

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕНОМУ НЕЙТРОФІЛІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Вірстюк Н.Г., Ковальчук Л.Є., Черкашина О.Є.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна

**Резюме.** Метою роботи було вивчення змін цитогенетичних показників нейтрофілів периферійної крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) залежно від її стадії та динаміки під впливом комплексної терапії.

**Методи.** Обстежено 59 хворих з ХСН, середній вік ( $68,2 \pm 7,3$ ) років, 26 хворих з ХСН II А стадії ФК III NYHA (I група) і 33 - II Б стадії ФК IV NYHA (II група). Залежно від лікування хворі були розподілені на протоколи А (отримували базову терапію), Б (отримували в комплексній терапії аргініну глутамат) і С (отримували в комплексній терапії аргініну глутамат і аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін). Проводили загальноклінічне обстеження. Функціональний стан геному (ФСГ) нейтрофілів периферійної крові оцінювали за аналізом інтерфазних ядер, вміст туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФа) у крові визначали імуноферментним методом.

**Результати дослідження.** Встановлено, що зміни цитогенетичних показників нейтрофілів периферійної крові у хворих із ХСН залежали від її стадії: у хворих I групи індекс хроматизації зменшувався на 11,30% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 27,03%; ядерцевий індекс – на 16,64% і 33,44% відповідно ( $p < 0,05$ ), показник морфологічно змінених ядер (МЗЯ) збільшився на 52,26% і 89,70% відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими. Кореляції між показником МЗЯ і вмістом ТНФа у крові склали ( $r = + 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Порушення функціонального стану геному є більш вираженими у хворих з ХСН II Б стадії ФК IV за NYHA порівняно з хворими з ХСН II А стадії ФК III за NYHA. Застосування в комплексній терапії у хворих з ХСН аргініну глутамату та аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну сприяє позитивній динаміці показників ФСГ нейтрофілів периферійної крові.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, цитогенетичні показники.

**Вступ.** Хвороби системи кровообігу посідають провідне місце у структурі загальної захворюваності, первинної інвалідності та загальної смертності населення Європи й, зокрема, України; їх питома вага в структурі загальної смертності збільшилася від 62,5 % (2005) до 68,0 % (2015), що становить соціально-економічний виклик для країни [1, 2]. Одним із найбільш загрозливих ускладнень, яке суттєво погіршує

якість та тривалість життя хворих із серцево-судинною патологією, є хронічна серцева недостатність (ХСН), летальність від якої коливається від 10% до 50% [3, 4].

В останні роки доведено роль запалення, апоптозу та аутоімунних реакцій в розвитку і прогресуванні ХСН [5, 6, 7, 8]. При будь-якому захворюванні патологічні зміни супроводжуються порушеннями на клітинному рівні з розладами спадкової інформації геному, що призводить до змін його функціонального стану [9, 10, 11]. У ряді наукових праць виявлено вплив поліморфізму генів на перебіг захворювань та ефективність лікування [12, 13].

**Обґрунтування дослідження.** Зміни функціонального стану геному клітин периферійної крові у хворих з ХСН залишаються недостатньо вивченими. Встановлення таких змін, їх залежності від стадії ХСН, від активності запального процесу дасть можливість прогнозувати перебіг ХСН та додатково контролювати ефективність лікування.

**Метою** роботи було вивчення змін цитогенетичних показників нейтрофілів периферійної крові у хворих із ХСН залежно від її стадії та динаміки під впливом комплексної терапії.

**Методи дослідження.** Було обстежено 59 хворих (28 чоловіків, 31 жінку) на АГ II-III стадії з ХСН, середній вік ( $68,2 \pm 7,3$ ) років, тривалість захворювання ( $7,3 \pm 4,6$ ) років. Серед обстежених було 26 хворих - II А стадії ФК III NYHA (I група) і 33 - II Б стадії ФК IV NYHA (II група). Залежно від лікування всі хворі були розподілені на протоколи А, Б і С. До протоколу А увійшло 22 хворих (12 - із ХСН II А стадії, 10 - із ХСН II Б стадії), які отримували базову терапію. До протоколу Б увійшло 25 хворих (14 - із ХСН II А стадії, 11 - із ХСН II Б стадії), які отримували базову терапію і препарат аргініну глутамату глутаргін по 10 мл 40% розчину внутрішньовенно краплинно впродовж 5 днів з наступним прийомом середника по 0,5 г тричі на день упродовж 10 днів. До протоколу С увійшло 22 хворих із ХСН II Б стадії, яким в комплексне лікування на тлі базової терапії та глутаргину включали препарат аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну імунофан у дозі 50 мкг (1,0 мл 0,5% розчину) внутрішньом'язово один раз в 3 дні в кількості 7 ін'єкцій.

