







Імунопатологічні реакції, ендотеліальна дисфункція та патологічний ангіогенез як незалежний механізм розвитку дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із серцевою недостатністю коронарогенного та некоронарогенного ґенезу

О. В. Распутняк *^{1,B,D}, Т. І. Гавриленко ^{2,C}, К. В. Руденко ^{1,A}, Н. О. Рижкова ^{2,B},
О. А. Підгайна ^{2,B,E}, О. В. Рибаківа ^{1,F}, В. П. Залевський ^{1,B}, О. М. Ломаковський ^{2,B}

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, ²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Продовження вивчення потребують прояви та роль імунопатологічної реакції, патологічного ангіогенезу, а також ендотеліальної дисфункції в розвитку дезадаптивного ремоделювання серця в разі розвитку важкої серцевої недостатності.

Мета роботи – вивчити особливості імунопатологічної реакції (імунозапальної та аутоімунної), а також прояви патологічного ангіогенезу й ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із дезадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) при важкій серцевій недостатності коронарогенного та некоронарогенного ґенезу.

Матеріали та методи. Обстежили 94 осіб: 20 практично здорових пацієнтів склали групу контролю, а 74 пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) III–IV класу NYHA з дезадаптивним ремоделюванням ЛШ поділили на дві групи залежно від етіології СН. Перша група – 31 пацієнт із СН коронарогенного ґенезу, друга – 43 хворих на СН некоронарогенного ґенезу.

Усім пацієнтам виконали коронарорентрографію та ехокардіографію, визначили кількість і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові (проточна цитометрія). Імунозапальні реакції характеризували за наявністю фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) і за концентрацією С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові (імуноферментний аналіз). Для характеристики аутоімунізації визначали рівень автоантитіл проти антигенів міокарда та судин в реакції споживання комплементу. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) і судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) (ІФА метод).

Результати. Встановили, що незалежно від етіології СН ЛШ дезадаптивне ремоделювання асоціюється з активацією імунної системи: збільшенням загального пулу та субпопуляцій Т-лімфоцитів, активацією системного запалення (С-реактивний білок), активацією аутоімунного процесу з підвищенням кількості автоантитіл до міокарда та судин, патологічним ангіогенезом, про що може свідчити низький рівень ФНП- α й істотно підвищений рівень СЕФР, а також з ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ЕТ-1 і СЕФР).

Висновки. Істотно підвищені рівні СЕФР можна вважати додатковим інтегральним маркером, що характеризує імунне запалення, ендотеліальну дисфункцію та патологічний ангіогенез та є підставою для визначення незворотного ремоделювання серця при важкій серцевій недостатності.

Ключові слова:

серцева недостатність, дезадаптивне ремоделювання лівого шлуночка, патологічний ангіогенез, фактор некрозу пухлин- α , судинний ендотеліальний фактор росту, ендотелін-1.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 175-183

*E-mail: rasputnik.olga@gmail.com

Immunopathological reactions, endothelial dysfunction and pathological angiogenesis as independent mechanisms of maladaptive left ventricular remodeling in ischemic and nonischemic heart failure patients

O. V. Rasputniak, T. I. Havrylenko, K. V. Rudenko, N. O. Ryzhkova, O. A. Pidhaina, O. V. Rybakova, V. P. Zalevskyi, O. M. Lomakovskiy

Regardless of the great progress in studying the heart failure (HF) pathophysiology, the question about involvement of immune cells activation, systemic inflammation, inflammatory cytokine dysregulation and endothelial dysfunction in maladaptive left ventricular (LV) remodeling in ischemic and nonischemic HF patients is still open to discussion.

The aim was to study the characteristics of immunopathological reactions (immunoinflammatory and autoimmune), endothelial dysfunction and pathologic angiogenesis in maladaptive LV remodeling in ischemic and nonischemic HF patients.

Materials and methods. A total of 20 healthy volunteers, 31 ischemic HF patients (group 1) and 43 nonischemic HF patients (group 2) were enrolled in the study. All the patients underwent coronarography, ventriculography, echocardiographic examination. The main lymphocyte subset counts (flow cytometry), serum concentration of C-reactive protein (CRP), vascular endothelial growth factor A (VEGF), TNF α , endothelin-1 (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)), autoantibodies to myocardium and vessels were detected.

Results. Regardless of the HF etiology, all the examined patients demonstrated echocardiographic features of maladaptive LV remodeling and severe intracardiac hemodynamic disorders that was associated with immune system activation, namely increased total and subset lymphocyte counts, chronic systemic inflammation (CRP), autoimmune process with an increase in autoanti-

Key words:

heart failure, left ventricular remodeling, pathological angiogenesis, TNF-alpha, VEGF, endothelin-1.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 175-183

bodies to myocardium and vessels, and endothelial dysfunction (increased endothelin-1 and VEGF). Under-expression of TNF- α combined with over-expression of VEGF seemed to indicate pathological angiogenesis in ischemic and nonischemic HF patients

Conclusions. Significantly increased VEGF levels in heart failure patients can be considered as additional integral key marker of immune inflammation, endothelial dysfunction and pathological angiogenesis and may indicate maladaptive cardiac remodeling in severe heart failure.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование левого желудочка, патологический ангиогенез, фактор некроза опухоли- α , сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 175-183

Иммунопатологические реакции, эндотелиальная дисфункция и патологический ангиогенез как независимый механизм развития дезадаптивного ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью коронарогенного и некоронарогенного генеза

О. В. Распутняк, Т. И. Гавриленко, К. В. Руденко, Н. А. Рыжкова, Е. А. Подгайна, Е. В. Рыбакова, В. П. Залевский, А. Н. Ломаковский

Более глубокого изучения требуют проявления и роль иммунопатологической реакции, патологического ангиогенеза, а также эндотелиальной дисфункции в развитии дезадаптивного ремоделирования сердца при сердечной недостаточности.

Цель работы – изучение особенностей иммунопатологических реакций (иммуновоспалительной и аутоиммунной), эндотелиальной дисфункции и патологического ангиогенеза у пациентов с дезадаптивным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) при сердечной недостаточности (СН) коронарогенного и некоронарогенного генеза.

