

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-018.74-002-092:612.017.1

*П.Г. Кравчун, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова,  
Б.О. Шелест, Д.В. Ольховський*

*Харківський національний медичний університет*

### **МАРКЕРИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ І ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Проаналізовано дані літератури з проблеми вивчення факторів ризику ішемічної хвороби серця. В розвитку ішемічної хвороби серця найголовніше значення має атеросклероз вінцевих артерій серця, який виникає як реакція-відповідь на пошкодження ендотелію судин і відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилататорів — оксид азоту. Рівень фактора Віллебрандта в крові є патофізіологічно, експериментально і клінічно верифікованим маркером дисфункції ендотелію. Запальний процес при атеросклерозі є наслідком універсальної реакції-відповіді ендотелію на пошкоджуючу дію різних факторів ризику і, можливо, деяких інфекційних агентів.

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця, ендотелій, запалення, цитокіни.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) набули глобального поширення, зайняли провідне місце серед усіх причин непрацездатності, інвалідизації й смертності населення. В Україні смертність від ССЗ складає 60,7 %, зокрема 900 випадків на 100 тис. населення [1].

Більшість ССЗ як у чоловіків, так і у жінок проявляється у віці старше 65 років. У цьому віковому періоді дані захворювання зумовлюють майже 85 % смертей. Ризик розвитку ССЗ у чоловіків значно вищий, ніж у жінок (49 % — чоловіки, 32 % — жінки у віці до 40 років). У чоловіків у 2–5 разів вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), ніж у жінок, а ризик інсульту — в 1,25 рази вищий. Ця різниця найбільш виразно спостерігається у віці до 65 років і значно змінюється після менопаузи, коли ризик розвитку ССЗ у жінок стає у 2–3 рази вищим за ризик у жінок того ж віку, але в доменопаузальному періоді [2].

В Росії смертність від ССЗ серед чоловіків і жінок працездатного віку більш ніж в 3–4 рази перевищує таку в окремих країнах Європи. При ІХС, яка займає перше місце

серед причин смерті в економічно розвинутих країнах світу, морфологічною основою є атеросклероз [3].

В США за даними Фремінгемського дослідження, частота ІХС склала 8 % у чоловіків у віці 30–44 років, 18 % — в 55–62 роки; у жінок — відповідно 1,3 та 13 %. В Україні розповсюдженість всіх форм ІХС у чоловіків найвища у віці 60–69 років — 24,5 % та найменша у віці 20–29 років — 0,8 %. Ці дані свідчать і про велике соціально-економічне значення ІХС [4]. Стабільна стенокардія напруги є найбільш розповсюдженою формою ІХС [5].

Розвитку невідповідності між потребою в кисні та можливостями коронарного кровообігу забезпечити ці потреби сприяють такі основні патогенетичні фактори: спадковість, коронаросклероз, коронароспазм, порушення мікроциркуляції з утворенням тромбоцитарних агрегатів, тромбоз коронарних артерій. Найголовніше значення в розвитку ІХС має атеросклероз вінцевих артерій серця, на який припадає не менше 90 % випадків, всі інші причини складають близько 5 %.

© П.Г. Кравчун, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова та ін., 2012

Атеросклероз — це захворювання з фазами стабільності та нестабільності. Атеросклеротична бляшка складається із двох основних компонентів: атероматозного (ліпідного) ядра і сполучної тканини, яка забезпечує її стабільність. Атероматозне ядро обмежене від просвіту судини фіброзною капсулою, в якій є гладеньком'язові клітини і колаген [6].

Однією з найбільш популярних та аргументованих, що пояснює походження та прогресування атеросклерозу, є гіпотеза «відповідь на пошкодження». Згідно з цією гіпотезою атеросклеротичний процес виникає як реакція-відповідь на пошкодження ендотелію судин. У відповідності до цієї теорії виділяють послідовні етапи: перший — дисфункція та пошкодження ендотелію; другий — адгезія та діapedез моноцитів; третій — формування пінистих клітин; четвертий — міграція в інтиму і проліферація гладеньком'язових клітин судин. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) характеризується дисбалансом процесів релаксації та скорочення, анти- та прокоагулянтних властивостей, антипроліферативної та проліферативної активності [7].

Ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження ендотелію судинної стінки. За цих обставин настає денудація (оголення ендотелію артерій), порушуються бар'єрні властивості судинної стінки, зростає її проникність і, як наслідок, складові частини плазми крові (ліпопротеїди — ЛП, альбумін, фібриноген) інфільтрують інтиму судин, розвивається ліпоїдоз. І нині багато вчених вважають, що ініціатором атерогенезу є не стільки денудація ендотелію, скільки його дисфункція [8].

ЕД проявляється збільшенням адгезивності до лейкоцитів та тромбоцитів унаслідок посилення експресії генів, що кодують молекули клітинної адгезії (E- і P-селектини, VCAM, ICAM-1) [9]; збільшенням проникності ендотелію до білків плазми крові, зокрема ЛПНЩ [10]; збільшенням прокоагулянтних і зменшенням антикоагулянтних властивостей ендотелію; зменшенням утворення вазодилаторів, зокрема оксиду азоту, і збільшенням продукування вазоконстрикторних речовин, унаслідок чого істотно порушується залежно від ендотелію розширення кровоносних судин; збільшенням синтезу і вивільненням цитокінів, хемокінів, факторів росту та інших біологічно активних речовин [11].

Термін дисфункція ендотелію (активація ендотелію) широко використовується

для позначення комплексу функціональних і біохімічних змін ендотеліальних клітин, що справляють вплив на розвиток атеросклерозу, а на думку багатьох авторів, і започатковують розвиток цього процесу в судинній стінці.

З сучасних позицій ключовою ланкою в патогенезі атеросклерозу вважається дисфункція ендотелію. Відомо, що ендотелій не тільки утворює бар'єр між кров'ю і гладенькою мускулатурою судин, а й виробляє ряд вазоактивних речовин, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку і судинний тонус. Дисбаланс між чинниками, що забезпечують ці процеси, — ЕД — розглядають в даний час як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу [10, 12].

ЕД також відіграє суттєву роль у виникненні коронарнопаспазму. У хворих з коронарним атеросклерозом ендотеліальна вазоактивна функція прогресивно погіршується починаючи від селективного порушення функції ендотелію до повної втрати ендотеліюзалежної вазодилатації (ЕЗВД) [13].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, якій відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Його підтримка відбувається шляхом регулювання тонусу судин (рівновага між процесами вазодилатації та вазоконстрикції), будови судин (синтез та інгібування процесів проліферації) та місцевого запалення (синтез протизапальних факторів) [10].

Ендотелій судин відповідає за найпотужніший з відомих ендогенних вазодилаторів — оксид азоту (NO), який синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази: двома конститутивними; нейрональною, ендотеліальною (eNOS) і індукцибельною (iNOS) [14]. Існують два рівні секреції NO — базальний та стимульований. Постійна базальна продукція NO відіграє важливу роль у регулюванні тонусу судинної стінки, перешкоджаючи її констрикції.

В перетвореннях і функціонуванні оксиду азоту в живих системах важливу роль відіграють S-нітрозотіоли: по-перше, вони можуть виступати як депо і, по-друге, як транспортний засіб оксиду азоту і можуть забезпечувати перетворення нейтральних молекул оксиду азоту при фізіологічних значеннях рН в іони нітронію, стабілізувати і переносити останні в клітинах і тканинах.