ФСГ нейтрофілів периферійної крові оцінювали за аналізом інтерфазних ядер за відповідними методиками. Фарбування препаратів

здійснювали за Фьольгеном у модифікації Л.С.Ковальчук. Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою оптико-електронного комплексу "Метаскан-2". У кожному препараті вивчали по 100 інтерфазних ядер з оцінкою їх структурних характеристик: індексів хроматизації (IX), ядерцевого (ЯІ), морфологічно змінених ядер (МЗЯ) та кількості клітин з гетеропікнотичною Х-хромосомою, які містять статевий хроматин (СХ). IX вираховували за співвідношенням клітин, у ядрах яких переважає еухроматин, до кількості клітин з гетерохроматином; ЯІ – за співвідношенням ядер, які мали ядерце, до всіх вивчених ядер, МЗЯ – відсоток клітин з патологічно зміненими ядрами.

Вміст туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФа) у крові визначали імуноферментним методом (ELISA) згідно з інструкцією до тест-систем з використанням комерційних наборів фірми „ProCon“ („Протеїновий контур“, С.-Петербург). Контролем були 10 практично здорових осіб. Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 6.1 for Windows". Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Результати дослідження. Аналіз результатів дослідження дозволив виявити зміни цитогенетичних показників нейтрофілів периферійної крові у хворих із ХСН залежно від її стадії (табл.1). Зокрема, встановлено зменшення IX у хворих з ХСН ІА ФК ІІІ за NYHA на 11,30% ( $p < 0,05$ ), ХСН ІБ – на 27,03% ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими.

**Таблиця 1. Порівняльна характеристика цитогенетичних показників нейтрофілів периферичної крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від стадії (M±m)**

Показники	Здорові, n=10	ХСН ІА, n=26	ХСН ІБ, n=33
IX, ум.од.	1,15±0,06	1,02±0,09*	0,88±0,07*
ЯІ, %	6,49±0,40	5,41±0,43*	4,32±0,39*
МЗЯ, %	3,98±0,26	6,06±0,52*	7,55±0,58*

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників від таких у здорових,  $p < 0,05$ ; • – вірогідність відмінності показників при ХСН ІБ стадії від таких при ХСН ІА стадії,  $p < 0,05$ .

Вивчення ЯІ дозволило виявити його зменшення у хворих з ХСН ІА стадії ФК ІІІ за NYHA на 16,64% ( $p < 0,05$ ), ХСН ІБ стадії ФК ІV за NYHA – на 33,44% ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими.

Серед показників ФСГ нейтрофілів периферійної крові у хворих із ХСН найбільш виражено змінювалась кількість МЗЯ. Зокрема, показник МЗЯ у хворих з ХСН ІА стадії ФК ІІІ

за NYHA збільшився на 52,26% ( $p < 0,05$ ), ХСН ІБ стадії ФК ІV за NYHA – на 89,70% ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими, переважали вакуолізовані ядра, з глибокими інвагінаціями каріолеми, з відсутністю еухроматину та гетеропікнотичні.

Аналіз результатів дослідження дозволив виявити збільшення вмісту прозапального цитокіну ТНФа у крові 42 (71,19%) хворих з ХСН ФК ІІІ за NYHA і усіх хворих з ФК ІV за NYHA. Вміст ТНФа у крові наростав зі збільшенням ступеня ХСН: у хворих з ХСН ІА стадії складав (28,54±2,20) пг/мл ( $p < 0,05$ ), ХСН ІБ стадії – (53,07±2,96) пг/мл ( $p < 0,05$ ) порівняно з (19,25±1,23) пг/мл у здорових. На сьогодні встановлено, що в виникненні та розвитку СН беруть участь багато факторів, такі як імунна система і нейрогуморальна регуляція, у тому числі ТНФа [7, 8].