Материалы и методы. Обследовали 94 человека: 20 практически здоровых лиц составили группу контроля, а 74 пациента с СН III–IV класса NYHA с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ поделили на две группы в зависимости от этиологии СН. Первая группа – 31 пациент с СН коронарогенного генеза, вторая – 43 больных СН некоронарогенного генеза.

Всем пациентам выполнена коронароангиография и эхокардиография, определяли количество и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (проточная цитометрия). Иммуновоспалительные реакции характеризовали по содержанию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и по концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (иммуноферментный анализ). Для характеристики аутоиммунизации определяли уровень аутоантител против антигенов миокарда и сосудов в реакции потребления комплемента. Эндотелиальную дисфункцию оценивали по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) (ИФА-метод).

Результаты. Установили, что независимо от этиологии СН ЛЖ дезадаптивное ремоделирование ассоциируется с активацией иммунной системы, а именно увеличением общего пула и субпопуляций Т-лимфоцитов, активацией системного воспаления (С-реактивный белок), активацией аутоиммунного процесса с повышением количества аутоантител к миокарду и сосудам, патологическим ангиогенезом (низкий уровень ФНП α и значительно повышенный уровень СЭФР), а также с эндотелиальной дисфункцией (повышение уровня ЭТ-1 и СЭФР).

Выводы. Значительное повышение уровня СЭФР можно считать дополнительным интегральным маркером, который характеризует иммунное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и патологический ангиогенез, а также является основанием для определения необратимого ремоделирования сердца при тяжелой сердечной недостаточности.

Останнє десятиліття характеризується фундаментальними змінами в розумінні патогенезу, а відтак і змінами у стратегії лікування серцевої недостатності (СН) завдяки впровадженню у клінічну практику новітніх технологій впливу на її етіологію (реваскуляризація міокарда, імплантація ресинхронізаційних пристроїв тощо) [1–3].

Незважаючи на це, серцева недостатність є однією з найважливіших і невіршених проблем сучасної кардіології, оскільки прогноз для пацієнтів із СН невтішний, а рівень захворюваності та смертності надзвичайно високий [1–4].

Хоча нейрогуморальну активацію вважають одним із провідних механізмів формування та прогресування СН, застосування стратегій впливу на цей механізм за допомогою інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину II, бета-блокаторів, інгібіторів рецепторів мінералокортикоїдів показало, що на певному етапі розвитку СН її прогрес стає незалежним ані від етіології, ані від активації нейрогуморальної системи [4].

Зважаючи на етіологію, якщо виключити сімейні форми дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), розрізняють коронарогенну (пов'язану з ураженням коронарних артерій) і некоронарогенну (велика група захворювань, коли коронарні артерії не вражені) серцеву недостатність.

Зміни в міокарді як органі-мішені, що відбуваються при коронарогенній і некоронарогенній ДКМП та супроводжуються прогресуванням систолічної неспроможності серця, називають ремоделюванням серця. Доведено, що інтенсивність клінічних ознак і прогноз при СН прямо залежить від виразності ремоделювання [4–7].

Цей процес охоплює певні зміни на молекулярному та клітинному рівні в міокарді, а також зміни в інтерстиції серця (екстрацелюлярному матриксі), результатом яких є клінічна маніфестація (симптоми СН), та проявляється змінами розміру (збільшення, кардіомегалія), форми (сферичність), структури (розвиток фіброзу, активація апоптозу) та функції (зниження серцевого викиду) серця [4,5,7].

Якщо процес ремоделювання серця при хронічній серцевій недостатності (ХСН) запускає тривала нейрогуморальна активація, що спричинена етіологічними чинниками, то на певному етапі розвитку СН власне ремоделювання стає нейрогормонально незалежним механізмом, який зумовлює незворотне прогресування серцевої недостатності та таке критичне погіршення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), що тільки трансплантація стає можливим порятунком [2–4,6,7].

Механізм розвитку такого дезадаптивного ремоделювання залишається предметом наукових дебатів. У цьому аспекті потребують вивчення імунозапальні й автоімунні реакції на тлі ендотеліальної дисфункції, що можуть бути механізмом, що відповідальний за незворотне та незалежне від нейрогормональної активності прогресування ремоделювання серця, а також за прогресивне зниження його скоротливої здатності у хворих на серцеву недостатність [7–9].

Мета роботи

Вивчити особливості імунопатологічної реакції (імунозапальної та автоімунної), а також прояви патологічного ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із дезадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка при важкій серцевій недостатності коронарогенного та некоронарогенного ґенезу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 94 осіб: 20 практично здорових осіб (група контролю) та 74 пацієнтів із СН III–IV класу NYHA. Хронічну серцеву недостатність діагностували згідно з рекомендаціями щодо діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1,2]. Пацієнтам із клінічними ознаками серцевої недостатності виконали коронарорентрографію, за результатами якої хворих поділили на дві групи: 1 – 31 особа з ураженнями коронарних артерій (середній вік – $56,9 \pm 1,9$ року, фракція викиду (ФВ) ЛШ – $26,9 \pm 1,5$ %) – коронарогенна ДКМП; 2 група – 43 пацієнти без уражень коронарних артерій (середній вік – $37,2 \pm 2,4$ року, ФВ ЛШ – $28,3 \pm 1,2$ %) – некоронарогенна ДКМП. 18 пацієнтів групи 1 мали в анамнезі інфаркт міокарда. В усіх хворих були клінічні ознаки ХСН протягом 0,5–1,5 року й отримували базову медикаментозну терапію серцевої недостатності в максимально переносних дозах.

Діагноз ХСН встановлювали, базуючись на скаргах хворого, відомостях щодо анамнезу захворювання, показниках гемодинаміки та скоротливої функції за даними ЕхоКГ. Під час ЕхоКГ оцінювали кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ), кінцево-систолический розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП).

Для визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки всім хворим першої та другої груп виконували вентрикулографію. Вимірювали систолічний тиск у лівому шлуночку (СТ ЛШ), початковий і кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку (ПДТ ЛШ, КДТ ЛШ), систолічний тиск у правому шлуночку (СТ ПШ), початковий і кінцевий діастолічний тиск у правому шлуночку (ПДТ ПШ, КДТ ПШ), систолічний і діастолічний тиск у легеневій артерії (СТ ЛА, ДТ ЛА).