Оксид азоту відіграє значну роль у регулюванні фізіологічних процесів, які від-

буваються в організмі. Серед ефектів NO найголовнішим є вазодилатація, хоча відомі й інші важливі властивості — NO гальмує проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин, запобігає процесу окиснення ЛПНЩ, гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів та лейкоцитів (моноцитів) на ендотеліальних клітинах, зниження вивільнення ендотеліну, ангіотензину II та промоутерів росту (тромбоцитарного фактора росту, трансформуючого фактора росту  $\beta$ -1), що формують антипроліферативну дію, зниження окислювальної проліферації ЛПНЩ, що перешкоджає формуванню пінистих клітин та прогресуванню атеросклерозу [15].

Сьогодні увага багатьох дослідників прикута до вивчення ролі фактора Віллебрандта в патогенезі атеросклерозу і зокрема ІХС [16]. По деяким даним, відсутність в крові тварин фактора Віллебрандта співпадає з відсутністю здатності до розвитку експериментального атеросклерозу.

Вперше повідомлення про фактор Віллебрандта як про маркер ураження ендотелію було сформульовано в 1975 році В. Вонен зі співавт. Гіпотеза базувалась на спостереженні, що пацієнти з периферичним атеросклерозом мали підвищений рівень фактора Віллебрандта і ступінь підвищення корелював з розповсюдженістю судинного ураження.

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що рівень фактора Віллебрандта в крові є патофізіологічно, експериментально і клінічно верифікованим маркером ЕД, що дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при різних захворюваннях серцево-судинної системи [10, 17].

Доведено, що функції ендотелію порушуються раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу. В даний час ЕД вважається предиктором високого ризику ССЗ [10]. У численних дослідженнях показано, що несприятливий вплив практично всіх відомих факторів ризику атеросклерозу реалізується через дисфункцію ендотелію, причому ризик її розвитку підвищується в залежності від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їх комбінації [18].

Ураження судинної стінки — найбільш ранній етап розвитку атеросклеротичного процесу. Низка проспективних та ретроспективних досліджень показала, що порушення функціонального стану ендотелію частіше спостерігається у осіб, ідентифікованих як особи з високим ризиком розвитку

атеросклерозу, та у пацієнтів із встановленою ІХС [19].

ЕД тісно пов'язана з порушенням метаболізму ліпідів. За нормальних умов ліпіди не проникають через ендотелій судин. При порушенні бар'єрної функції ендотелію під впливом різних факторів: гіперхолестеринемії, паління, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, гіпергомоцистеїнемії — спостерігається підвищення проникності його для ЛПНЩ, що сприяє атеросклеротичному процесу. Окислені ЛПНЩ пошкоджують ендотелій, стимулюють моноцити продукувати інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , які відіграють велику роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [20].

При інфільтрації ліпідами інтими судин відбувається порушення синтезу NO ендотеліальними клітинами, що призводить до спазму судин, у тому числі й коронарних, і потенціює розвиток атеросклерозу [21]. Ремнантні частини, які утворюються при метаболізмі ліпопротеїнів, збагачених ТГ — хіломікронів і ЛПДНЩ, порушують функцію ендотелію та продукцію NO. Є дані, що високий рівень ЛПВЩ перешкоджає порушенню синтезу NO ендотеліоцитами [20].

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, що пов'язано з асоціацією факторів ризику — дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Воно часто супроводжується інсулінорезистентністю, що призводить до прискореного атерогенезу [22]. Окрім того, ожиріння супроводжується підвищенням рівня прозапальних факторів, таких як С-реактивний білок (С-РБ), цитокіни, фібриноген, а також рівня реніну в плазмі та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє ЕД, розвитку і прогресуванню атеросклерозу.

ЕД є генералізованим феноменом, який визначається на різних рівнях судинної системи. Вазомоторна реактивність судин, які є доступними для дослідження (артерії передпліччя, плеча), відображає стан ендотелію судин інших внутрішніх органів (у тому числі й коронарних артерій), вивчення яких потребує використання інвазивних методів [10].