Аналіз результатів парного кореляційного аналізу дозволив виявити взаємозв'язки між змінами показників ФСГ нейтрофілів периферійної крові і ступенем системної запальної відповіді. Зокрема, кореляції між показником МЗЯ і вмістом ТНФа у крові склали ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на взаємообумовленість патологічного процесу і багатофакторність прогресування ХСН.

Після проведеного лікування у хворих з ХСН ІА і ІБ стадій протоколу А, які приймали базову терапію, цитогенетичні показники нейтрофілів периферичної крові вірогідно не змінилися порівняно з вихідним рівнем. Зокрема, IX залишився на рівні 1,05±0,08 і 0,96±0,08 відповідно ( $p > 0,05$ ), ЯІ – на рівні 5,72±0,49 і 4,45±0,38 відповідно ( $p > 0,05$ ), МЗЯ – на рівні 5,30±0,56 і 7,04±0,66 відповідно ( $p > 0,05$ ).

Застосування в комплексній терапії хворих протоколу Б аргініну глутамату сприяло нормалізації IX та ЯІ і значному зменшенню МЗЯ за наявності ХСН ІА стадії ФК ІІІ за NYHA і менш вираженій позитивній динаміці показників ФСГ за наявності ХСН ІБ стадії ФК ІV за NYHA ( $p < 0,05$ ), (табл.2). У хворих з ХСН ІБ стадії додаткове застосування аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну в комплексній терапії сприяло підвищенню ефективності лікування щодо позитивної динаміки показників ФСГ нейтрофілів периферійної крові. Зокрема, IX у хворих ІБ стадії протоколу Б після лікування збільшився на 10,11% ( $p < 0,05$ ), у хворих протоколу С – на 18,60% ( $p < 0,05$ ), ЯІ – на 20,27% і 33,10% відповідно ( $p < 0,05$ ), МЗЯ зменшився на 23,16% і 30,91% відповідно ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити імуномодулюючою дією препарату.

Обговорення результатів дослідження. Виявлене нами порушення співвідношення клітин у хворих на ХСН, у ядрах яких переважає еухроматин, до кількості клітин з гетерохроматином може свідчити про зменшення активності транскрипції, як першого етапу експресії генів, та зниження диференціювання клітин, що було більш вираженим за ХСН ФК ІV за NYHA порівняно з ХСН ФК ІІІ за NYHA.

**Таблиця 2. Динаміка цитогенетичних показників нейтрофілів периферичної крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від лікування, (M±m)**

Показники	Здорові, n=10	ХСН ІА, n=14, протокол Б		ХСН ІБ, n=11, протокол Б		ХСН ІБ, n=12, протокол С	
		1	2	1	2	1	2
ІХ, ум.од.	1,15± 0,06	1,01±0, 07*	1,14±0, 07	0,88±0, 07*	0,88±0, 07*	0,88±0, 07*	0,88±0, 07*
ЯІ, %	6,49± 0,40	5,45±0, 48*	6,03± 0,42	4,32±0, 39*	4,32±0, 39*	4,32±0, 39*	4,32±0, 39*
МЗЯ, %	3,98± 0,26	6,06±0, 52*	4,55± 0,40*	7,55±0, 58*	7,55±0, 58*	7,55±0, 58*	7,55±0, 58*

Примітки: \* – вірогідність відмінності від здорових,  $p < 0,05$ ; – вірогідність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ; ° – вірогідність відмінності між протоколом С і Б,  $p < 0,05$ ; 1 – до лікування, 2 – після лікування.

Зменшення ЯІ клітин крові свідчить про зниження загального метаболізму клітини і порушення функціональної активності ядерцевого апарату, які нарастають зі збільшенням стадії ХСН. Збільшення показника МЗЯ може вказувати на початок апоптозу клітини, у певній мірі обумовленого запальним процесом, про що свідчить виявлена позитивна кореляція між МЗЯ і вмістом ТНФа у крові.

Застосування в комплексній терапії у хворих з ХСН ІА стадії ФК ІІ аргініну глутамату, у хворих з ХСН ІБ стадії ФК ІІІ за NYHA – аргініну глутамату в поєднанні з аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініном сприяють позитивній динаміці показників ФСГ нейтрофілів периферичної крові. На нашу думку, такі результати можна пояснити дезінтоксикаційною здатністю аргініну глутамату та імуномодулюючою дією препарату аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну.