Реваскуляризацію міокарда виконали 20 пацієнтам 1 групи, у двох із них реваскуляризацію поєднано з імплантацією ресинхронізаційних пристроїв. В 11 пацієнтів 1 групи реваскуляризація не виконана через високий ризик операції у зв'язку з важкістю клінічних і гемодина-

мічних проявів серцевої недостатності. Трьом із цих 11 пацієнтів імплантували ресинхронізаційні пристрої, ще одному хворому першої групи виконали радіочастотну абляцію тріпотіння передсердь.

У другій групі 26 пацієнтам призначили ресинхронізаційну терапію. Всі пацієнти першої та другої груп отримували базову медикаментозну терапію серцевої недостатності в максимально переносних дозах.

У всіх обстежених параметри імунологічної реактивності визначали, порівнюючи з відповідними показниками 20 практично здорових осіб (група контролю).

Матеріал для імунологічного дослідження – периферична кров (ПК), яку брали натще.

У всіх пацієнтів 1 і 2 груп, у групі контролю для характеристики показників імунної реактивності визначали кількість і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові за рівнем експресії поверхневих клітинних маркерів за допомогою проточної лазерної цитофлуориметрії (цитометр FACScan фірми Becton Dikenson, США), використовуючи моноклональні антитіла виробництва Caltag laboratories, США. Визначали вміст клітин, що мають мембранні фенотипи CD3⁺19⁻ (Т-Лф), CD3⁺4⁺ (Т-хелпери), CD3⁺8⁺ (цитотоксичні Т-клітини), CD3⁺16⁺ (NK-клітини), CD3⁺19⁺ (В-Лф).

Імунозапальні реакції оцінювали за наявністю фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) та за концентрацією С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові. Рівні СРБ (тест-система DAI, США), ФНО- α , (тест-система ProCon, РФ) визначали за методом ІФА. Для характеристики автоімунізації визначали рівень автоантитіл проти антигенів міокарда та судин у реакції споживання комплекменту. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) та судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). Уміст СЕФР та ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнтів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів Invitrogen (США) і Biomedica Gruppe (Австрія) відповідно за інструкцією виробника.

Облік ІФА здійснили на імуноферментному аналізаторі iEMS LabSystems (Фінляндія).

Результати опрацювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Дані наведені як середнє значення \pm помилка середнього арифметичного. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Виконали параметричний кореляційний аналіз Пірсона між показниками імунної реактивності та показниками ремоделювання серця.

Результати

Результати, що отримали під час ЕхоКГ, показали: в пацієнтів обох груп істотно знижена скоротливість ЛШ, а це проявлялось у значущому зниженні фракції викиду ЛШ ($26,9 \pm 1,5$ % у групі коронарогенної ДКМП та $28,3 \pm 1,2$ % у групі пацієнтів із некоронарогенною ДКМП). В обох групах пацієнтів із серцевою недостатністю виявили ознаки вираженого дезадаптивного ремоделювання серця, що характеризувались істотним збільшенням розмірів ЛШ (кінцево-діастолічного та кінцево-систолического), його об'ємів (кінцево-діастолічного

Таблиця 1. Показники серцевої гемодинаміки пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу за даними ЕхоКГ

Показники, одиниці вимірювання	Референтні значення	1 група	2 група
КДР ЛШ, см	4,9 ± 0,6	7,1 ± 0,3	7,0 ± 0,2
КСР ЛШ, см	3,7 ± 0,2	6,1 ± 1,3	6,0 ± 0,2
КДО ЛШ, мл	109,7 ± 11,4	280,1 ± 24,9	270,9 ± 13,6
КСО ЛШ, мл	34,9 ± 7,2	204,1 ± 16,7	192,0 ± 12,0
ФВ ЛШ, %	65,6 ± 7,9	27,4 ± 1,7	28,3 ± 1,2
ЛП, см	3,8 ± 0,3	5,3 ± 0,1	5,7 ± 0,2

Таблиця 2. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу за даними вентрикулографії

Показники, одиниці вимірювання	Референтні значення	1 група	2 група
СТ ЛШ, мм рт. ст.	100–130	134,3 ± 10,0	108,4 ± 5,9
ПДТ ЛШ, мм рт. ст.	0–5	7,7 ± 1,7	9,3 ± 2,3
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	5–10	25,8 ± 3,1	24,4 ± 2,8
СТ ПШ, мм рт. ст.	25–35	68,0 ± 4,6	52,3 ± 4,4
ПДТ ПШ, мм рт. ст.	0–5	3,40 ± 0,96	8,1 ± 3,1
КДТ ПШ, мм рт. ст.	5–10	12,6 ± 1,6	15,7 ± 2,7
СТ ЛА, мм рт. ст.	25–35	67,6 ± 4,6	55,7 ± 3,6
ДТ ЛА, мм рт. ст.	5–10	32,8 ± 2,2	27,4 ± 2,4

Таблиця 3. Імунологічні показники в пацієнтів із СН коронарогенного (1 група) та некоронарогенного (2 група) ґенезу

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група	1 група	2 група
Абсолютна кількість лімфоцитів, ×10 ⁹ /л	1,80 ± 0,02	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2*	1,8 ± 0,3*
CD3 ⁺ 4 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,70 ± 0,04	0,9 ± 0,1*	1,0 ± 0,2*
CD3 ⁺ 8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,50 ± 0,03	0,7 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*
ФНП-α, пг/мл	49,8 ± 4,4	9,2 ± 1,3*	16,1 ± 3,3*
СРБ, мг/л	1,3 ± 0,2	9,4 ± 1,1*	8,0 ± 0,9*
ЕТ-1, фмоль/л	0,20 ± 0,04	0,7 ± 0,3*	1,4 ± 0,4*
СЕФР, пг/мл	174,4 ± 14,2	1029,2 ± 213,1*	915,6 ± 110,2*
ААТ до міокарда, у. о.	0	19,5 ± 2,0*	19,7 ± 1,0*
ААТ до судин, у. о.	0	13,8 ± 1,8*	16,1 ± 1,0*

*: вірогідна різниця показників щодо контрольної групи, p < 0.05.