Ендотеліальна функція коронарних артерій може бути оцінена інвазивно під час коронарографії [23]. У пацієнтів без ІХС ацетилхолін надає дозозалежну вазодилатацію, в той час як у пацієнтів з ІХС спостерігається парадоксальна вазоконстрикція,

що свідчить про ЕД. Контрольні проби проводять з ендотелійнезалежними вазодилаторами, зокрема, нітрогліцерином.

Широко розповсюдженим неінвазивним методом оцінки вазодилатуючої функції ендотелію є проба з реактивною гіперемією [13]. Проба полягає в блокуванні кровотоку в плечовій артерії шляхом накладання на верхню третину плеча манжети з подальшою швидкою декомпресією. За допомогою ультразвуку високої частоти визначають зміну діаметра плечової артерії у відповідь на зростаючий потік крові (ЕЗВД). Одержані дані зіставляють з ендотелійнезалежною вазодилатацією у відповідь на сублінгвальне застосування нітрогліцерину. Судинна реакція розглядається як патологічна у випадках, коли ЕЗВД становить менше 10 % від вихідного діаметра судини, а також у випадках, коли спостерігається вазоконстрикція. Даним методом було показано, що при збільшенні факторів ризику ССЗ порушення ЕЗВД найбільш виражені.

У дослідженнях продемонстровано зниження ЕЗВД у хворих з артеріальною гіпертензією і гіперхолестеринемією [24], у пацієнтів з ІХС, у осіб з обтяженою по атеросклерозу спадковістю, більшою мірою при поєднанні таких факторів ризику, як паління, гіперхолестеринемія і надлишкова маса тіла [15].

В останні роки особливого значення набула запальна теорія атерогенезу [6]. Справді, ознаки локального і, що слід підкреслити, системного неспецифічного запалення при атеросклерозі відмічаються з ранніх стадій ураження судинної стінки до моменту пошкодження і при дестабілізації атеросклеротичної бляшки [17]. При атеросклерозі в запальний процес залучаються декілька типів імунокомпетентних клітин, перш за все моноцити, Т- і В-лімфоцити, а клітинна взаємодія забезпечується хемоатрактантами та адгезивними молекулами, цитокінами [25].

Запальний процес при атеросклерозі є наслідком універсальної реакції — відповіді ендотелію на пошкоджуючу дію різних факторів ризику і, можливо, деяких інфекційних агентів. Такий погляд об'єднує дві популярні гіпотези: «відповідь на пошкодження» та запальну. Схожість атеросклерозу і запального процесу полягає в загальних гуморальних та клітинних реакціях, оскільки в них беруть участь ті ж клітини сполучної тканини: ендотеліальні та гладеньком'язові, фібробласти, моноцити, мак-

рофаги, нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, тромбоцити. Адгезія нейтрофілів і моноцитів забезпечується одними молекулами взаємодії: інтегрини — на мембрані нейтрофілів та моноцитів, Е-селектин — на мембрані ендотелію та Р-селектин — на поверхні тромбоцитів. При обох процесах відбувається активна інфільтрація тканин циркулюючими в крові моноцитами й нейтрофілами. Вони беруть участь в утворенні активних форм кисню, супероксид-радикалів, посиленні перекисного окиснення ліпідів та білків [30]. Як при атеросклерозі, так і при запаленні руйнування фагоцитів веде до активації синтезу клітинами різних факторів взаємодії (хемоатрактанти і інтерлейкіни), а також проліферація ГМК та відкладання ліпідів [27].

Серед проблемних питань запалення і атеросклерозу залишається вплив порушень енергетичного обміну судинної стінки на розвиток її уражень. Априорі можна виділити процеси, здійснення яких в осередках атерогенезу потребує витрат енергії. Існують докази, що проникнення ЛПНЩ в судинну стінку через неушкоджений ендотелій є енергозалежним процесом. З огляду на це постає питання: як впливають первинні порушення енергозабезпечення судинної стінки на процеси атерогенезу. А з урахуванням сучасних поглядів на атеросклероз як на процес хронічного запалення важливо знати, як впливають розлади енергетичного обміну на розвиток запалення взагалі. На жаль, остаточної відповіді на ці питання ще немає [28].

