

**THE ROLE OF INFLAMMATORY PROCESSES IN ISCHEMIC HEART DISEASE  
TAKING INTO ACCOUNT RELATED RISK FACTORS**

Oles Honchar Dnipro National University (Dnipro, Ukraine)

[elenagovorukha2411@gmail.com](mailto:elenagovorukha2411@gmail.com)

*The pathogenetic role of risk factors for cardiovascular diseases in the development of inflammation, the formation of lesions of coronary vessels and the course of cardiovascular pathology were studied. Four hundred twenty-four patients of the Dnipro Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiosurgery with cardiovascular diseases who underwent a general clinical examination were included in the study. The Mancin radial immunodiffusion method was used to determine acute phase proteins. As a result of the work, the following was discovered. In patients with coronary heart disease (CHD), atherosclerotic lesions of coronary vessels are most interrelated with an increase in LDL (correlation index of LDL with CI=0.59). An increase in LDL in patients with coronary artery disease is accompanied by a significant increase in acute-phase proteins and pro-inflammatory cytokines, which indicates a mutually determined influence of lipid metabolism disorders and inflammation on the development of atherosclerosis. Multiple lesions of the coronary vessels were also noted in the group of patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity. The instability of atherosclerotic plaques was more often found in patients with type 2 diabetes. Correlations confirmed the relationship between lipid metabolism, carbohydrate metabolism and inflammation: the atherogenicity index was correlated with C-reactive protein and cytokine IL-8; LDL – with cytokines IL-4, IL-8.*

*The analysis of the relationship between inflammation and risk factors for cardiovascular diseases revealed an increase in the severity of subclinical inflammation against the background of concomitant dyslipidemia, type 2 diabetes, obesity, and arterial hypertension, which leads to multivessel lesions of the coronary arteries, instability of atherosclerotic plaques, which determines the severity of the course of coronary heart disease and the development of myocardial infarction with its complications.*

**Key words:** ischemic heart disease, risk factors, subclinical inflammation, atherosclerosis.

**Connection of the publication with planned research works.**

The research was carried out as part of the scientific and technical work of the department of general medicine with a course of physical therapy on the topic: "Monitoring the state of health of the population of the Dnipropetrovsk region with the analysis of clinical and laboratory indicators", state registration number 0119U101044 of the Oles Honchar Dnipro National University.

**Introduction.**

Cardiovascular diseases (CVD), despite modern diagnostic and treatment technologies, continue to lead the population in terms of prevalence, disability and mortality. Modern studies of molecular biology have revealed the mechanisms of humoral and cellular reactions that form the stages of inflammation, but the question of the etiological factor that initiates atherosclerosis remains a subject of debate to this day [1, 2].

Often, etiological factors [3], which trigger single mechanisms of pathogenesis, make it possible to consider atherosclerosis not as a nosological form of the disease but as a syndrome. From these positions, it is proposed to consider the relationship between atherosclerosis and inflammatory syndrome.

On the one hand, both in inflammation and in atherosclerosis, the death of functional phagocytes by necrosis leads to the activation of the synthesis of chemoattractants by cells and the secretion of interleukins [4]. From the second, in response to the secretion of interleukin-6 by loose connective tissue cells, hepatocytes increase the synthesis and secretion into the blood of positive proteins of the acute phase (C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin, alpha-1 inhibitor of proteinases, lipoprotein (a) and fibrinogen) [5]. In both syn-

dromes, smooth muscle cells proliferate in the intima of arteries, lipid spots (bands) are formed, and the content of cholesterol esters (CE) increases both in cells and in the extracellular matrix [6]. Clinically, both the inflammatory syndrome and the atherogenesis process can continue for a long time, with periods of exacerbation alternating with periods of remission. The inflammatory syndrome is non-specific: its physiological manifestations are primarily the same in response to microbial or viral infection, circulation in the blood of denatured (modified) protein macromolecules (LDL, cellular macroenzymes, immune complexes), as well as in response to cell death by necrosis [5]. That is, the inflammatory syndrome and the processes of atherogenesis consist of the same functional reactions.

Separate transfer by lipoproteins (LP) and separate absorption by cells of saturated (s-FA) and polyenic fatty acids (poly-FA) through different receptors allows us to consider that there are two different types of pathology – s-FA pathology and poly-FA pathology [7]. Atherosclerosis is a pathology of essential poly-FA [8]. Even short-term dietary deficiency of omega-3 and omega-6 poly-FA activates modelled aseptic inflammation in rats, markedly increasing alteration (cellular permeability), exudation, and infiltrate size. Therefore, the deficiency of essential poly-FA in the cells creates a high potential for inflammation.

Thus, attention to the factors that increase the risk of CVD is based, first of all, on the data of multicenter clinical studies, the results of which either indicate an increase in the morbidity of the cardiovascular system in persons with the presence of these risk factors or indicate that a careful long-term control over these factors leads to a significant reduction in the frequency of cardiovascular complications.

When assessing the influence of risk factors on the development of cardiovascular pathology, it is necessary to consider that many of them are interconnected and mutually strengthen the negative impact on vascular damage. High blood pressure is one of the most significant risk factors for CVD. It has been proven that controlling blood pressure can reduce the risk of stroke by 40-50%.

The metabolic syndrome, which includes most of the risk factors for CVD, is under the close attention of doctors. Its development is based on insulin resistance, hyperinsulinemia, and abdominal obesity [9]. According to the current theory of the development of atherosclerosis, cardiovascular disease risk factors lead to endothelial dysfunction and initiate an inflammatory response. Sub-clinical inflammation is caused by a sequential cascade of mutually regulating factors, which include cellular, humoral immunity, primary (interferon, interleukins, growth factors) and secondary acute-phase proteins (APPs), components of the complement system) mediators of inflammation.

Type 2 diabetes mellitus (DM) and insulin resistance syndrome also lead to the development of an inflammatory reaction due to an increase in cytokines (IL-6, etc.) coming from adipose tissue and hepatocytes [10]. At the same time, there is a theory according to which the increase of cytokines and APPs is a counteracting factor of hyperglycemia and insulin resistance. Violations of the renin-angiotensin system and oxidative stress in hypertension activate inflammatory factors, closing the vicious circle and intensifying its course.

#### **The aim of the study.**

Determination of the pathogenetic role of risk factors for cardiovascular diseases in the development of inflammation, the formation of lesions of coronary vessels and the course of cardiovascular pathology.

#### **Object and research methods.**

Patients of the "Dnipropetrovsk Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgery" of the Dnipropetrovsk Regional Council were included in the study. Two hundred seventy-six patients with cardiovascular diseases were examined: 150 patients with a verified diagnosis of coronary heart disease, stable angina pectoris (age: 30–60 years; average age  $47.5 \pm 8.7$  years); 86 patients with arterial hypertension (age: 27–58 years; average age  $46.7 \pm 7.4$  years). The control group consisted of 40 practically healthy volunteers, men (40%) and women (60%), 34–52 years old (mean age  $48 \pm 2.92$  years), without concomitant CVD, with normal blood pressure (3–6 months), without lipid metabolism disorders.

Persons under 20 years of age, pregnant women, patients with acute and chronic inflammatory diseases, autoimmune, infectious, oncological diseases were not included in the study; with diseases leading to secondary arterial hypertension, endocrine forms of obesity.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles of medical research involving human subjects (1964-2013), ICH GCP (1996, the last revision is ICH VI, 2003), order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. The results of the research of the scientific work were reviewed and approved by the Committee on Bioethics at the Faculty of Medical Technologies of Diagnostics and Rehabilitation of

DNU (Protocol No. 2 dated 24.03.2022 r.) with the conclusion that the conducted research corresponds to the current legislation of Ukraine, domestic and international bioethical norms. All participants were informed about the aims, organization, methods of the study and signed informed consent to participate in it, and all measures were taken to ensure the patients' anonymity.

General clinical examination of the patient: collection of anamnesis and complaints. Control of biochemical blood parameters, determination of insulin resistance, Caro index, HOMA indices were calculated, general blood and urine analysis was performed; control of blood pressure, heart rate, anthropometric studies.

Determination of acute phase proteins was carried out by the radial immunodiffusion method, according to Mancini. The protein content was determined in relation to a standard serum with a known protein concentration. Standard sera Standart – Human – Serum "Behring", monospecific serum for acute phase proteins (APPs) were used: orosomuroid (OR), alpha-1-antitrypsin ( $\alpha 1$ -AT), C3 component of complement (C3), C-reactive protein (CRP), ceruloplasmin (CP) (Human – Coeruloplasmin "Behring", antisera to orosomuroid and  $\alpha 2$ -macroglobulin produced by the company "Sigma" (USA) and a calibrator of blood plasma proteins produced by the company "Sentinel" (Italy) were also used, CRP standard "Human" (Germany).

The study of the CRP level in the clinic was carried out by the immunoturbidimetric method with the help of test cards from the company BioSistem (Spain), the lower limit of detection is 0.25 mg/l.

Determination of cytokines (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay. Reagent sets for immunoenzymatic analysis of human cytokines were used.

Coronary artery damage was determined by coronary angiography in X-ray operating room conditions on an angiographic unit of the company "Siemens" (Germany) according to the Judkins method. According to coronary angiography, indices characterizing the severity of coronary lesions were calculated [11, 12] vascular index (VI), stenosis index (SI), prevalence index (PI).

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2016 and Statistica 10 (StatSoft, USA). When choosing statistical procedures, the methodological requirements of the International Congress on Harmonization of Clinical Research ICH/GGP were considered. Average indicators were compared using standard methods of variational statistics of the medical and biological profiles. Student's test was used to compare two groups, differences were considered significant at  $p < 0.05$ . In addition, non-parametric Mann-Whitney tests were used to assess the reliability of quantitative differences between two samples.