та кінцево-систоличного), а також суттєвим збільшенням розмірів лівого передсердя. Результати ЕхоКГ дослідження наведені в таблиці 1.

Показники гемодинаміки, що отримані під час ЕхоКГ дослідження, у групах вірогідно не відрізнялися.

Результати вентрикулографії (табл. 2) показали, що в пацієнтів обох груп виявили надзвичайно виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, як-от суттєве підвищення і початкового, і кінцево-діастолічного тиску в лівому та правому шлуночках, а також виражену гіпертензію в легеневій артерії; це свідчить про виражену декомпенсацію роботи і лівого, і правого шлуночків.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що отримані під час вентрикулографії, у групах вірогідно не відрізнялись.

Показники, що одержані під час імунологічного обстеження пацієнтів обох груп і групи контролю, наведені в таблиці 3. Імунологічне обстеження хворих обох груп

показало вірогідне підвищення субпопуляцій лімфоцитів унаслідок збільшення їхньої абсолютної кількості.

Лімфоцити – єдині клітини в організмі, чий розвиток не завершується без утручання зовнішніх факторів, антигенів. Саме реакція лімфоцитів на антигенні стимули є основою адаптивної імунної відповіді: активація антигеном специфічних клонів лімфоцитів і диференціювання їх в ефекторні клітини забезпечує видалення антигена з організму [18,19].

Виявлене істотне підвищення кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺19⁺) та їхніх субпопуляцій (CD3⁺4⁺ і CD3⁺8⁺) свідчить, що вони можуть зумовлювати активніший і швидший розвиток і запального процесу, й імунної відповіді, що залежать від здатності імунокомпетентних клітин секретувати цитокіни, зокрема судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), ФНПα, а також СРБ.

Цитокіни – біологічно активні речовини, які мають характеристики тканинних гормонів, відіграють особливо важливу роль у розвитку запальної та імунної відповіді. Вважають, що ФНПα – один із головних прозапальних цитокинів [5,8]. У нормі він відіграє фундаментальну фізіологічну роль, беручи участь в імунорегуляції, але в деяких випадках здатен викликати патологічну дію, спричиняючи розвиток і прогресування запалення, мікросудинної гіперкоагуляції, гемодинамічних порушень і метаболічного виснаження (кахексія) при різних захворюваннях людини інфекційної та неінфекційної природи [5,8,12–14].

Хоча основними продуцентами цього цитокіну є мононуклеарні фагоцити, в експериментальних роботах показано: кардіоміоцити можуть продукувати ФНПα самостійно у відповідь на підвищення напруження стінки серця, яке відбувається у разі підвищення кінцево-діастолічного тиску [8]. Біологічно активна розчинна форма ФНПα утворюється з мембрано-асоційованої, виявляє біологічну активність після зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами, що експресовані на багатьох клітинах, зокрема на кардіоміоцитах і клітинах судинного ендотелію.

У пацієнтів обох груп, тобто незалежно від етіології серцевої недостатності, вміст ФНПα суттєво нижчий, ніж у контрольній групі (табл. 3), хоча вважають обов'язковим підвищення рівня цього цитокіну в разі серцевої недостатності [14].

Для пояснення результатів, що одержали, надзвичайно цікаві дані, опубліковані Neba et al. [15], які в досліді на щурах показали: ФНПα, крім прозапальних, має анти-проангіогенні ефекти, що залежать від його рівня у крові. Автори повідомляють, що низькі концентрації ФНПα промотують, а високі концентрації цього цитокіну інгібують ангиогенез. Отже, для збільшення ангиогенезу потрібні низькі, а не високі концентрації цього важливого цитокіну.

Цей подвійний ефект ФНПα може бути залежним від балансу між ангиогенними й антиангиогенними факторами, індукованими через цей цитокін судинним ендотеліальним фактором росту (СЕФР).

СЕФР – головний регулятор утворення мікросудин, у тому числі капілярів. Але СЕФР необхідний не лише для формування нормальних судин, але і для їхнього дозрівання та функціонування. Тривале зниження концентрації або блокада СЕФР призводять до погіршення виживаності ендотеліальних клітин, зменшення кількості термінальних артерій і капілярів у тканинах [16,17].

СЕФР притаманна ще одна функція – модуляція запалення шляхом активації хемотаксису й інфільтрації тканин моноцитами/макрофагами та лімфоцитами [20,21].

У наших дослідженнях концентрація СЕФР у хворих із СН і коронарогенного, і некоронарогенного ґенезу вірогідно (майже у 6 разів у 1 групі та в 5,3 раза у групі 2) перевищувала відповідні рівні в контрольній групі. Це може свідчити про активацію імунного запалення, а також про активацію патологічного ангиогенезу, ендотеліальну дисфункцію в обстежених.

Низький рівень ФНП α , але підвищений рівень СЕФР у пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від її етіології можна пояснити підвищеною потребою міокарда у васкуляризації на стадії дезадаптивного ремоделювання [22].

Щодо ендотеліальної дисфункції відомо, що в разі тривалого ушкодження ендотелію починає відігравати ключову роль у патогенезі низки системних патологій, як-от артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, інсульту, інфаркту, цукрового діабету, серцевої недостатності тощо [9–11].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є також однією з ключових ланок серцево-судинного континууму. У розвитку ремоделювання серця при серцевій недостатності роль ЕД залишається недостатньо вивченою [9–12].

Секреторна активність ендотелію залежить від його функціонального стану, який визначається насамперед інформацією, що він отримує. Ушкодження ендотелію викликає вазоспазм шляхом виділення у кровотік потужного вазоконстриктора ендотеліну-1.

В обстежених хворих на серцеву недостатність в обох групах, тобто незалежно від етіології СН, виявили вірогідне збільшення рівня ET-1 порівняно з групою контролю в 7 разів у пацієнтів 1 групи та у 3,5 раза в пацієнтів 2 групи. Це свідчить про надзвичайну вираженість ендотеліальної дисфункції в разі важкої серцевої недостатності.