**Висновки.** У хворих з ХСН виявлено порушення ФСГ нейтрофілів периферичної крові. 2. Виявлено залежність зниження активності різних етапів експресії генів від важкості перебігу і стадії ХСН: зміни цитогенетичних показників є більш вираженими у хворих з ХСН ІБ стадії ФК ІІІ за NYHA порівняно з хворими з ХСН ІА стадії ФК ІІІ за NYHA. 3. Застосування в комплексній терапії у хворих з ХСН ІА стадії ФК ІІІ аргініну глутамату, у хворих з ХСН ІБ стадії ФК ІІІ за NYHA – аргініну глутамату в поєднанні з імуномодулятором аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініном сприяють позитивній динаміці показників ФСГ нейтрофілів периферичної крові.

#### Література:

1. Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. –

2016. – Додаток 3. – С. 5-14.

2. Жарінов О.Й. Первинна профілактика серцевої недостатності / О.Й. Жарінов // Здоров'я України. – 2015. Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/4178>.

3. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та співавт.] // Серцева недостатність. – Київ. – 2012. – №3. – С.60-96.

4. Воронков Л.Г. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // Л.Г. Воронков (модератор), К.М. Амосова, А.Е. Багрій, Г.В. Дзяк, О.І. Дядик, О.Й. Жарінов, Г.В. Книшов, В.М. Коваленко, О.В. Коркушко – робоча група Української асоціації кардіологів. – 2012. Режим доступу: <http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/skor-variant-rekomendaciy-2012.pdf>.

5. Маянская С.Д. Оценка влияния генетических факторов апоптоза в развитии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии / С.Д. Маянская, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов [и др.] // Кардиология. – 2013. – №3(71). – С. 41-44.

6. Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией / А. Е. Березин // Серцева недостатність. – 2015. – №2. – С.16-27.

7. Bouras G. Inflammation and Chronic Heart Failure: From Biomarkers to Novel Anti-inflammatory Therapeutic Strategies /G.Bouras, G. Giannopoulos, G. Hatzis [et al.] // Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol.10, No7.– P. 682-699. DOI: 10.2174/1573406410666140318113325.

8. Fink A.M. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure / A.M.Fink, R.C.Gonzalez, T.Lisowski [et al.] // J. Card. Fail. – 2012. – №18 (9). – P.711-716.

9. Khodadadi Iraj Evaluation of adenosine deaminase (ADA) isoenzymes activity and tumor necrosis factor-a (TNFa) concentration in chronic heart failure / Iraj Khodadadi, Mohammad Saleh Vahedi, Mohammad Abdi, Nasrin Daneshkhan, Rezgar Rahbari, Shahoo Menbari, Dara Ahmadi, Abbas Ahmadi, Fariba Lahoopour, Mohammad Saied Hakhamaneshi, Saman Javid, Bahram Nikkhoo // EXCLI Journal. – 2014. – № 13. – P. 58-66.

10. Cao L.-L. Histone modifications in DNA damage response /L.-L. Cao, C. Shen, W.-G.o Zhu // Science China Life Sciences. – 2016. – Vol. 59, Issue 3. – P. 257-270.

11. House N.C.M. Chromatin modifications and DNA repair: beyond double-strand breaks /N.C. M. House, M. R. Koch, C.H. Freudenreich //Front Genet. – 2014. – Vol. 5, No296. doi: 10.3389/fgene.2014.00296.

12. Пашкова Ю. П. Варианти SNPs- поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та відповідні структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків, мешканців Подільського

регіону України, з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю / Ю. П. Пашкова // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т.23, № 3 (Ч.2). – С.101-105.

13. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена -адренорецепторів / С. М. Пивовар // Укр. терапевт. журн. – 2016. – № 3. – С.50-55.

УДК: 616.12-008.46-07: 616-097

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНОМА НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Вирстюк Н.Г., Ковальчук Л.Е., Черкашина Е.Е.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

**Резюме.** Целью работы было изучение изменений цитогенетических показателей нейтрофилов периферической крови у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от ее стадии и динамики под влиянием комплексной терапии.