Spearman's rank correlation criteria: strong at  $r = 0.7$  and more, medium at  $r = 0.3 - 0.7$ , weak – at  $r = 0.3$  and less,  $p < 0.05$ . The sign of the correlation coefficients assessed the directionality of the relationships.

The odds ratio (OR), which characterizes the risk of the disease, was calculated. The association of the polymorphic variant with the risk of the disease was evaluated as follows: with  $OP < 1$  – there is no risk; 1.1–1.5 – low risk; 1.5–2 – medium risk; 2–2, 5 – increased risk;  $> 2.5$  – high risk.

#### **Research results and their discussion.**

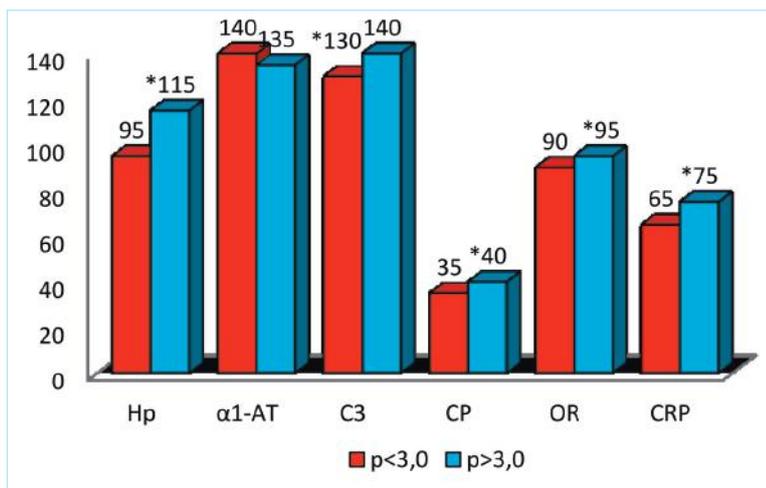


Figure 1 – Correlation of the content of proteins of the acute phase of inflammation in patients with different levels of coronary artery disease.

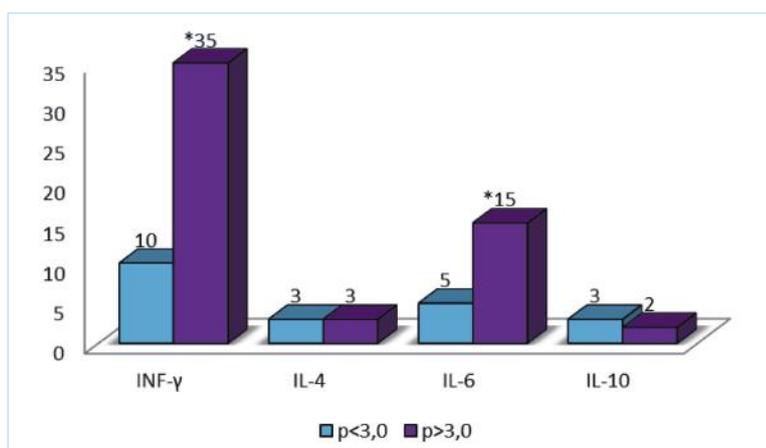


Figure 2 – Correlation of cytokines with the level of LDL in patients with CAD.

The conducted correlation analysis between different methods of assessing coronary artery damage revealed a strong correlation: the OR correlation coefficient between VI and SI indices was 0.895, between VI and PI – 0.839, between SI and PI – 0.852, which allowed further analysis of the severity of inflammation indicators regarding VI. The correlation between indices of coronary artery damage allows us to talk about the systemic causes of the development of atherosclerotic damage to coronary vessels, which do not lead to the selective localization of atherosclerotic plaques but indicate multiple characteristic lesions.

We assessed the dependence of coronary artery damage on the level of biochemical indicators reflecting lipid metabolism. The highest correlation coefficients were found for LDL ( $r=0.59, p<0.05$ ) and cholesterol ( $r=0.29, p<0.05$ ).

When studying inflammatory indicators in patients with coronary heart disease in groups of patients with normal blood cholesterol levels and with hypercholesterolemia, significantly higher levels of α1-AT and C-RP were found in patients with elevated cholesterol and lower levels of C3, OR, INF-γ and IL-8. Inflammatory parameters depended more strongly on

the level of LDL than on cholesterol. Comparison of APPs levels with LDL revealed significantly higher levels of Hp, C3, CP, OR, CRP, INF-γ, IL-6, IL-8 in patients with LDL above 3.0 mol/l (fig. 1-4).

When studying the levels of APPs and cytokines in patients with coronary artery disease and comparing the obtained data with the degree of coronary artery damage, the following results were obtained. The severity of inflammatory indicators was found to depend on the number of affected arteries and the instability of atherosclerotic plaques. The highest levels of APPs and pro-inflammatory cytokines were determined in patients with coronary heart disease with lesions of 3 or more coronary arteries and in patients with signs of plaque instability on coronary angiography (fig. 4).

In the analysis of inflammatory indicators in patients with different functional classes of coronary artery disease, an increase in the indicator with increasing functional class was noted for Hp, C3, OR, CRP, IL-8, INF-γ.

Analysis of the relationship between the degree of coronary artery damage and the presence of concomitant obesity and type 2 diabetes revealed that patients with carbohydrate and fat metabolism disorders mostly have multiple coronary artery damage (table 1).

The primary pathogenetic influence of obesity and type 2 diabetes on the development of atherosclerosis is associated with lipid metabolism disorders, endothelial function disorders, and oxidative inactivation of nitric oxide. Taking into account the obtained data on mainly multiple lesions of the coronary arteries against the background of type 2 diabetes and obesity, we analyzed inflammatory indicators in these groups of patients. The presence of concomitant obesity was accompanied by an increase in APPs and pro-inflammatory cytokines IL 8, INF γ in the blood serum of patients with coronary artery disease. A more pronounced effect on the level of APPs and pro-inflammatory cytokines was exerted by concomitant type 2 diabetes. The maximum APPs values were observed in patients with coronary artery disease with two risk factors – obesity and type 2 diabetes (tables 2, 3).

The obtained data confirm the relationship between carbohydrate metabolism disorders and APPs revealed by other authors. Obesity and cytokines synthesized in the omentum by adipocytes and type 2 diabetes (due to insulin resistance) can increase the production of APPs by the liver.

As the primary source of acute phase proteins, hepatocytes are essential components of innate immunity and contribute significantly to controlling the systemic inflammatory response. The production of acute phase proteins in hepatocytes is

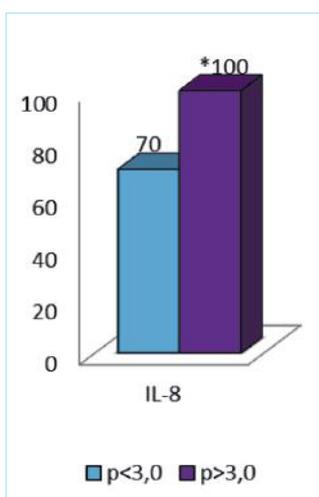


Figure 3 – Correlation of IL-8 cytokine levels in patients with CAD with LDL.

controlled by a variety of cytokines released during the inflammatory process, with cytokines such as IL-1 and IL-6 as master regulators, acting as a cascade or network having additive, inhibitory, or synergistic regulatory effects on acute phase protein expression [13].

The levels of anti-inflammatory cytokines had the opposite trend – the minimum APPs values were observed in patients with coronary artery disease with two concomitant risk factors (table 2).

The following was obtained when studying the level of inflammatory indicators in patients with arterial hypertension. In patients with coronary artery disease with concomitant hypertension, higher values of inflammatory indicators were noted (table 4).

The presence of concomitant arterial hypertension in patients with coronary artery disease led to an increase in IL-8 and a decrease in INF-γ (table 5).

Correlation analysis between indicators of inflammation and indicators reflecting lipid and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension revealed the relationship of cytokines with the volume of visceral adipose tissue, the dependence of the severity of inflammatory indicators on the level of C-peptide, glucose, insulin and the Caro index, which reflects insulin resistance.

Summarizing, we highlight the following. Cardiovascular diseases, mainly coronary heart disease and stroke, are the leading cause of global mortality and the leading cause of disability [1]. Cardiometabolic, behavioral, environmental, and social risk factors are the main drivers of CVD. Global patterns of overall CVD have significant implications for clinical practice and health policy development [14]. Therefore, increased attention is needed to maintain ideal health of the cardiovascular system and healthy aging throughout life [15]. Equally important is developing strategies to prevent and control CVD and monitor outcomes, which was the goal of this study. Analyzing the obtained results allowed us to pay attention to the following.