Активність системного запалення в організмі визначають за вмістом у сироватці крові СРБ. Відзначимо, що ФНП- α – потужний стимулятор такої системної реакції організму, як синтез білків гострої фази, до яких належить С-реактивний білок.

Збільшення рівня класичного білка гострої фази – СРБ – характерна ознака запалення та тканинної деструкції. Збільшення концентрації СРБ навіть у межах нормальних значень (майже 3 мг/л) пов'язане з підвищеним ризиком виникнення гострого коронарного синдрому та показує субклінічне запалення судинної стінки, тобто ендотеліт [23].

У всіх обстежених і в 1 групі, і 2 групі концентрація СРБ у сироватці крові вірогідно вища за відповідний показник у групі контролю (в 7 разів у 1 групі, у 6 разів у 2 групі) (табл. 3).

Варто відзначити, що цей білок гострої фази – не тільки маркер запалення, але й бере участь у виникненні та прогресуванні захворювання, оскільки СРБ запускає класичний шлях активації комплементу; активує макрофаги, стимулює вироблення ними тканинного фактора, вільних радикалів; активує В-, Т-лімфоцити та натуральні кілери [23].

Гуморальна імунна відповідь – кульмінація низки клітинних і молекулярних взаємодій, що відбуваються

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між показниками серцевої гемодинаміки та імунної реактивності

Показник	1 група	2 група
СЕФР – КДР ЛШ	+0,55	–
СЕФР – КДО ЛШ	+0,75	–
СЕФР – КСР ЛШ	+0,63	–
СЕФР – ФНП α	–0,54	–0,41
ФНП α – КДО ЛШ	–0,41	–
СЕФР – СРБ	+0,40	+0,30
ЕТ 1 – СРБ	+0,40	–
ЕТ 1 – СТ ПШ	–	+0,40
ЕТ 1 – ПДТ ПШ	–	+0,50

в певній послідовності: Т-клітини розпізнають антиген, представлений їм антиген-презентуючими клітинами, та переходять в активований стан; Т-хелпери презентують В-лімфоцитам антигенні фрагменти; активовані В-лімфоцити проліферують і диференціюються в антитіло-утворювальні клітини; починається синтез антитіл, і від їхнього класу залежить інтенсивність і характер імунної відповіді.

Антитіла (імуноглобуліни) – особливий клас глікопротеїнів, що наявні на поверхні В-лімфоцитів як мембранозв'язані рецептори, в сироватці крові та тканинній рідині як розчинні молекули, що мають здатність вибірково зв'язуватися з антигенами. Для кожного антигена формуються відповідні йому плазматичні клітини, які виробляють специфічні для цього антигена антитіла [24].

Автоімунні реакції розвиваються в разі порушення розвитку та підтримки автотолерантності. Прояви цих реакцій залежать від характеру імунних механізмів, які переважають під час відповіді на автоантиген.

Як чужорідні автоантигени можуть розпізнаватися й автоантигени, які утворилися внаслідок змін в організмі деяких функцій органів і структур, як-от у випадку пошкодження тканини, запального процесу або впливу ліків. Автоантитіла відіграють передусім фізіологічну, захисну роль в організмі. Вони сприяють видаленню старих, пошкоджених клітин, шляхом зв'язування зі специфічним рецептором, а також видаленню продуктів метаболізму та підтримці антигенного гомеостазу. Макрофаги розпізнають цей рецептор і видаляють старі клітини [25].

Підтвердженням того, що автоантитіла відіграють патогенну роль у разі будь-якої нозологічної форми, є факт виявлення їх у великій кількості порівняно з контрольною групою [26].

У нашій роботі визначали автоантитіла до тканин міокарда та судинної стінки в реакції споживання комплекменту. Суть реакції полягає в тому, що коли до свіжої сироватки, яка містить антитіла, додати гомологічний антиген, то активність комплекменту цієї сироватки знизиться в результаті його «споживання» комплексом антиген – антитіло. Ступінь реакції визначають в умовних одиницях: 0–10 ум. од. – Н (низький ступінь активності), 20 і 30 ум. од. – В (високий ступінь активності).

В усіх обстежених незалежно від етіології серцевої недостатності виявили підвищені титри автоантитіл до міокарда та судинної стінки.

Під час кореляційного аналізу виявили кореляційні зв'язки між показниками дезадаптивного ремоделювання серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки з показниками імунної реактивності й ендотеліальної дисфункції (табл. 4).

Обговорення

Серцева недостатність і несприятливе ремоделювання серця – спільний фінал для багатьох серцево-судинних захворювань. І якщо на перших стадіях серцевої недостатності ремоделювання є адаптивним процесом, який допомагає міокарду протидіяти механічному стресу, то з прогресуванням ремоделювання відбувається незворотне пошкодження кардіоміоцитів й екстрацелюлярного матриксу. На пізніх стадіях, на жаль, цей корисний адаптивний процес майже завжди стає дезадаптивним і є доведеною негативною прогностичною детермінантою [4,27]. Механізм, відповідальний за розвиток незворотного ремоделювання та перехід серцевої недостатності від стадії компенсації до стадії декомпенсації, залишається не до кінця зрозумілим.

Застосували комплексний підхід, дослідивши вплив імунопатологічних реакцій (імунозапальної та аутоімунної), а також ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із важкою (III–IV клас NYHA) серцевою недостатністю коронарного та некоронарного генезу на розвиток дезадаптивного ремоделювання серця.

Результати дослідження показали, що виражене ремоделювання серця наявне в усіх хворих із важкою СН незалежно від її етіології. Дезадаптивне ремоделювання асоціюється з активацією імунної системи: збільшенням загального пулу та субпопуляцій Т-лімфоцитів, активацією системного запалення (С-реактивний білок), активацією аутоімунного процесу з підвищенням кількості аутоантитіл до міокарда та судин, патологічним ангіогенезом, про що свідчили низький рівень ФНПа й істотно підвищений рівень СЕФР, а також з ендотеліальною дисфункцією (підвищення рівня ET-1 і СЕФР) у всіх обстежених незалежно від етіології серцевої недостатності.