**Методы.** Обследовано 59 больных с ХСН, средний возраст ( $68,2 \pm 7,3$ ) лет, 26 больных с ХСН II А стадии ФК III NYHA (I группа) и 33 II Б стадии ФК IV NYHA (II группа). В зависимости от лечения больные были разделены на протоколы А (получали базовую терапию), Б (получали в комплексной терапии аргинина глутамат) и С (получали в комплексной терапии аргинина глутамат и аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин).

Проводили общеклиническое обследование. Функциональное состояние генома (ФСГ) нейтрофилов периферической крови оценивали по анализу интерфазных ядер, содержание фактора некроза опухоли альфа (ТНФа) в крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты исследования.** Установлено, что изменения цитогенетических показателей нейтрофилов периферической крови у больных с ХСН зависели от ее стадии: у больных I группы индекс хроматизации уменьшался на 11,30% ( $p < 0,05$ ), у больных II группы – на 27,03%; ядрышковый индекс – на 16,64% и 33,44% соответственно ( $p < 0,05$ ), показатель морфологически измененных ядер (МИЯ) увеличился на 52,26% и 89,70% соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с здоровыми. Корреляции между показателем МИЯ и содержанием ТНФа в крови составляли ( $r = + 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Нарушения функционального состояния генома более выражены у больных с ХСН II Б стадии ФК IV по NYHA по сравнению с больными с ХСН II А стадии ФК III по NYHA. Применение в комплексной терапии у больных с ХСН аргинина глутамата и аргинил альфа-ас-

партил-лизил-валил-тирозил-аргинина способствует положительной динамике показателей ФСГ нейтрофилов периферической крови.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, цитогенетические показатели.

UDC: 616.12-008.46-07: 616-097

## DYNAMICS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE GENOME OF THE PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

N.G.Virstyuk, L. Ye. Kovalchuk, E.E. Cherkashyna

SHEE “Ivano-Frankivsk national medical university”, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** The aim of the work was to study the cytogenetic changes of neutrophils indicators in the peripheral blood of patients with chronic heart failure (CHF), depending on its stage and dynamics influenced by complex therapy.

**Methods.** The study involved 59 patients with CHF, the average age ( $68.2 \pm 7.3$ ) years, 26 patients with CHF FC III NYHA (group I) and 33 – NYHA FC IV (group II). Depending on the treatment, the patients were divided into the protocols A (22 patients: 12 – with CHF FC III NYHA, 10 – with CHF FC IV NYHA, receiving basic therapy), B (25 patients: 14 – with CHF FC III NYHA, 11 – with CHF FC IV NYHA, treated by arginine glutamate in the complex treatment) and C (22 patients with CHF FC IV treated by arginine glutamate in the complex treatment and arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine). General clinical examination was performed. Functional status of the genome (FSG) of peripheral blood neutrophils was evaluated by analysis of interphase nuclei according to Feulgen in modification of L.Ye. Kovalchuk. Index of chromatinization (IC) was calculated by the ratio of cells (in their nuclei euchromatin dominates) to the number of cells with heterochromatin; nucleolus index (NI) – according to the ratio of nuclei that had nucleolus to all of the studied nuclei; figure of morphologically altered nuclei (MAN) – as percentage of cells with pathologically altered nuclei. Content of tumour-necrotizing factor alpha (TNF $\alpha$ )

in the blood was determined by ELISA method. Statistical methods were used.

**Research results.** Analysis of the research results revealed changes in cytogenetic parameters of peripheral blood neutrophils in patients with CHF, depending on its stage. IC reduction in patients of group I at 11.30%, group II - at 27.03% ( $p < 0.05$ ) was established compared with healthy, that may indicate a decrease in the activity of transcription, as the first step of gene expression, and decrease of cell differentiation. NI decreased in patients of group I at 16.64%, group II – at 33.44% ( $p < 0.05$ ) compared with healthy, indicating a

reduction in total cell metabolism and functional activity violations of nucleolar apparatus that grow with increase of stage CHF. MAN index in patients of group I increased at 52.26%, group II – at 89.70% ( $p < 0.05$ ) compared with healthy vacuolated nuclei prevailed, with deep intussusceptions of karyolemma, with no euchromatin and heteropyknotic.