Atherosclerosis is a chronic inflammatory vascular disease caused by traditional and non-traditional risk factors [5]. The specificity of such inflammation is determined by the blockade of absorption by LDL cells, the intracellular deficiency of essential poly-FAs and, as a result, the high potential of inflammation, the violation of many parameters of metabolism, the functions of highly differentiated cells, and the systemic destructive damage of cells of the reticuloendothelial system, which were most pronounced in the intima of arteries. In the damage to the intima of arteries in atherosclerosis, essential poly-FAs, esterified with cholesterol, play a significant role: in fact, atherosclerosis is a pathology of poly-FAs. New evidence indicates that the deleterious effects of apolipoprotein C-III accen-

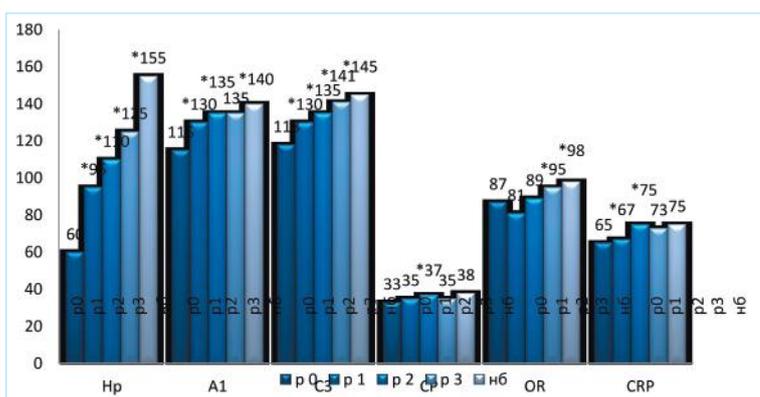


Figure 4 – Correlation of APPs levels and coronary artery lesions in patients with coronary artery disease.

Table 1 – Frequency of damage to coronary vessels depending on the presence of concomitant obesity and type 2 diabetes in the patient

Data of coronary angiography	damage of 1 vessel	damage of 2 vessels	damage of 3 and more vessels	unstable plaque
Risk groups				
Without obesity and diabetes, n=49	52% (25)	28% (14)	20% (10)	0%
Obesity, n=32	21% (7)	33% (11)	26% (8)	20% (6)
Diabetes 2 type, n=35	19% (7)	28% (9)	22% (8)	31% (11)
Obesity and diabetes 2 type, n=34	23% (8)	28% (10)	34% (11)	15% (5)

tuate triglyceride-rich lipoprotein residues as promoters of atherogenesis. The multifaceted role of inflammation is becoming clearer with discoveries related to leukocyte recruitment, spherocytosis, resolution of inflammation, and crystal formation [7, 8, 16].

Atherosclerosis is often combined with: hypertension, hyperaggregation of platelets, hyperfibrinogenemia and hypercoagulation, glucose intolerance and hyperinsulinemia, microalbuminuria, activation of peroxidation, phagocytosis, increase in APPs content in the blood, activation of cellular and humoral immunity reactions [9, 10]. At the same time, the etiological factors can be infections (more often) and genetic defects (less often) of proteins, and the pathogenetic factor is the only one, it is a deficiency in cells and a violation of the metabolism of essential poly-FAs.

Table 2 – APPs level in patients with coronary artery disease with associated risk factors

Rick factors	CAD n=49	CAD+ obesity n=32	CAD +DM n=35	CAD + obesity+DM n=34
Hp (mg/dL)	61±1,08	83,62±2,7*	115,47±1,17*	142,93±0,32*
α1-AT (mg/dL)	111,14±0,67	133,54±1,13*	139,87±0,87*	136±0,1
C3 (mg/dL)	118,86±0,24	126,08±1,26*	133,2±0,18*	147,5±0,2*
CP (mg/dL)	30,43±0,51	31,62±0,7	35,67±1,26*	38,43±2,09
OP ((mg/dL)	82,43±0,54	85,54±1,01	92,33±0,97*	95,57±0,72*
CRP (µg/ml)	63,86±0,16	65,15±0,9	70,8±0,6*	73,07±0,7*

Notes: \*p<0.05 compared to control.

**Table 3 – Cytokine levels (pkg/ml) in CHD patients depending on risk factors**

Rick factors Indicator	CAD without rick factors, n=49	CAD+obesity n=32	CAD +DM, n=35	CAD + obesity +DM, n=34
INF-γ	13,43±0,17	18,74±0,45*	47,06±2,09*	65,91±2,33*
IL-4	1,8±2,13	1,55±0,98	1,43±0,59	1,05±0,33
IL-6	2,84±1,09	4,03±1,09	7,83±2,13*	18,14±2,75*
IL-8	51,04±1,04	64,63±1,86*	92,82±1,18*	145,49±0,95*
IL-10	1,61±1,94	1,6±1,25	1,34±3,56	0,71±0,78

Notes: \*p<0.05 compared to control.

We have confirmed that acute phase proteins (C-reactive protein, serum amyloid A, apo (a)) in atherosclerosis, as an inflammatory syndrome, block physiological ligands in LDLC and LDL, become their pathophysiological analogues and redirect the flow of saturated and essential poly -LC from highly differentiated cells to cells in the center of inflammation. The obtained data are consistent with the studies of other authors [17, 18], who emphasize that inflammation is important for atherogenesis and many markers of inflammation have been analyzed for their association with short-term and long-term outcomes in patients with manifestations of coronary heart disease. C-reactive protein (CRP) levels in blood plasma increase in patients with the acute coronary syndrome (ACS). CRP is an important prognostic marker in ACS. Although CRP will remain a useful marker over time, the role and consequences of elevated plasma concentrations of other acute-phase proteins such as alpha-1-antitrypsin, alpha-1-glycoprotein, haptoglobin, ceruloplasmin, and complement fractions C3c and C4 in ACS patients are still unclear not fully defined. In our opinion, an increase in the level of α1-AT in patients with signs of plaque instability may be related to its participation in blood coagulation and fibrinolysis since it is at this stage of plaque damage that the process of forming wall thrombus is initiated.

It is shown that the immune status of the body, including the synthesis of omega-9 proinflammatory leukotrienes, proaggregatory thromboxanes and platelet activation factor, the intensity of formation of neutrophil-modified (physiologically denatured) m-LDL and the activity of functional phagocytes (monocytes and macrophages) largely determine the individual features of atherosclerosis. In the acute phase of the inflammatory response, immune system cells migrate to the injury site in a carefully orchestrated sequence of events facilitated by soluble mediators such as cytokines, chemokines, and acute-phase proteins [19]. Persistent inflammation, either due to prolonged exposure to stimulation or an inappropriate response to self-molecules, can lead to a

**Table 4 – APPs levels in patients with coronary artery disease in the presence of concomitant hypertension**

Group	APPs GP (mg/dL)	α1-AT (mg/dL)	C3 (mg/dL)	CP (mg/dL)	OR (mg/dL)	CRP (µg/ml)
Without AH, n=150	87,1±0,8	91,9±0,6	119,1±0,5	27,1±1,7	83,8±0,6	57,8±0,1
With AH, n=86	107,4±0,3*	131,7±0,3*	128,4±0,1*	33,9±2,1*	84,3±0,3	67,9±0,5*

Notes: \*p<0.05 compared to control.

chronic phase in which tissue damage and fibrosis can occur. Chronic inflammation has been reported to contribute to many diseases, including arthritis, asthma, atherosclerosis, autoimmune diseases, diabetes and cancer, as well as aging.

The activity of pro-inflammatory cytokines corresponds to their role as stimulators and regulators of inflammatory reactions, which confirms their importance in damage to the vascular endothelium and the formation of atherosclerotic plaques [5]. In response to the toxic damage of oxidized lipoproteins, damaged endothelial cells begin to produce IL-6, which is

currently found in atherosclerotic plaque composition. Our study found the closest correlation of coronary vessel damage indices and cytokines for IL-8. Macrophages and endothelial cells participate in synthesizing this cytokine, in turn, IL-8 strengthens the adhesion of neutrophils to the endothelium, perhaps these properties are responsible for its correlation dependence on heart artery damage. Available literature data indicate the inhibitory effect of INF-γ on the production of collagen by smooth muscle cells, which gradually disrupts the stability of the fibrous plaque. Interferon affects macrophages, increasing their expression of MHC class II molecules and cytokine production. At the same time, activated macrophages cause numerous damages to adjacent tissues, especially blood vessels. The values of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) were inversely related. At least when the number of stenosed coronary arteries in patients increased, the activity values of IL-4 and IL-10 decreased, but the differences were not statistically significant.

The main pathogenetic influence of obesity and type 2 diabetes on the development of atherosclerosis is associated with lipid metabolism disorders, endothelial function disorders, and oxidative inactivation of nitric oxide.

**Conclusions.**

Dyslipidemia, type 2 diabetes, obesity, and arterial hypertension were found to be the etiological factors that initiate atherosclerosis and the formation of coronary vessel lesions in our study.

The OR correlation of different methods of assessing coronary artery damage between VI and SI indices was 0.895, VI and PI – 0.839, and SI and PI – 0.852.

The most significant correlation coefficients indicating the dependence of coronary artery damage on the level of biochemical indicators of lipid metabolism were found for LDL (r=0.59, p<0.05) and cholesterol (r=0.29, p<0.05).

Higher levels of α1-AT and CRP in patients with elevated cholesterol and lower levels of C3, OR, INF-γ and IL-8 were found when studying inflammatory indicators in patients with coronary artery disease in groups with

normal blood cholesterol levels and with hypercholesterolemia. Inflammatory indicators strongly depended on the level of LDL. Comparison of the levels of APPs with LDL revealed significantly higher levels of Hp, C3, CP, OR, CRP, INF-γ, IL-6, IL-8 in patients with LDL above 3.0 mol/l.

The dependence of the severity of inflammatory indicators on the number of affected arteries and the instability of ath-

erosclerotic plaques was revealed. The highest levels of APPs and pro-inflammatory cytokines were determined in patients with coronary artery disease with damage to 3 or more coronary arteries and in patients with signs of plaque instability on coronary angiography.

In the analysis of inflammatory indicators in patients with different functional classes of coronary artery disease, an increase in the indicator with increasing functional class was noted for Hr, C3, OR, CRP, IL-8, INF-γ.

The relationship between the degree of coronary artery damage and concomitant obesity and type 2 diabetes revealed that patients with carbohydrate and fat metabolism disorders mostly have multiple coronary artery damage.