Відомо, що ФНПа відіграє ключову роль у розвитку запальної реакції та імунної відповіді, а також що про-запальні цитокіни, в тому числі ФНО- α , секретуються активованими Т-лімфоцитами [13,14].

Важливо навести схематичну послідовність подій, що відбуваються в організмі у відповідь на дію пошкоджувального агента (мікроорганізм, травма, вплив токсинів тощо). Тривалий час розрізняли два окремі процеси: запалення (обмеження та репарація пошкодження) та імунна відповідь (специфічна нейтралізація в організмі збудників, що потрапили в організм, та створення несприйняття на випадок повторного контакту з мікроорганізмом) [8,12].

Але насправді ці процеси нероздільні, оскільки більшість клітинних елементів і біологічно активних речовин, задіяних у захисних реакціях організму, одночасно беруть участь у розвитку запальної реакції та імунної відповіді.

ФНПа бере безпосередню участь у регуляції всіх ланок запального процесу. Він стимулює альтерацію, а також адгезію імункомпетентних клітин до ендотеліальних клітин судин [12].

Щодо ендотеліальної дисфункції, то логічно припустити, що вона не може не впливати на прогрес ремоделювання серця.

Згідно з сучасними уявленнями, в нормі ендотелій – активний орган, який бере активну участь у численних регуляторних функціях в організмі, зокрема імунній

відповіді та запаленні (продукція ендотеліальними клітинами про- і протизапальних факторів). Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, що активно вивчають протягом понад десятиріччя, досі не втратила актуальності не тільки через широкий спектр захворювань, з якими асоційована ендотеліальна дисфункція, не тільки внаслідок різноманіття процесів, що перебувають під контролем судинного ендотелію, але й через те, що у сфері дослідження патофізіологічних механізмів, які лежать в основі порушення функціонального стану судинного ендотелію, залишається чимало невивчених аспектів. До них належить і питання ЕД як механізму незворотності прогресування ремоделювання серця у разі розвитку СН.

Ендотелін-1, який є потужним вазоконстриктором, негативно впливає на інотропну функцію міокарда шляхом збільшення післянавантаження серця через підвищення загального периферичного опору та звуження коронарних артерій. Доведено роль ET-1 у модуляції структурного ремоделювання серця та судин, а також у визначенні найближчого та віддаленого прогнозу у хворих із важкою СН [9–11].

У фаховій літературі наведений також погляд на ендотеліальну дисфункцію при серцевій недостатності як на ендотеліт [11]. Згідно з цією позицією, запалення може активувати системний ендотеліт. Цей процес призводить до затримки рідини через судинні, ниркові та нейрогормональні механізми, а застій та активація розтягнення ендотелію погіршують стан уже наявного системного ендотеліту, що призводить до констрикції вен, спричиняючи централізацію кровообігу. Централізація кровообігу зумовлює погіршення скоротливості серця та подальше затримання рідини, замикається хибне коло, що проявляється декомпенсацією [27].

Щодо результатів нашого дослідження, істотне підвищення рівня ET-1, що свідчило про виражену ендотеліальну дисфункцію, а також суттєве підвищення рівня СРБ, виявили в обох групах. Це підтверджує теорію системного ендотеліту за наявності СН.

У 1 групі отримали позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ET-1 і систолічним тиском у правому шлуночку ($r = +0,4, p < 0,05$), початковим діастолічним тиском у правому шлуночку ($r = +0,5, p < 0,05$).

СЕФР – основний регулятор утворення мікросудин, зумовлює вазодилатацію, підвищує проникність судин, впливає на виразність запального процесу та є сполучною ланкою між ангіогенезом і запаленням. Треба зазначити, що фізіологічні функції СЕФР залежать від його рівнів. Значення високих рівнів СЕФР у патогенезі СН не з'ясовано.

На експериментальних моделях довели, що захисні функції притаманні лише низьким рівням СЕФР, а у хворих обох груп, яких обстежили, спостерігали істотне підвищення рівня СЕФР. Встановили позитивні кореляційні зв'язки між рівнями СЕФР і СРБ ($r = +0,4, p < 0,05$ у 1 групі, $r = +0,3, p < 0,05$ у 2 групі), що свідчить про чималу вираженість системного й імунного запалення при СН незалежно від її генезу.

Zheng W. et al. в експерименті показали: розтягнення кардіоміоцита, що відбувається при ремоделюванні серця, викликає експресію СЕФР й у власне ендотеліальних клітинах, і коронарних мікроваскулярних клітинах [28].

Тобто ремоделювання, яке на початку розвитку серцевої недостатності спричинене активацією нейрогуморальної системи, надалі прогресує завдяки гіперсекреції СЕФР, активації імунного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Про патологічний ангиогенез у разі важкої (III–IV клас NYHA) серцевої недостатності в пацієнтів і першої, і другої груп свідчать низькі рівні ФНП α і надзвичайно високі рівні СЕФР у сироватці крові порівняно з відповідними показниками у групі контролю.

Про вплив високих рівнів СЕФР на дезадаптивне ремоделювання ЛШ свідчать позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СЕФР і КДР ЛШ ($r = +0,5, p < 0,05$), між рівнем СЕФР і КСР ЛШ ($r = +0,6, p < 0,05$), між рівнем СЕФР і КДО ЛШ ($r = +0,8, p < 0,05$) у групі 1. У цій самій групі виявили і негативний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП α і КДО ЛШ ($r = -0,4, p < 0,05$).

За результатами, що одержали, у разі прогресування серцевої недостатності та ремоделювання серця в пацієнтів із СН III–IV ФК NYHA утворюється хибне коло, в якому беруть участь первинне пошкодження кардіоміоцитів різної етіології, активація імунного запалення, системного запалення, автоімунного процесу, патологічний ангиогенез й ендотеліальна дисфункція, надалі – ще більше пошкодження кардіоміоцитів, прогресування ремоделювання серця й так по колу, поки процес ремоделювання стає незворотним дезадаптивним.