Content  $TNF\alpha$  in blood grew with increasing degree of heart failure: heart failure in patients with stage IIA it was ( $28.54 \pm 2.20$ ) pg/ml ( $p < 0.05$ ), heart failure stage IIB – ( $53.07 \pm 2.96$ ) pg/ml ( $p < 0.05$ ) compared to ( $19.25 \pm 1.23$ ) pg/ml in healthy. The correlation between the MAN index and the content of  $TNF\alpha$  in blood was ( $r = + 0.39$ ;  $p < 0.05$ ), which indicates multiple-factor progression of CHF.

After the performed treatment in patients with CHF who were treated with basic therapy, cytogenetic indicators of peripheral blood neutrophils probably did not change from baseline. The use of arginine glutamate in the complex

treatment of patients according to the protocol B helped normalize the IC and NI and a significant reduction of MAN in the presence of CHF FC III in NYHA and less pronounced positive dynamics of indicators of FSG in the presence of CHF IIB stage FC IV in NYHA ( $p < 0.05$ ). In patients with CHF FC IV in NYHA the additional use of arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine in the complex treatment helped to improve the effectiveness of treatment as for the positive dynamics of indicators of FSG peripheral blood neutrophils.

**Conclusions.** Violation of the functional state of the genome is more pronounced in patients with CHF IIB stage FC IV in NYHA compared with patients with CHF IIA stage FC III in NYHA. The use of arginine glutamate and arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine in the complex treatment of patients with CHF promotes positive dynamics of FSG indicators of peripheral blood neutrophils.

**Key words:** chronic heart failure, cytogenetic characteristics.

УДК 616–071 + 616.13 + 611.018.74 + 616.12 – 008.331.1 + 616 – 056.52 + 616.72 – 002.78

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА АРТЕРІАЛЬНА ЖОРСТКІСТЬ – КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ ТА ПОДАГРОЮ

Вакалюк І.П., Середюк Н.М., Вацеба М.О.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Кафедра внутрішньої медицини №2., м. Івано-Франківськ, Україна

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення особливостей ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в поєднанні з ожирінням та подагрою. Обстежено 50 хворих на АГ II ступеня, у 32 з них діагностована супутня подагра та ожиріння, а у 18 – ізольована АГ. Всі хворі поділені в дві групи: I група (група порівняння) – 18 хворих на АГ II ступеня; II група (основна група) – 32 хворих на АГ II ступеня з подагрою та ожирінням. Аналізували динаміку індексу жорсткості аорти (ІЖА), товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМК, мм) та значення ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) та САVI-маркера (cardio-ankle vascular index). В основній групі хворих спостерігались достовірно вищі показники ІЖА, ТІМК, ЕТ-1, ШППХ та САVI-маркера, ніж у хворих без супутньої подагри та ожиріння. Неприятливий вплив, за обчисленням відношення шансів (OR 95% CI) щодо перебігу досліджуваної патології, мають усі показники, які прямо (ЕТ-1, ЕЗВД) і опосередковано, через підвищення ШППХ, САVI-маркера, або посилення ригідності (ІЖА, ТІМК), погіршують функцію судинної стінки. Клініко-

патогенетичні та функціональні аспекти ендотеліальної дисфункції та артеріальної жорсткості недостатньо вивчені у хворих з АГ, подагрою та ожирінням. Зміни артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції можуть мати не тільки прогностичне значення, але і враховуватись при виборі терапевтичних підходів до лікування такої групи хворих.

**Ключові слова:** артеріальна жорсткість, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, подагра, ожиріння.

**Вступ.** Зниження пружно-еластичних властивостей артерій та підвищення їх ригідності є однією з доклінічних ознак ураження органів-мішеней [3]. Потовщення стінок артерій внаслідок гіпертрофії та гіперплазії гладком'язових клітин медії, збудження сполучнотканинного матриксу, бідного на еластин, значно погіршує жорсткість артерій, що призводить до зниження їх здатності змінювати свій діаметр у відповідь на коливання артеріального тиску [3,5]. Встановлено, що ригідність стінки аорти корелює із швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ). Цей показник вважається золотим стандартом вимірювання ригідності судин і