A pronounced effect on the level of APPs and pro-inflammatory cytokines was provided by concomitant type 2 diabetes. The maximum values of APPs were observed in patients with coronary artery disease with two risk factors – obesity and type 2 diabetes.

The obtained data confirm the relationship between carbohydrate metabolism disorders and APPs. Obesity and cytokines synthesized in the omentum by adipocytes and type 2 diabetes (due to insulin resistance) can increase the production of APPs by the liver.

In patients with coronary artery disease with concomitant hypertension, higher values of inflammatory indicators were noted when studying the level of inflammatory indicators. The presence of concomitant arterial hypertension led to an increase in IL-8 and a decrease in INF-γ.

In patients with hypertension, the correlation of cytokines with the volume of visceral adipose tissue, the

**Table 5 – Cytokine levels (pg/ml) in patients with CAD with concomitant hypertension**

Cytokines groups	INF-γ	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10
Without AH, n=150	54,2±1,97*	1,8±1,2	10,6±1,9	61,7±0,1	4,0±1,9
With AH, n=86	33,9±3,5	1,4±2,3	6,7±5,3	89,5±1,6*	1,0±2,3

Notes: \*p<0.05 compared to control.

dependence of the severity of inflammatory indicators on the level of C-peptide, glucose, insulin and the Caro index, which reflects insulin resistance, was revealed.

The obtained data confirm that the main pathogenic influence of obesity and type 2 diabetes on the development of atherosclerosis is associated with lipid metabolism disorders, endothelial function disorders, and oxidative inactivation of nitric oxide.

**Prospects for further research.**

Prospective studies have shown that higher acute-phase serum protein levels, often within the reference range, are associated with an increased risk of myocardial infarction (MI), stroke, or peripheral vascular disease and predict the risk of myocardial infarction and death among high-risk patients. These observations are important for patient evaluation and treatment. It makes sense to continue this research to deepen the knowledge about the pathophysiology of inflammatory pathways, especially the NLRP3 inflammatory pathway and its regulated inflammatory cytokine interleukin-1β, which may represent a new treatment method of atherosclerotic diseases.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-148-160

УДК 616.12-005.4-074

Говоруха О. Ю., Турицька Т. Г., Лапко К. Ю.

**РОЛЬ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ  
З УРАХУВАННЯМ СУПУТНІХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара (м. Дніпро, Україна)

elenagovorukha2411@gmail.com

*Вивчали патогенетичну роль факторів ризику серцево-судинних захворювань у розвитку запалення, формуванні ураження коронарних судин і перебігу серцево-судинної патології. У дослідження були включені 424 пацієнта Дніпропетровського обласного клінічного центру кардіології та кардіохірургії (м. Дніпро) із серцево-судинними захворюваннями, яким проводили загальне клінічне обстеження. Для визначення гострофазових білків використовували метод радіальної імунодифузії по Манчіні. У результаті проведеної роботи виявили наступне. У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) атеросклеротичне ураження коронарних судин найбільш взаємопов'язане з підвищенням ЛПНЩ (індекс кореляції ЛПНЩ із СІ=0,59). Підвищення ЛПНЩ у хворих на ІХС супроводжується достовірним підвищенням гострофазових білків і прозапальних цитокінів, що свідчить про взаємно обумовлений вплив порушень ліпідного обміну та запалення на розвиток атеросклерозу. Також було відмічено про множинне ураження коронарних судин у групі хворих із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням. Нестабільність атеросклеротичних бляшок частіше виявлялася у хворих на ЦД 2 типу. Взаємозв'язок ліпідного обміну, вуглеводного обміну та запалення підтверджувався кореляційними зв'язками: індекс атерогенності корелював з С-реативним білком та цитокіном IL-8; ЛПНЩ – з цитокінами IL-4, IL-8.*

*Аналіз взаємозв'язку запалення з факторами ризику серцево-судинних захворювань виявив посилення вираженості субклінічного запалення на тлі супутніх дисліпідемії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертонії, що призводить до багатосудинного ураження коронарних артерій, нестабільності атеросклеротичних бляшок, що обумовлює тяжкість перебігу ішемічної хвороби серця та розвиток інфаркту міокарда з його ускладненнями.*

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, фактори ризику, субклінічне запалення, атеросклероз.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Дослідження проведено в рамках науково-технічної роботи кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії на тему: «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників», державний реєстраційний номер 0119U101044 Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

**Вступ.**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), незважаючи на сучасні технології діагностики та лікування, продовжують лідирувати за поширеністю, інвалідизацією та смертністю населення. Сучасні дослідження молекулярної біології розкрили механізми гуморальних і клітинних реакцій, які формують етапи запалення, проте питання про етіологічний фактор, який ініціює атеросклероз, і донині залишається предметом дискусії [1, 2].

Часто етіологічні фактори [3], які запускають єдині механізми патогенезу, дають змогу розглядати атеросклероз не як нозологічну форму захворювання, а як синдром. З цих позицій і пропонується розглянути взаємини синдрому атеросклерозу та синдрому запалення.

З одного боку, як при запаленні, так і при атеросклерозі, загибель функціональних фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу клітинами хемоаттрактантів і секреції інтерлейкінів [4]. З другого, у відповідь на секрецію клітинами пухкої сполучної тканини інтерлейкіну-6, гепатоцити посилюють синтез і секрецію в кров позитивних білків гострої фази (С-реактивний білок (СРБ), сироватковий амілоїд А (САА), гаптоглобін, альфа-1-інгібітор протеїназ, ліпопротеїн (а) і фібриноген) [5]. При обох синдромах в інтимі артерій проліферують гладком'язові клітини, формуються ліпідні плями (смуги) і збільшується вміст ефірів холестерину (ЕХ) як в клітинах, так і в позаклітинному матриксі [6]. Клінічно як синдром запалення, так і процес атерогенезу, можуть продовжуватися тривалий час, при цьому періоди загострення чергуються з періодами ремісії. Синдром запалення неспецифічний: фізіологічні прояви його багато в чому однакові у відповідь на мікробну або вірусну інфекцію, циркуляцію в крові денатурованих (модифікованих) макромолекул білка (ЛПНЩ, клітинні макроферменти, імунні комплекси), а також у відповідь на загибель клітин шляхом некрозу [5]. Тобто, синдром запалення і процеси атерогенезу складаються з одних і тих же функціональних реакцій.

Роздільне перенесення ліпопротеїнами (ЛП) і роздільне поглинання клітинами насичених (н-ЖК) і полієнових жирних кислот (полі-ЖК) через різні рецептори, дає змогу вважати, що існує два різних види патології – патологія н-ЖК і патологія полі-ЖК [7]. Атеросклероз, є патологією есенціальних полі-ЖК [8]. Навіть короткостроковий аліментарний дефіцит омега-3 і омега-6 полі-ЖК активує змодельовану асептичність запалення у щурів, виражено збільшуючи альтерацію (клітинну проникність), ексудацію і розміри інфільтрату. Отже, дефіцит в клітинах есенціальних полі-ЖК формує високий потенціал запалення.

Таким чином, увага до чинників, які підвищують ризик ССЗ, ґрунтується, в першу чергу, на даних багаточисельних клінічних досліджень, результати яких

або вказують на підвищення захворюваності серцево-судинної системи у осіб з наявністю даних факторів ризику, або свідчать про те, що тривалий ретельний контроль над цими факторами призводить до значного зниження частоти серцево-судинних ускладнень.

При оцінці впливу факторів ризику на розвиток серцево-судинної патології необхідно враховувати, що багато з них взаємопов'язані між собою і взаємно підсилюють негативний вплив на ураження судин. Підвищення артеріального тиску є одним з найбільш значущих чинників ризику ССЗ. Доведено, що контроль над рівнем АТ, може знизити ризик інсульту на 40–50%.

Під пильною увагою медиків знаходиться метаболічний синдром, що включає в себе більшість факторів ризику ССЗ. В основі його розвитку перебувають інсулінорезистентність, гіперінсулінемія і абдомінальне ожиріння [9]. Відповідно до сучасної теорії розвитку атеросклерозу, фактори ризику серцево-судинних захворювань призводять до ендотеліальної дисфункції та ініціюють запальну реакцію. Субклінічне запалення обумовлено послідовним каскадом взаємо регулюючих факторів, які включають клітинний, гуморальний імунітет, первинні (інтерферон, інтерлейкіни, фактори росту) і вторинні (білки гострої фази запалення (БГФ), компоненти системи комплементу) медіатори запалення.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД) і синдром інсулінорезистентності так само призводять до розвитку реакції запалення через збільшення цитокінів (IL-6 та ІІІ), що надходять з жирової тканини і гепатоцитів [10]. У той же час існує теорія, згідно з якою збільшення цитокінів та БГФ є протидіючим фактором гіперглікемії та інсуліно-резистентності. Порушення ренін-ангіотензинової системи і окислювальний стрес при артеріальній гіпертонії активують фактори запалення, що в свою чергу, замикають порочне коло, посилюючи його перебіг.

**Мета дослідження.**

Визначення патогенетичної ролі факторів ризику серцево-судинних захворювань у розвитку запалення, формуванні ураження коронарних судин та перебігу серцево-судинної патології.

**Об'єкт і методи дослідження.**

У дослідження були включені пацієнти КП «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Дніпропетровської обласної ради». Обстежено 276 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: 150 хворих з верифікованим діагнозом ІХС, стабільна стенокардія (вік: 30–60 років; середній вік  $47,5 \pm 8,7$  років); 86 хворих на артеріальну гіпертонію (вік: 27–58 років; середній вік  $46,7 \pm 7,4$  років). Контрольну групу склали 40 практично здорових добровольців, чоловіки (40%) і жінки (60%), 34–52 років (середній вік  $48 \pm 2,92$  років), без супутніх ССЗ, з нормальним АТ (3–6 міс.), без порушень ліпідного обміну.

