіз матеріалу, отриманого при тонкогolkовій пункції, є стандартними та обов'язковими методами діагностики ГСУ, проте в першому випадку «специфічні» пухирці газу можуть свідчити не про інфікування вогнища некрозу, а про його зв'язок з просвітом травного каналу [3]. Бактеріологічне дослідження матеріалу, взятого при тонкогolkовій пункції, займає певний проміжок часу, та і за даними літератури майже у третині випадків результат є хибнонегативним; до того ж не завжди є можливість для проведення самої пункції внаслідок відсутності «ехо-вікна» [2,5].

Отже, незважаючи на велику кількість інформації щодо діагностики та лікування ДГП, летальність при даному захворюванні все ще залишається досить високою. Незважаючи на те, що близько третини хворих на ДГП помирає через розвиток ГСУ, лікувальна тактика цієї категорії пацієнтів залишається чітко не визначеною. В