Отже, істотні прояви імунопатологічної реакції (гіперактивація імунної системи й автоімунізація), системне запалення, патологічний ангиогенез та ендотеліальна дисфункція мають вирішальне значення в розвитку незворотності ремоделювання серця та можуть бути відповідальними за перехід серцевої недостатності від стадії компенсації до стадії декомпенсації у хворих із важкою СН незалежно від її етіології. Вивчення особливостей імунопатологічної реакції та ендотеліальної дисфункції – перспективний напрям дослідження для розроблення оптимального алгоритму лікування пацієнтів із важкою серцевою недостатністю.

Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю III–IV класу за NYHA незалежно від етіології виявили дезадаптивне ремоделювання серця з порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки.

2. Підвищення кількості імунокомпетентних клітин у крові, прозапальних цитокінів, маркерів ангиогенезу та ендотеліальної дисфункції прямо корелює з ремоделюванням серця незалежно від етіології серцевої недостатності. Це може свідчити про їхню незалежну патогенетичну участь у розвитку та прогресуванні дезадаптивного ремоделювання серця.

3. Підвищення рівня СЕФР у поєднанні з низькими концентраціями ФНП α свідчить, що дезадаптивне ремоделювання у хворих із важкою СН супроводжується патологічним ангиогенезом незалежно від її етіології (СЕФР–ФНП α $r = -0,5, p < 0,05$ у 1 групі, $r = -0,4, p < 0,05$ у 2 групі).

4. Виявлені в пацієнтів із коронарогенною та некоронарогенною СН імунопатологічна реакція (імунозапальна та аутоімунна), системне запалення, патологічний ангиогенез та ендотеліальну дисфункцію можна

оцінювати як незалежний самостійний патогенетичний механізм розвитку та прогресування дезадаптивного ремоделювання серця незалежно від етіології серцевої недостатності.

5. Значущо підвищені рівні СЕФР можна вважати додатковим інтегральним маркером, що характеризує імунне запалення, ендотеліальну дисфункцію та патологічний ангиогенез, а також може бути підставою для оцінювання незворотності ремоделювання серця при важкій серцевій недостатності незалежно від її етіології.

6. Особливості імунопатологічної реакції та ендотеліальної дисфункції, що визначили, потребують продовження вивчення для розроблення оптимального алгоритму лікування пацієнтів із важкою серцевою недостатністю.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вивчити патогенез та обґрунтувати алгоритми лікування дилатативної кардіоміопатії», № держреєстрації 0114U000068.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

Відомості про авторів:

Распутняк О. В., канд. мед. наук, лікар-кардіолог відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентген-операційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-8716-6753](https://orcid.org/0000-0002-8716-6753)

Гавриленко Т. І., д-р біол. наук, професор, зав. відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1905-8240](https://orcid.org/0000-0002-1905-8240)

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0515-3295](https://orcid.org/0000-0003-0515-3295)

Рижкова Н. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5341-0594](https://orcid.org/0000-0002-5341-0594)

Підгайна О. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2388-3275](https://orcid.org/0000-0003-2388-3275)

Рибаківа О. В., канд. мед. наук, заслужений діяч науки і техніки України, учений секретар, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1620-7749](https://orcid.org/0000-0002-1620-7749)

Залевський В. П., зав. відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентген-операційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0763-069X](https://orcid.org/0000-0003-0763-069X)

Ломаковський О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ІХС, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2490-2733](https://orcid.org/0000-0002-2490-2733)

Information about authors:

Rasputniak O. V., MD, PhD, Cardiologist of the Department of Surgical Arrhythmias Treatment, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Havrylenko T. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Medical Coordination, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ryzhkova N. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Pidhaina O. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Rybakova O. V., MD, PhD, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academic Secretary, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zalavskiy V. P., MD, Head of the Department of Surgical Arrhythmias Treatment, SI "National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Lomakovskiy O. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Cardiovascular Disease, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Распутняк О. В., канд. мед. наук, кардиолог, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Гавриленко Т. И., д-р биол. наук, профессор, зав. отделом иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Руденко К. В., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по лечебно-координационной работе, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Рыжкова Н. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Подгайная Е. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Рыбакова Е. В., канд. мед. наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, ученый секретарь, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Залевский В. П., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Ломаковский А. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ИБС, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Додаток 1. С. 1-66.

- [2] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [3] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016 Vol. 37. Issue 29. P. 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment / M. A. Konstam et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011. Vol. 4. Issue 1. P. 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
- [5] Frierl R. A., Mortensen R. M. Immune Cell and Other Noncardiomyocyte Regulation of Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Circulation*. 2015. Vol. 131. Issue 11. P. 1019-1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008788>
- [6] King M., Kingery J., Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*. 2012. Vol. 85. Issue 12. P. 1161-1168.
- [7] Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch et al. *The Lancet*. 2014. Vol. 383. Issue 9932. P. 1933-1943. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60107-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60107-0)
- [8] Hilfiker-Kleiner D., Landmesser U., Drexler H. Molecular Mechanisms in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48. Issue 9. Suppl. A. P. A56-A66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.007>
- [9] Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes / P. L. da Lus, P. Libby, F. R. M. Laurindo, A. C. P. Chagas. London: Academic Press, 2018. 758 p.
- [10] Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure / C. Premer, A. J. Kanelidis, J. M. Hare, I. H. Schuman. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019. Vol. 3. Issue 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006>
- [11] Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiologic Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P. S. Azevedo et al. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016. Vol. 106. Issue 1. P. 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- [12] Curbing Inflammation in the Ischemic Heart Disease / P. R. Evora et al. *International Journal of Inflammation*. 2013. Vol. 2013. P. 183061. <https://doi.org/10.1155/2013/183061>
- [13] Zhang Y., Bauersachs J., Langer H. F. Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19. Issue 11. P. 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
- [14] Амбросова Т. Н. Роль цитокінової системи в формуванні хронічної серцевої недостатності. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. № 4. С. 61-67.
- [15] Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats / G. Heba et al. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2001. Vol. 52. Issue 1. P. 39-52.
- [16] Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал*. 2011. № 4. С. 87-95.
- [17] Мангиліва Т. А. Система судинного ендотеліального фактора росту і артеріальна гіпертензія. *Серце і судини*. 2012. № 4. С. 107-115.
- [18] Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012. Vol. 32. Issue 9. P. 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- [19] Hofmann U., Frantz S. Role of Lymphocytes in Myocardial Injury, Healing, and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. Issue 2. P. 354-367. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>
- [20] Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart / T. Zhao et al. *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167. Issue 6. P. 2638-2645. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.127>
- [21] The effects of VEGF-R1 and VEGF-R2 ligands on angiogenic responses and left ventricular function in mice / J. Huusko et al. *Cardiovascular Research*. 2010. Vol. 86. Issue 1. P. 122-130. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp382>
- [22] Ramji D. P., Davies T. S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015. Vol. 26. Issue 6. P. 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003>