У дослідження не включалися особи молодше 20 років, вагітні, пацієнти з гострими і хронічними запальними захворюваннями, аутоімунними, інфекційними, онкологічними захворюваннями; з захворюваннями, що призводять до вторинної артеріальної гіпертонії, ендокринними формами ожиріння.

Дослідження проводилося відповідно до основ біоетичного положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.),

Всесвітньої медичної асоціації Гельсінської декларації: етичні принципи медичних досліджень за участю людей (1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p., останній перегляд – ICH VI, 2003 p.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p. Результати досліджень наукової роботи розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при факультеті медичних технологій діагностики та реабілітації ДНУ (Протокол № 2 від 24.03.2022 p.) з висновком про те, що проведене дослідження відповідає діючому законодавству України, вітчизняним та міжнародним біоетичним нормам. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Загальне клінічне обстеження хворого: збір анамнезу і скарг. Контроль біохімічних показників крові, визначення інсулінорезистентності, розраховували індекс Саго, індекс НОМА, виконували загальний аналіз крові та сечі; контроль АТ, ЧСС, антропометричні дослідження.

Визначення гострофазових білків проводилось методом радіальної імунодифузії за Манчіні. Вміст білка визначали по відношенню до стандартної сироватки з відомою концентрацією білка. Використовували стандартні сироватки Standart – Human – Serum «Behring», моноспецифічної сироватки до білків гострої фази запалення (БГФ): орозомукоїд (ОР), альфа-1-антитрипсин ( $\alpha 1$ -АТ), С3 компонент комплекменту (С3), С-реактивний білок (СРБ), церулоплазмін (ЦП) (Human – Coeruloplasmin «Behring», так само використовувалися антисироватки до орозомукоїд і  $\alpha 2$ -макроглобуліну виробництва фірми «Sigma» (США) і калібратор білків плазми крові виробництва фірми «Sentinel» (Італія), СРБ стандарт «Human» (Німеччина).

Дослідження рівня СРБ в клініці проводилося імунотурбодиметричним методом за допомогою тест-карт фірми BioSistem (Іспанія), нижня межа виявлення – 0,25 мг/л.

Визначення цитокінів (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) проводилося методом твердофазного імуноферментного аналізу. Використовувалися набори реактивів для імуноферментного аналізу цитокінів людини.

Визначення ураження коронарних артерій проводили методом коронароангіографії в умовах рентген – операційної на ангіографічній установці фірми «Siemens» (Німеччина) за методикою Judkins. За даними коронарографії були розраховані індекси, що характеризують вираженість коронарних поразок [11, 12] судинний індекс (CI), індекс стенозування (IC), індекс поширеності (IP).

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми Microsoft Excel 2016 та програми Statistica 10 (StatSoft, США). При виборі статистичних процедур враховували методологічні вимоги Міжнародного конгресу гармонізації клінічних досліджень ICH/GGP. Порівняння середніх показників проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики медико-біологічного профілю. Для порівняння двох груп застосовували критерій Стюдента, відмінності вважалися достовірними при  $p < 0,05$ . Для оцінки достовірності відмінностей кількісних показників вико-

ристовувалися непараметричні критерії Манна-Уїтні для порівняння двох вибірок.

Критерії рангової кореляції Спірмена: сильна при  $r = 0,7$  і більше, середня при  $r = 0,3–0,7$ , слабка – при  $r = 0,3$  і менше,  $p < 0,05$ . Спрямованість зв'язків оцінювалася за знаком коефіцієнтів кореляцій.

Обчислювали відношення шансів (OR), що характеризує ризик захворювання. Асоціацію поліморфного варіанту з ризиком захворювання оцінювали таким чином: при  $OR < 1$  – немає ризику; 1,1–1,5 – низький ризик; 1,5–2 – середній ризик; 2–2, 5 – підвищений ризик;  $> 2, 5$  – високий ризик.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведений кореляційний аналіз між різними методами оцінки ураження коронарних артерій виявив сильний кореляційний зв'язок: коефіцієнт кореляції OR між індексами CI і IC склав 0,895, між CI і IP – 0,839, між IC та IP – 0,852, що дозволило надалі проводити аналіз вираженості показників запалення щодо CI. Кореляція між індексами ураження коронарних артерій дозволяє говорити про системні причини розвитку атеросклеротичного ураження коронарних судин, що призводять не до виборчої локалізації атеросклеротичних бляшок, а вказують на множині характерні ураження.

Нами була оцінена залежність ураження коронарних артерій від рівня біохімічних показників, що відображають ліпідний обмін. Найбільші коефіцієнти кореляції виявлені для ЛПНЩ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ) та холестерину ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При вивченні запальних показників у хворих на ІХС у групах хворих з нормальним рівнем холестерину крові та з гіперхолестеринемією, були виявлені достовірно вищі рівні  $\alpha 1$ -АТ і С-РБ у хворих з підвищеним холестеринем і більш низькі рівні С3, ОР, INF- $\gamma$  і IL-8. Запальні показники сильніше залежали від рівня ЛПНЩ, ніж від холестерину. Зіставлення рівнів БГФ з ЛПНЩ виявило достовірно вищі рівні Нр, С3, ЦП, ОР, СРБ, INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8 у хворих з ЛПНЩ вище 3,0 моль/л (рис. 1-4).

При вивченні рівнів БГФ та цитокінів у хворих на ІХС і зіставленні отриманих даних зі ступенем ураження коронарних артерій були отримані наступні результати. Була виявлена залежність вираженості запальних показників від числа уражених артерій та нестабільності атеросклеротичних бляшок. Найбільші показники БГФ і прозапальних цитокінів визначалися у хворих на ІХС з ураженням 3 і більше коронарних артерій та у хворих, що мають ознаки на коронарографії нестабільності бляшок (рис. 4).

При аналізі запальних показників у хворих з різними функціональними класами ІХС, зростання показника зі збільшенням функціонального класу відзначене для Нр, С3, ОР, СРБ, IL-8, INF- $\gamma$ .

Аналіз взаємозв'язку ступеня ураження коронарних артерій з наявністю супутніх ОЖ і ЦД 2 типу виявив у хворих з порушеннями вуглеводного і жирового обмінів переважно множинне ураження коронарних артерій (табл. 1).

Основний патогенетичний вплив ожиріння і ЦД 2 типу на розвиток атеросклерозу пов'язують з порушеннями ліпідного обміну, порушеннями функції ендотелію та окисної інактивації оксиду азоту. Враховуючи отримані дані по переважно множинному ураженню коронарних артерій на тлі ЦД 2 типу та ожиріння, нами були проаналізовані запальні показники в

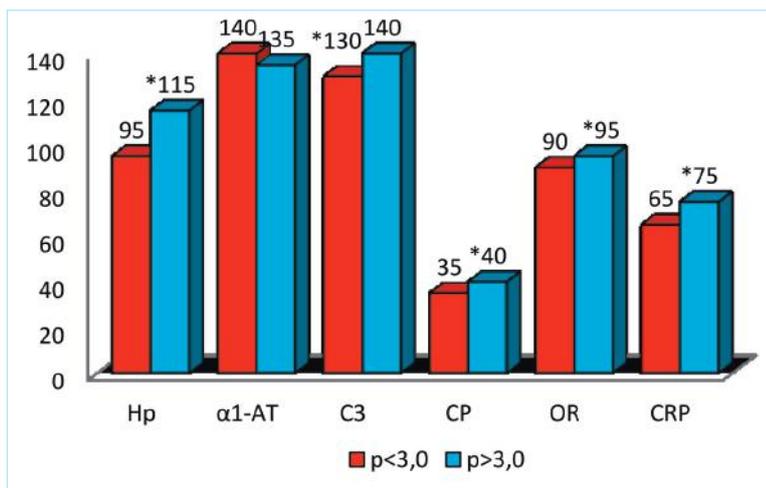


Рисунок 1 – Кореляція вмісту білків гострої фази запалення у хворих з різним рівнем ІХС.

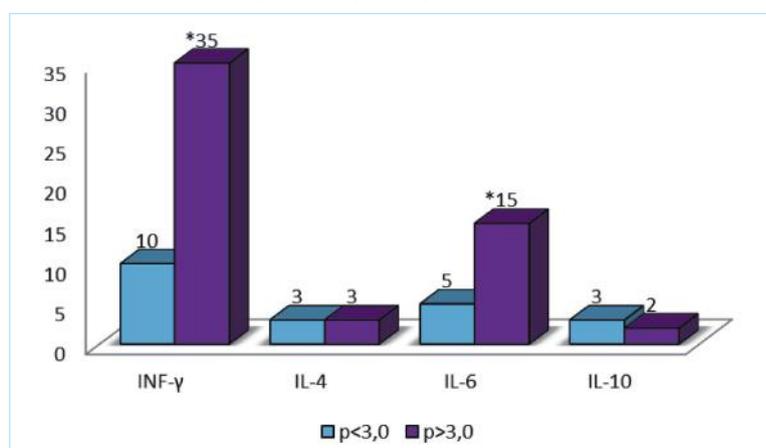


Рисунок 2 – Кореляція цитокінів з рівнем ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС.