Субендотеліальне відкладання атерогенних ЛП, що викликає ряд реакцій, внаслідок яких проходить пошкодження судин, є ключовим моментом, який провокує атеросклероз. Під пошкодженням розуміють не механічну травму ендотелію, а його дисфункцію, яка проявляється у підвищенні проникності й адгезії, збільшенні рівня прокоагулянтних і судинозвужуючих факторів. При цьому цитокіни — медіатори імунозапального процесу за участю факторів росту координують клітинні взаємодії та модулюють функцію клітин в осередку атеросклеротичного ураження, сприяють накопиченню вільних радикалів та протеїназ і цим самим підтримують активне запалення в стінці артерії [29].

Відповідно до сучасних уявлень атеросклероз фундаментально не відрізняється від інших хронічних запальних фібропроліферативних хвороб. Для нього характерна

відсутність гранулоцитів в осередках уражень, натомість відбувається інфільтрація тканини кровоносних судин макрофагами: лімфоцитами. Роль сполучнотканинних клітин за цих обставин в артеріальній стінці відіграють гладеньком'язові клітини [30].

Якщо ушкоджуючі агенти не усуваються, не знищуються під час запального процесу, прогресують, то запалення втрачає своє значення і перетворюється в небажаний механізм розвитку патологічного процесу. При цьому стимулюються фібропроліферативні процеси, які через утворення своєрідного бар'єра відділяють осередок постійного впливу від оточуючої тканини [31].

При атеросклерозі, як і при інших запальних процесах, у плазмі крові істотно зростає концентрація прозапальних цитокинів, фібриногену і С-РБ — відомих маркерів запалення [26, 32]. Вважають, що така запальна реакція організму є ранньою ознакою атеросклерозу, тобто такого, що виникає за відсутності інших клітинних ознак атеросклеротичних уражень [25, 33].

Активно вивчається роль С-РБ в атерогенезі, але це питання ще далеке від остаточного з'ясування. На сьогодні не зрозуміло, чи бере участь С-РБ у пошкодженні стінки судини, чи є тільки маркером тяжкості системного запалення та підвищеного ризику атеросклерозу.

У ряді клінічних робіт у сироватці крові хворих з ІХС виявлене підвищення рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8, встановлено їхній зв'язок зі ступенем ураження коронарного русла, дестабілізацією перебігу захворювання [34, 35].

Високі рівні ФНП- $\alpha$  корелюють з підвищеним ризиком ССЗ [22]. Він синтезується великою різноманітністю клітин, включаючи макрофаги, ендотеліальні і гладень-

ком'язові клітини. Разом з ІЛ-1 та інтерфероном- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  стимулює продукцію ІЛ-6, основного індуктора синтезу С-РБ в печінці. Окрім того, він втягнутий у процес накопичення оксі-ЛПНЩ у атеросклеротичній бляшці і пов'язаний з її нестабільністю [36].

Аналіз даних патологоанатомічного матеріалу, проведений у хворих, які померли від ІХС, показав, що деструкція фіброзної покритки атеросклеротичної бляшки проявлялась у вигляді надриву у 35 %, розриву — в 50 %, внутрішнього надриву — у 9 %, ерозії — у 6 %. Розрив частіше всього спостерігався при стоншенні покритки. Характерним для нестабільної бляшки було те, що моноцити переважали над лімфоцитами [37].

Отже, атеросклеротичне пошкодження артерій викликає ішемію певних ділянок міокарда, випадіння їх з акту скорочення, перерозподіл навантаження на збережений міокард, розвиток гіпертрофії цього міокарда, а в подальшому і розтягнення гіпертрофованих ділянок. Ці особливості є основним субстратом для зміни функціональних, механічних, об'ємних характеристик серця при ІХС.