- [23] Libby P., Bornfeldt K. E., Tall A. R. 2016. Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circulation Research*. Vol. 118. Issue 4. P. 531-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308334>
- [24] Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение. Москва : Лабора, 2007. 560 с.
- [25] Kay M. Physiologic Autoantibody and Immunoglobulin Interventions During Aging. *Current Aging Science*. 2013. Vol. 6. Issue 1. P. 56-62. <https://doi.org/10.2174/1874609811306010008>
- [26] Якобисяк М. Імунологія. Вінниця : Нова книга, 2004. 672 с.
- [27] Alem M. M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 13. P. 3198. <https://doi.org/10.3390/ijms20133198>
- [28] Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF- β / W. Zheng et al. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2001. Vol. 280. Issue 2. P. H909-H917. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909>
- References**
- [1] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychoy, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [2] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [3] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Capapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] Konstam, M. A., Kramer, D. G., Patel, A. R., Maron, M. S., & Udelson, J. E. (2011). Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(1), 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
- [5] Frieler, R. A., & Mortensen, R. M. (2015). Immune Cell and Other Noncardiomyocyte Regulation of Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Circulation*, 131(11), 1019-1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008788>
- [6] King, M., Kingery, J., & Casey, B. (2012). Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*, 85(12), 1161-1168.
- [7] Heusch, G., Libby, P., Gersh, B., Yellon, D., Böhm, M., Lopuschuk, G., & Opie, L. (2014). Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *The Lancet*, 383(9932), 1933-1943. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60107-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60107-0)
- [8] Hilfiker-Kleiner, D., Landmesser, U., & Drexler, H. (2006). Molecular Mechanisms in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(9, Suppl. A), A56-A66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.007>
- [9] da Lus, P. L., Libby, P., Laurindo, F. R. M., & Chagas, A. C. P. (2018). *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Academic Press.
- [10] Premer, C., Kanelidis, A. J., Hare, J. M., & Schulman, I. H. (2019). Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpigo.2018.12.006>
- [11] Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(1), 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- [12] Evora, P. R., Nather, J., Tubino, P. V., Albuquerque, A. A., Celotto, A. C., & Rodrigues, A. J. (2013). Curbing Inflammation in the Ischemic Heart Disease. *International Journal of Inflammation*, 2013, Article 183061. <https://doi.org/10.1155/2013/183061>
- [13] Zhang, Y., Bauersachs, J., & Langer, H. F. (2017). Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 19(11), 1379-1389. <https://doi.org/10.1002/ehf.942>
- [14] Ambrosova, T. N. (2013). Rol' tsitokinovoi sistemy v formirovanii khronicheskoi serdечноi nedostatčnosti [Role of cytokine system on the chronic heart failure]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, (4), 61-67. [in Russian].
- [15] Heba, G., Krzemiński, T., Porc, M., Grzyb, J., & Dembińska-Kieć, A. (2001). Relation between expression of TNF alpha, iNOS, VEGF mRNA and development of heart failure after experimental myocardial infarction in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 52(1), 39-52.
- [16] Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. A., & Parkhomenko, A. N. (2011). Sosudisty endotelial'nyi faktor rosta v klinike vnutrennikh zabolovanii i ego patogeneticheskoe znachenie [Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (4), 87-95. [in Russian].
- [17] Mangiliova, T. A. (2012). Sistema sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta i arterial'naya gipertenziya [Vascular endothelial growth factor system and arterial hypertension]. *Sertse i sudyny*, (4), 107-115. [in Russian].
- [18] Libby, P. (2012). Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- [19] Hofmann, U., & Frantz, S. (2015). Role of Lymphocytes in Myocardial Injury, Healing, and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 116(2), 354-367. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>
- [20] Zhao, T., Zhao, W., Chen, Y., Liu, L., Ahokas, R. A., & Sun, Y. (2013). Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart. *International Journal of Cardiology*, 167(6), 2638-2645. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.127>
- [21] Huusko, J., Merentie, M., Dijkstra, M. H., Ryhänen, M. M., Karvinen, H., Rissanen, T. T., Vanwildemeersch, M., Hedman, M., Lippinen, J., Heinonen, S. E., Eriksson, U., Shibuya, M., & Ylä-Herttua, S. (2010). The effects of VEGF-R1 and VEGF-R2 ligands on angiogenic responses and left ventricular function in mice. *Cardiovascular Research*, 86(1), 122-130. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp382>
- [22] Ramji, D. P., & Davies, T. S. (2015). Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(6), 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003>
- [23] Libby, P., Bornfeldt, K. E., & Tall, A. R. (2016). Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circulation Research*, 118(4), 531-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308334>
- [24] Dati, F., & Metzmann, E. (2007). *Belki. Laboratornye testy i klinicheskoe primenenie [Proteins. Laboratory Testing and Clinical Use]*. Labora. [in Russian].
- [25] Kay, M. (2013). Physiologic Autoantibody and Immunoglobulin Interventions During Aging. *Current Aging Science*, 6(1), 56-62. <https://doi.org/10.2174/1874609811306010008>
- [26] Yakobysiak, M. (2004). *Imunohiia [Immunology]*. Nova knyha. [in Ukrainian].
- [27] Alem, M. M. (2019). Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), Article 3198. <https://doi.org/10.3390/ijms20133198>
- [28] Zheng, W., Seftor, E. A., Meininger, C. J., Hendrix, M. J., & Tomanek, R. J. (2001). Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF- β . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 280(2), H909-H917. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H909>