даних групах пацієнтів. Наявність супутнього ожиріння супроводжувалося збільшенням БГФ і прозапальних цитокінів IL 8, INF γ у сироватці крові хворих на ІХС. Більш виражений вплив на рівень БГФ і прозапальні цитокіни надавав супутній цукровий діабет 2 типу та максимальні значення БГФ спостерігалися у хворих на ІХС з наявністю двох факторів ризику – ожиріння та цукрового діабету 2 типу (табл. 2, 3).

Отримані дані підтверджують виявлений іншими авторами взаємозв'язок між порушеннями вуглеводного обміну і БГФ. Ожиріння та цитокіни, синтезовані в сальнику адипоцитами, і ЦД 2 типу (через інсулінорезистентність) здатні посилювати продукцію БГФ печінкою.

Як основне джерело білків гострої фази, гепатоцити є важливими складовими вродженого імунітету і значною мірою сприяють контролю над системною запальною відповіддю. Продукція білків гострої фази в гепатоцитах контролюється різноманітними цитокінами, що вивільняються під час запального процесу, з цитокінами типу IL-1 та IL-6 як провідними регуляторами, що діють як каскад, так і як мережа, що має адитивні, інгібуючі, або синергетичні регу-

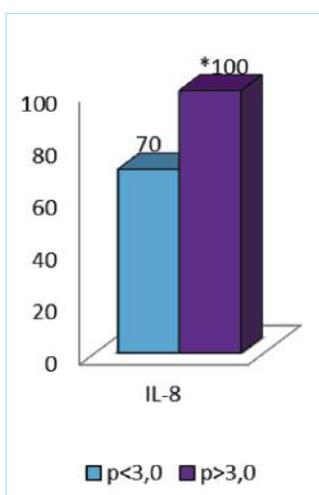


Рисунок 3 – Кореляція рівня цитокінів IL-8 у пацієнтів з ІХС з ЛПНЩ.

ляторні впливи на експресію білка гострої фази [13].

Рівні протизапальних цитокінів мали протилежну тенденцію – мінімальні показники БГФ спостерігалися у хворих на ІХС з двома супутніми факторами ризику (табл. 2).

При вивченні рівня запальних показників у хворих артеріальною гіпертонією отримали наступне. У хворих на ІХС із супутньою АГ відзначалися більш високі значення запальних показників (табл. 4).

Наявність у хворих на ІХС супутньої артеріальної гіпертонії призводило до підвищення рівня IL-8 і зниження INF-γ (табл. 5).

Кореляційний аналіз між показниками запалення та показниками, що відображають ліпідний і вуглеводний обмін у хворих з артеріальною гіпертонією виявили взаємозв'язок цитокінів з об'ємом вісцеральної жирової тканини, залежність вираженості запальних показників від рівня С-пептиду, глюкози, інсуліну та індексу Саго, що відображає інсулінорезистентність.

Узагальнюючи, виділимо наступне. Серцево-судинні захворювання, головним чином ішемічна хвороба серця та інсульт, є основною причиною глобальної смертності та основною причиною інвалідності [1]. Кардіометаболічні, поведінкові, екологічні та соціальні фактори ризику є основними чинниками ССЗ. Глобальні моделі загального ССЗ мають значні наслідки для клінічної практики та розробки політики охорони здоров'я [14]. Тому, необхідна підвищена увага до підтримки ідеального здоров'я серцево-судинної системи та здорового старіння протягом усього життя [15]. Не менш важливо є розробка стратегій для запобігання та контролю ССЗ та моніторингу результатів, що й було метою даного дослідження. Аналіз отриманих результатів дозволив звернути увагу на наступне.

Атеросклероз – це хронічне запальне захворювання судин, викликане традиційними та нетрадиційними факторами ризику [5]. Специфічність такого запалення визначається блокадою поглинання клітинами ЛПНЩ, внутрішньоклітинним дефіцитом есенціальних полі-ЖК і, як наслідок цього, високим потенціалом запалення, порушення багатьох параметрів метаболізму, функції високодиференційованих клітин і системним деструктивним ураженням клітин ретикуло-ендотеліальної системи, які були найбільш виражене в інтимі артерій. В ураженні інтимі артерій при атеросклерозі значна роль належить етерифікованим холестерином есенціальним полі-ЖК: по суті, атеросклероз є патологією полі-ЖК. Нові дані вказують на те, що залишки ліпопротеїдів, багатих на тригліцериди, як стимулятори атеро-

генезу, підкреслені шкідливими ефектами аполіпропротеїну С-III. Багатогранна роль запалення стає зрозумілішою завдяки відкриттям, пов'язаним із залученням лейкоцитів, ефероцитозом, усуненням запалення та утворенням кристалів [7, 8, 16].

З атеросклерозом часто поєднуються: гіпертонія, гіперагрегація тромбоцитів, гіперфібриногенемія і гіперкоагуляція, інтолерантність до глюкози і гіперінсулінемія, мікроальбумінурія, активація перекисного окислення, фагоцитозу, підвищення в крові вмісту БГФ, активація реакцій клітинного та гуморального імунітету [9, 10]. При цьому, етіологічними факторами можуть бути інфекції (частіше) і генетичні дефекти (рідше) білків, а патогенетичний фактор єдиний, це – дефіцит у клітинах і порушення метаболізму есенціальних полі-ЖК.

Нами було підтверджено, що білки гострої фази (С-реактивний білок, амілоїд А сироватки крові, апо (а)) при атеросклерозі, як синдромі запалення, блокують фізіологічні ліганди в ЛПДНЩ і ЛПНЩ, стають їх патофізіологічними аналогами і переадресовують потік насичених і есенціальних полі-ЖК від високодиференційованих клітин до клітин у осередку запалення. Отримані дані узгоджуються із дослідженнями інших авторів [17, 18], які наголошують на тому, що запалення має важливе значення для атерогенезу. і багато маркерів запалення були проаналізовані на предмет їх зв'язку з короткостроковими та віддаленими результатами у пацієнтів із проявами ішемічної хвороби серця. Рівень С-реактивного білка (СРБ) у плазмі крові підвищується у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). СРБ є важливим прогностичним маркером при ГКС. Хоча СРБ з часом залишатиметься корисним маркером, роль та наслідки підвищення концентрації в плазмі інших білків гострої фази, таких як альфа-1-антитрипсин, альфа-1-глікопротеїн, гаптоглобін, церулоплазміну, а також фракції комплементу С3с і С4 у пацієнтів з ГКС досі повністю не визначені. На нашу думку, підвищення рівня α1-АТ у хворих з ознаками нестабільності бляшки, можливо, пов'язано з його участю у згортанні крові і фібринолізі, так як саме на цьому етапі пошкодження бляшки запускається процес формування пристінкових тромбів.

Показано, що імунний статус організму, що включає синтез омега-9 прозапальних лейкоцитриєнів, проагрегаційних тромбоксанів і фактор активації тромбоцитів, інтенсивність формування нейтрофілами модифікованих (фізіологічно денатурованих) м-ЛПНЩ та активність функціональних фагоцитів (моноцитів і макрофагів) багато в чому визначають індивідуальні риси атеросклерозу. У гострій фазі запальної відповіді клітини імунної системи мігрують до місця пошкодження в ретельно організованій послідовності

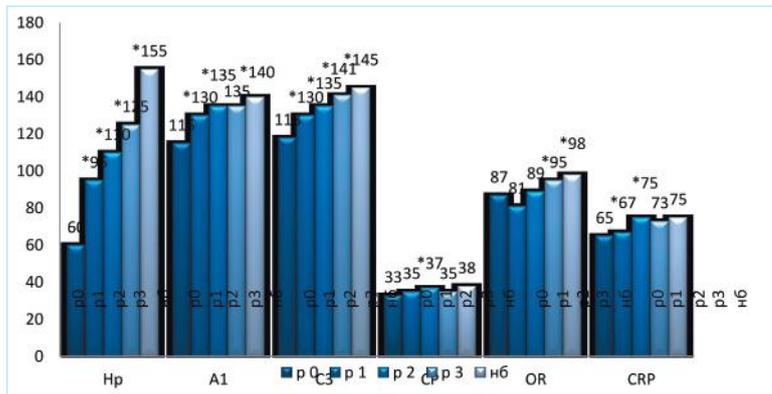


Рисунок 4 – Кореляція рівнів БГФ та ураження коронарних артерій у хворих на ІХС.

Таблиця 1 – Частота ураження коронарних судин у залежності від наявності у хворого супутніх ожиріння та цукрового діабету 2 типу

Дані коронарографії	Групи ризику			
	ураження 1 судин	ураження 2 судин	ураження 3 і більше судин	нестабільна бляшка
Без ОЖ і ЦД, n=49	52% (25)	28% (14)	20% (10)	0%
Ожиріння, n=32	21% (7)	33% (11)	26% (8)	20% (6)
ЦД 2 типу, n=35	19% (7)	28% (9)	22% (8)	31% (11)
ОЖ і ЦД 2 типу, n=34	23% (8)	28% (10)	34% (11)	15% (5)

подій, якій сприяють розчинні медіатори, такі як цитокіни, хемокіни та білки гострої фази [19]. Постійне запалення, або в результаті тривалого впливу стимуляції, або невідповідної реакції на власні молекули, може призвести до хронічної фази, при якому можуть виникнути пошкодження тканин і фіброз. Повідомляється, що хронічне запалення сприяє виникненню багатьох захворювань, включаючи артрит, астму, атеросклероз, аутоімунні захворювання, діабет і рак, а також стан старіння.