Таким чином, перебіг ішемічної хвороби серця та прогноз залежать від ряду факторів (ЕД, фактори запалення) і не є однозначними. Не чітко окреслені структурно-функціональні параметри міокарда залежно від наявності певних факторів ризику. В літературі відсутні вичерпні дані про роль ожиріння в перебігу ІХС залежно від форми і наявних факторів ризику. І подальші дослідження в цьому напрямі вкрай важливі як для розуміння процесів, що розвиваються в атеросклеротично зміненій судинній стінці, так і для пошуку ефективних засобів впливу на атерогенез.

### Список літератури

1. Коваленко В. М. Демографія і стан здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко. — К., 2010. — 96 с.
2. Schulze P. C. Oxidative stress and atherosclerosis / P. C. Schulze, R. T. Lee // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2005. — V. 7 (3). — P. 242–248.
3. Оганов Р. Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2007. — № 8. — С. 7–14.
4. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly — subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study / R. S. Vasan, L. M. Sullivan, R. Roubenoff [et al.] // *Circulation*. — 2003. — V. 107 (11). — P. 1486–1491.
5. Waters D. D. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? / D. D. Waters, J. R. Guyton, D. M. Herrington // *Amer. J. Cardiology*. — 2004. — V. 93, № 2. — P. 154–158.
6. Братусь В. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза / В. В. Братусь // *Укр. кардіолог. журнал*. — 2009. — № 3. — С. 103–104.

7. *Нетяженко В. З.* Ведення хворих із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST (згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Американської колегії кардіологів / В. З. Нетяженко, А. М. Гончар // Мистецтво лікування. — 2007. — № 6. — С. 59–61.
8. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях у пожилых. Часть 2. Сигнальные молекулы и патогенез атеросклероза / К. И. Процаев, А. Н. Ильницкий, И. М. Кветной [и др.] // Клиническая медицина. — 2007. — № 12. — С. 4–7.
9. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis susceptible and resistant regions of human vasculature / G. Dai, R. K.-M. Mohammad, S. Natarajan [et al.] // P.N.A.S. — 2004. — V. 101, № 41. — P. 14871–14876.
10. *Davignon J.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. — 2004. — V. 109. — P. 27–32.
11. *Гитель Е. П.* Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е. П. Гитель, Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. — 2006. — № 6. — С. 10–16.
12. *Денисюк В. І.* Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Серце і судини. — 2006. — № 3. — С. 104–107.
13. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю. И. Гурфинкель, Н. В. Кац, Л. М. Парфёнова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. — 2009. — № 32. — С. 38–43.
14. *Бондарь Т. Н.* Система L-аргинин/оксид азота и иммунитет / Т. Н. Бондарь // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2009. — № 3. — С. 4–8.
15. *Kreisberg R. A.* Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia / R. A. Kreisberg, A. Oberman // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2003. — V. 88, № 6. — P. 2445–2461.
16. *Серкова В. К.* Прогностическая значимость определения уровня маркеров воспалительной реакции при оценке риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца / В. К. Серкова, Л. А. Вознюк // Вісник проблем біології і медицини. — 2009. — Вип. 2. — С. 91–94.
17. *Simon D.* Association studies between — 1185A/G von Willebrand factor gene polymorphism and coronary artery disease / D. Simon // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — V. 36, № 1. — P. 709–714.
18. *Лутай М. И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // Укр. кардиол. журнал. — 2007. — № 5. — С. 37–46.
19. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky, N. Gokce, J. F. Keaney [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 42. — P. 1149–1160.
20. *Коваленко В. М.* Холестерин, триглицериды, нарушение обмена липопротеинов — патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость в атерогенезе (обзор литературы и собственные исследования) / В. М. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Журнал АМНУ. — 2009. — № 4. — С. 685–725.
21. Cardiovascular risk factor profiles and endothelial function in coronary artery disease patients treated with statins / Y. Okura, M. Takao, B. Zhang, Y. Nakashima // Hypertens. Res. — 2004. — V. 27. — P. 723–729.
22. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / Біловол О. М., Ковальова О. М., Попова С. С., Тверетинів О. Б. — Тернопіль : ТДМУ — Укрмедкнига, 2009. — С. 300–301.
23. *Бахтияров Р. З.* Современные методы исследования функции эндотелия / Р. З. Бахтияров // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — № 2. — С. 76–79.
24. *Кательницкая Л. И.* Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева, С. А. Плещачев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 6. — С. 17–22.
25. *Hansson G. K.* Inflammation? Atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. — 2005. — V. 352, № 4. — P. 1685–1695.
26. *Libby P.* Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P. M. Ridker // Am. J. Med. — 2004. — V. 116. — P. 9–16.
27. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 359 (20). — P. 2105–2120.
28. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / T. Pischon, C. J. Girman, F. M. Sacks [et al.] // Circulation. — 2005. — V. 112. — P. 3375–3383.
29. *Талаева Т. В.* Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардиол. журнал. — 2007. — № 5. — С. 101–110.
30. *Zannad F.* Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iragi // Heart Fail. Rev. — 2010. — V. 15. — P. 319–330.
31. *Oliveira G. H.* Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // Current Atherosclerosis Reports. — 2005. — V. 7. — P. 148–154.