Активності прозапальних цитокінів відповідає їх ролі стимуляторів і регуляторів запальних реакцій, що підтверджує їх значення у пошкодженні судинного ендотелію і в утворенні атеросклеротичних бляшок [5]. У відповідь на токсичне ураження окислених ліпопротеїдів, пошкоджені клітини ендотелію починають продукувати IL-6, який в даний час виявлений у складі

Таблиця 2 – Рівень БГФ у хворих на ІХС з супутніми факторами ризику

фактори ризику	ІХС n=49	ІХС+ОЖ n=32	ІХС+ЦД n=35	ІХС+ОЖ+ЦД n=34
БГФ				
Hp (мг/дл)	61±1,08	83,62±2,7*	115,47±1,17*	142,93±0,32*
α1-АТ (мг/дл)	111,14±0,67	133,54±1,13*	139,87±0,87*	136±0,1
С3 (мг/дл)	118,86±0,24	126,08±1,26*	133,2±0,18*	147,5±0,2*
ЦП (мг/дл)	30,43±0,51	31,62±0,7	35,67±1,26*	38,43±2,09
ОР (мг/дл)	82,43±0,54	85,54±1,01	92,33±0,97*	95,57±0,72*
СРБ (мкг/мл)	63,86±0,16	65,15±0,9	70,8±0,6*	73,07±0,7*

Примітки: \*p<0,05 у порівнянні з контролем.

**Таблиця 3 – Рівні цитокінів (пкг/мл) у пацієнтів ІХС в залежності від факторів ризику**

фактор ризику / показник	ІХС без факторів ризику, n=49	ІХС+ОЖ n=32	ІХС+ЦД, n=35	ІХС+ОЖ+ЦД, n=34
INF-γ	13,43±0,17	18,74±0,45*	47,06±2,09*	65,91±2,33*
IL-4	1,8±2,13	1,55±0,98	1,43±0,59	1,05±0,33
IL-6	2,84±1,09	4,03±1,09	7,83±2,13*	18,14±2,75*
IL-8	51,04±1,04	64,63±1,86*	92,82±1,18*	145,49±0,95*
IL-10	1,61±1,94	1,6±1,25	1,34±3,56	0,71±0,78

Примітки: \*p<0,05 у порівнянні з контролем.

атеросклеротичної бляшки. У нашому дослідженні найбільш тісна кореляція індексів ураження коронарних судин і цитокінів виявлена для IL-8. У синтезі даного цитокіну беруть участь макрофаги і ендотеліальні клітини, в свою чергу IL-8 підсилює адгезію нейтрофілів до ендотелію, можливо саме даними властивостями обумовлена його кореляційна залежність від ураження артерій серця. Наявні літературні дані свідчать про інгібуючий вплив INF-γ на вироблення

**Таблиця 4 – Рівні БГФ у хворих з ІХС при наявності супутньої АГ**

група	БГФ	ГП (мг/дл)	α1-АТ (мг/дл)	СЗ (мг/дл)	ЦП (мг/дл)	ОР (мг/дл)	СРБ (мкг/мл)
Без АГ, n=150		87,1±0,8	91,9±0,6	119,1±0,5	27,1±1,7	83,8±0,6	57,8±0,1
З АГ, n=86		107,4±0,3*	131,7±0,3*	128,4±0,1*	33,9±2,1*	84,3±0,3	67,9±0,5*

Примітки: \*p<0,05 у порівнянні з контролем.

колагену гладком'язовими клітинами, що поступово порушує стабільність фіброзної бляшки. Інтерферон впливає на макрофаги, посилюючи експресію ними молекул МНС класу II, продукцію цитокінів. При цьому активовані макрофаги викликають численні пошкодження прилеглих тканин, особливо судин. Значення протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) мали зворотну залежність. Принаймні при зростанні кількості стенозованих коронарних артерій у пацієнтів значення активності IL-4 і IL-10 зменшувалися, однак відмінності не були статистично достовірними.

Основний патогенетичний вплив ожиріння і ЦД 2 типу на розвиток атеросклерозу пов'язують з порушеннями ліпідного обміну, порушеннями функції ендотелію та окисної інактивації оксиду азоту.

**Висновки.**

Етіологічними факторами, які ініціюють атеросклероз та формування ураження коронарних судин у нашому дослідженні виявились дисліпідемія, цу-

**Таблиця 5 – Рівні цитокінів (пкг/мл) у хворих на ІХС із супутньою АГ**

Цитокіни групи	INF-γ	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10
Без АГ, n=150	54,2±1,97*	1,8±1,2	10,6±1,9	61,7±0,1	4,0±1,9
З АГ, n=86	33,9±3,5	1,4±2,3	6,7±5,3	89,5±1,6*	1,0±2,3

Примітки: \*p<0,05 у порівнянні з контролем.

кровий діабет 2 типу, ожиріння та артеріальна гіпертонія.

Кореляція ОР різних методів оцінки ураження коронарних артерій між індексами СІ і ІС склала 0,895, між СІ і ІР – 0,839, між ІС та ІР – 0,852.

Найбільші коефіцієнти кореляції, що вказують на залежність ураження коронарних артерій від рівня біохімічних показників ліпідного обміну виявлені для ЛПНЩ (r =0,59, p<0,05) та холестерину (r =0,29, p<0,05).

Вищі рівні α1-АТ і С-РБ у хворих з підвищеним холестерином і більш низькі рівні СЗ, ОР, INF-γ і IL-8 виявлені при вивченні запальних показників у хворих на ІХС у групах з нормальним рівнем холестерину крові та з гіперхолестеринемією. Запальні показники сильно залежали від рівня ЛПНЩ. Зіставлення рівнів БГФ з ЛПНЩ виявило достовірно вищі рівні Нр, СЗ, ЦП, ОР, СРБ, INF-γ, IL-6, IL-8 у хворих з ЛПНЩ вище 3,0 моль/л.

Виявлена залежність вираженості запальних показників від числа уражених артерій та нестабільності атеросклеротичних бляшок. Найбільші показники БГФ і прозапальних цитокінів визначалися у хворих на ІХС з ураженням 3 і більше коронарних артерій та у хворих, що мають ознаки на коронарографії нестабільності бляшок.

При аналізі запальних показників у хворих з різними функціональними класами ІХС, зростання показника зі збільшенням функціонального класу відзначене для Нр, СЗ, ОР, СРБ, IL-8, INF-γ.

Взаємозв'язок ступеня ураження коронарних артерій з наявністю супутніх ОЖ і ЦД 2 типу виявив у хворих з порушеннями вуглеводного і жирового обміну переважно множинне ураження коронарних артерій.

Виражений вплив на рівень БГФ і прозапальні цитокіни надавав супутній цукровий діабет 2 типу та максимальні значення БГФ спостерігалися у хворих на ІХС з наявністю двох факторів ризику – ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Отримані дані підтверджують взаємозв'язок між порушеннями вуглеводного обміну і БГФ. Ожиріння та цитокіни, синтезовані в сальнику адипоцитами, і ЦД 2 типу (через інсулінорезистентність) здатні посилювати продукцію БГФ печінкою.

У хворих на ІХС із супутньою АГ при вивченні рівня запальних показників відзначені більш високі значення запальних показників. Сама наявність супутньої артеріальної гіпертонії призводила до підвищення рівня IL-8 і зниження INF-γ

У хворих з АГ виявлено взаємозв'язок цитокінів з об'ємом вісцеральної жирової тканини, залежність вираженості запальних показників від рівня С-пептиду, глюкози, інсуліну та індексу Саго, що відображає інсулінорезистентність.

Отримані дані підтверджують, що основний патогенетичний вплив ожиріння і ЦД 2 типу на розвиток атеросклерозу пов'язаний з порушеннями ліпідного обміну, порушеннями функції ендотелію та окисної інактивації оксиду азоту.

**Перспективи подальших досліджень.**

Перспективні дослідження показали, що більш високі рівні білка в сироватці гострої фази, часто в межах референтного діапазону, пов'язані з підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або захворювання периферичних судин і прогноують ризик інфаркту та смерті серед пацієнтів із високим ризи-

ком. Ці спостереження мають важливе значення для оцінки пацієнтів та лікування. Має сенс продовжити дане дослідження з метою поглиблення знань щодо патофізіології запальних шляхів, особливо на шлях запалення NLRP3 та його регульований запальний цитокін інтерлейкін-1 $\beta$ , що може представляти новий шлях для лікування атеросклеротичних захворювань.

**References / Література**

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010).
- Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thrombosis journal*. 2020;18(28):2-18. DOI: [10.1186/s12959-020-00240-z](https://doi.org/10.1186/s12959-020-00240-z).
- Cizek SM, Bedri S, Talusan P, Silva N, Lee H, Stone JR. Risk factors for atherosclerosis and the development of pre-atherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(6):344-350. DOI: [10.1016/j.carpath.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.05.007).
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(8):589-610. DOI: [10.1038/s41573-021-00198-1](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1).
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. DOI: [10.1038/s41392-022-00955-7](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7).
- Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019;16:727-744.
- Bornfeldt KE, Linton MF, Fisher EA, Guyton JR. JCL roundtable: lipids and inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Lipido*. 2021;15:3-17. DOI: [10.1016/j.jacl.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.01.005).
- Mauricio D, Castelblanco E, Alonso N. Cholesterol and Inflammation in atherosclerosis: an immune-metabolic hypothesis. *Nutrients*. 2020;12:2444. DOI: [10.3390/nu12082444](https://doi.org/10.3390/nu12082444).
- Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol*. 2021;5:100149. DOI: [10.1016/j.ajpc.2021.100149](https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100149).
- Xie Z, Li Z, Dong W, Chen Y, Li R, Wu Y, et al. Metabolic syndrome and concomitant diabetes mellitus are associated with higher risk of cardiovascular comorbidity in patients with primary glomerular diseases: A retrospective observational study. *Clin Cardiol*. 2020;43(9):949-956. DOI: [10.1002/clc.23388](https://doi.org/10.1002/clc.23388).
- Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *American heart journal*. 1990;119(6):1262-1267
- Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart*. 2003;89:1009-1013. DOI: [10.1136/heart.89.9.1009](https://doi.org/10.1136/heart.89.9.1009).
- Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins – Regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- $\kappa$ B-dependent signaling. *European Journal of Cell Biology*. 2012;91(6-7):496-505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.09.008>.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333-1341.
- Coll PP, editor. *Healthy Aging: A Complete Guide to Clinical Management*. Switzerland, Cham: Springer International Publishing; 2019. Chapter 5, Cardiovascular health and healthy aging; p. 31-51.
- Halasz G, Piepoli MF. Focus on Atherosclerosis and Lipids. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(8):799-802. DOI: [10.1093/eurjpc/zwab090](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab090).
- Correale M, Brunetti ND, De Gennaro L, Di Biase M. Acute phase proteins in atherosclerosis (acute coronary syndrome). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6(4):272-277. DOI: [10.2174/187152508785909537](https://doi.org/10.2174/187152508785909537).
- Correale M, Totaro A, Abruzzese S, Di Biase M, Brunetti ND. Acute phase proteins in acute coronary syndrome: an up-to-date. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(4):352-361. DOI: [10.2174/187152512803530298](https://doi.org/10.2174/187152512803530298).
- Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79. DOI: [10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5).

**РОЛЬ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ СУПУТНІХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

Говоруха О. Ю., Турицька Т. Г., Лапко К. Ю.

**Резюме.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ), незважаючи на сучасні технології діагностики та лікування, продовжують лідувати за поширеністю, інвалідизацією та смертністю населення. Часто етіологічні фактори, які запускають єдині механізми патогенезу, дають змогу розглядати атеросклероз не як нозологічну форму захворювання, а як синдром. З цих позицій і пропонується розглянути взаємини синдрому атеросклерозу та синдрому запалення. *Метою роботи* було визначення патогенетичної ролі факторів ризику серцево-судинних захворювань у розвитку запалення, формуванні ураження коронарних судин і перебігу серцево-судинної патології. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідження були включені 424 пацієнта Дніпропетровського обласного клінічного центру кардіології та кардіохірургії (м. Дніпро) із серцево-судинними захворюваннями, яким проводили загальне клінічне обстеження (біохімічні показники крові, визначення інсулінорезистентності, розраховували індекс Саго, індексі НОМА, загальний аналіз крові та сечі; контроль АТ, ЧСС, проводили антропометричні дослідження). Визначення гострофазових білків (орозомукоїда, церулоплазміну, альфа-1-антитрипсину, С-реактивного білка, гаптоглобіну і С3 компонента комплементу) проводилась методом радіальної імунодифузії по Манчіні. *Результати.* У хворих на ІХС атеросклеротичне ураження коронарних судин найбільш взаємопов'язане з підвищенням ЛПНЩ (індекс кореляції ЛПНЩ із СІ=0,59). Підвищення ЛПНЩ у хворих на ІХС супроводжується достовірним підвищенням гострофазових білків Нр, С3, ЗР, ЦП, СРБ і прозапальних цитокінів INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8, що свідчить про взаємно обумовлений вплив порушень ліпідного обміну та запалення на розвиток атеросклерозу. Гіперхолестеринемія у хворих ССЗ супроводжувалась підвищенням СРБ,  $\alpha$ 1-АТ і зниженням ЗР, С3 компонента комплементу. Також було відмічено про множинне ураження коронарних судин в групі хворих із супутнім ЦД 2 типу та ожирінням. Нестабільність атеросклеротичних бляшок частіше виявлялася у хворих на ЦД 2 типу. Рівні БГФ і прозапальних цитокінів у хворих на ІХС підвищувались при супутніх ОЖ і ЦД 2 типу, з достовірно максимальними значеннями Нр, С3, ОР, СРБ, INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8 при наявності двох факторів ризику. Взаємозв'язок ліпідного обміну, вуглеводного обміну та запалення підтверджу-

вався кореляційними зв'язками: індекс атерогенності корелював з СРБ і ІЛ-8; ЛПНЩ – з ІЛ-4, ІЛ-8. Взаємозв'язок ОЖ із запаленням підтверджувались кореляцією середньої сили ІМТ – ІЛ-4, відсотком вісцеральної жирової тканини – фібриноген. На взаємозв'язок запалення з порушеннями вуглеводного обміну вказували високі індекси кореляції рівня стимульованої глюкози з TNF- $\alpha$ , ІЛ-4, інсуліну натще – з СРБ, індекс Саго – фібриноген, СРБ, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6. *Висновки.* Аналіз взаємозв'язку запалення з факторами ризику серцево-судинних захворювань виявив посилення вираженості субклінічного запалення на тлі супутніх дисліпідемії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння та артеріальної гіпертонії, що призводить до багатосудинної поразки коронарних артерій, нестабільності атеросклеротичних бляшок, обумовлює тяжкість перебігу ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркту міокарда з його ускладненнями.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, фактори ризику, субклінічне запалення, атеросклероз.

#### THE ROLE OF INFLAMMATORY PROCESSES IN ISCHEMIC HEART DISEASE TAKING INTO ACCOUNT RELATED RISK FACTORS

Govoruha O. Yu., Turitska T. G., Lapko K. Yu.

**Abstract.** Cardiovascular diseases (CVD), despite modern diagnostic and treatment technologies, continue to lead the population in terms of prevalence, disability and mortality. Often, the etiological factors that trigger the single mechanisms of pathogenesis make it possible to consider atherosclerosis not as a nosological form of the disease, but as a syndrome. From these positions, it is proposed to consider the relationship between the atherosclerosis syndrome and the inflammatory syndrome. *The aim of the work* was to study the pathogenetic role of risk factors for cardiovascular diseases in the development of inflammation, the formation of lesions of coronary vessels and the course of cardiovascular pathology. *Material and methods.* The study included 424 patients of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiosurgery (Dnipro) with cardiovascular diseases who underwent a general clinical examination (biochemical blood parameters, determination of insulin resistance, calculated the Caro index, HOMA indices, general analysis blood and urine; blood pressure, heart rate control, anthropometric studies were performed). Determination of acute phase proteins (orozomuroid, ceruloplasmin, alpha-1-antitrypsin, C-reactive protein, haptoglobin and C3 component of complement) was carried out by the method of radial immunodiffusion according to Mancin. *The results.* In patients with CHD, atherosclerotic lesions of coronary vessels are most interrelated with an increase in LDL (correlation index of LDL with CI=0.59). An increase in LDL in patients with coronary heart disease is accompanied by a significant increase in acute-phase proteins Hr, C3, ZR, CP, CRP and pro-inflammatory cytokines INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8, which indicates a mutually determined influence of lipid metabolism disorders and inflammation on the development of atherosclerosis. Hypercholesterolemia in patients with CVD was accompanied by an increase in CRP,  $\alpha$ 1-AT and a decrease in RR, C3 component of complement. Multiple lesions of the coronary vessels were also noted in the group of patients with concomitant type 2 diabetes and obesity. Instability of atherosclerotic plaques was more often found in patients with type 2 diabetes. The levels of BGF and pro-inflammatory cytokines in patients with coronary heart disease increased with concomitant hypertension and type 2 diabetes, with significantly maximum values of Hp, C3, RR, CRP, INF- $\gamma$ , IL-6, and IL-8 in the presence of two risk factors. The relationship between lipid metabolism, carbohydrate metabolism and inflammation was confirmed by correlations: the atherogenicity index was correlated with CRP and IL-8; LDL – with IL-4, IL-8. The relationship between obesity and inflammation was confirmed by the correlation between the average BMI and IL-4, and the percentage of visceral adipose tissue and fibrinogen. The relationship between inflammation and carbohydrate metabolism disorders was indicated by high correlation indices of the level of stimulated glucose with TNF- $\alpha$ , IL-4, fasting insulin with CRP, the Caro index with fibrinogen, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6. *Conclusions.* Analysis of the relationship between inflammation and risk factors for cardiovascular diseases revealed an increase in the severity of subclinical inflammation against the background of concomitant dyslipidemia, type 2 diabetes, obesity, and arterial hypertension, which leads to multivessel damage of the coronary arteries, instability of atherosclerotic plaques, and determines the severity of the course of coronary heart disease and development of myocardial infarction with its complications.

**Key words:** ischemic heart disease, risk factors, subclinical inflammation, atherosclerosis.

#### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Govoruha O. Yu.: [0000-0002-7238-9997](https://orcid.org/0000-0002-7238-9997)<sup>ABCDF</sup>

Turitska T. H.: [0000-0002-5333-3453](https://orcid.org/0000-0002-5333-3453)<sup>ADEF</sup>

Lapko K. Yu.: [0000-0002-7421-797X](https://orcid.org/0000-0002-7421-797X)<sup>BD</sup>

Conflict of interest / Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Govoruha Olena Yuriyivna / Говоруха Олена Юріївна

Oles Honchar Dnipro National University / Дніпровський національний університет імені Олеса Гончара

Ukraine, 49010, Dnipro 72 Gagarin Avenue / Адреса: Україна, 49010, м. Дніпро, проспект Гагаріна 72

Tel.: +380996368356 / Тел.: +380996368356

E-mail: [elenagovorukha2411@gmail.com](mailto:elenagovorukha2411@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 17.08.2022 / Стаття надійшла 17.08.2022 року  
Accepted 30.01.2023 / Стаття прийнята до друку 30.01.2023 року