32. Серкова В. К. Инструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця / В. К. Серкова, Г. В. Побережна // Кровообіг та гемостаз. — 2010. — № 3. — С. 42–47.

33. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е. В. Папогина, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов, Ю. А. Карпов // Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 40–45.

34. Волков В. И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / [В. И. Волков, В. И. Строна]; под ред. О. Я. Бабака. — К.: Четверта хвиля, 2011. — 480 с.

35. Уровни цитокинов и острофазных реактантов воспаления при инфаркте миокарда у мужчин / С. В. Архипова, Н. А. Зорин, М. Ю. Янкин [и др.] // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 20–27.

36. Оценка содержания С-РБ, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в крови больных ранним остеоартрозом коленных суставов / М. С. Светлова, Н. Н. Везикова, В. В. Ромашина [и др.] // Тер. архив. — 2009. — № 6. — С. 52–56.

37. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х. М. Марков // Кардиология. — 2011. — № 3. — С. 86–94.

**П.Г. Кравчун, А.Н. Шелест, Ю.А. Ковалёва, Б.А. Шелест, Д.В. Ольховский**

#### **МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА**

Проанализированы данные литературы по проблеме изучения факторов риска ишемической болезни сердца. В развитии ишемической болезни сердца основное значение имеет атеросклероз венечных артерий сердца, который возникает как реакция-ответ на повреждение эндотелия сосудов и отвечает за наиболее мощный из известных эндогенных вазодилататоров — оксид азота. Уровень фактора Виллебранда в крови — патофизиологично, экспериментально и клинически верифицированный маркер дисфункции эндотелия. Воспалительный процесс при атеросклерозе является следствием универсальной реакции-ответа эндотелия на повреждающее действие разных факторов риска и, возможно, некоторых инфекционных агентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эндотелий, воспаление, цитокины.

**P.G. Kravchun, O.M. Shelest, Yu.O. Kovalyova, B.O. Shelest, D.V. Olchovsky**

#### **MARKERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

The literary data for the problems of the study ischemic heart disease risk factors are analysed. Atherosclerosis of the coronary arteries of heart plays one of the main role in formation ischemic heart diseases, which appears as a reaction-response to vascular endothelial damage and is responsible to the most powerful vasodilators known as nitric oxide. The level of Willebrand factor in the blood is pathophysiological, experimentally and clinically verified marker of endothelial dysfunction. The inflammatory process in atherosclerosis is a consequence of the universal reaction-response to the damaging effect of the endothelium of various risk factors, and possibly infectious agents.

**Key words:** coronary heart disease, endothelium, inflammation, cytokines.