

DOI: 10.26693/jmbs06.01.072

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

Єрмоменко Р. Ф., Литвинова О. М., Козар В. В., Литвиненко Г. Л., Карабут Л. В.

ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА РІВНІВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ- β 1 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

olgalitvinovamd@gmail.com

Метою дослідження було вивчення рівнів трансформуючого фактору росту- β 1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього. Було проведено обстеження 65 хворих (25 чоловіків, 40 жінок) у віці від 36 до 69 років (середній вік – $59 \pm 3,5$ років). У всіх хворих виявлена ішемічна хвороба серця у вигляді стабільної стенокардії напруги I–II функціональних класів. У 33 пацієнтів захворювання супроводжувалось супутнім цукровим діабетом 2 типу (легка форма – у 15 осіб, середньої важкості – у 18 осіб), 32 пацієнта не мали цукрового діабету.

Встановлено вірогідне підвищення рівнів ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця, яке було більш вираженим при поєднанні ішемічної хвороби серця із цукровим діабетом 2 типу. Аналіз характеру змін у рівнях ТФР- β 1 у сироватці крові в обстежених хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу й без нього залежно від статі вірогідних відмінностей не виявив. Встановлено значне підвищення рівнів ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця як із цукровим діабетом 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ішемічної хвороби серця і важчому його ступені, у хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу – при тривалішому перебігу цукрового діабету. За для підвищення інформативності оцінки ризику серцево-судинних ускладнень та характеру перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу до комплексу обстеження доцільно включати визначення рівня в сироватці крові потужного профіброгенного фактору – трансформуючого фактору росту- β 1.

Перспективне подальше вивчення такого найпотужнішого профіброгенного фактору із вираженими проатерогенними властивостями, як ТФР- β 1 у патогенезі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, та доцільна розробка ефективних підходів до своєчасної корекції підвищеної активності утворення ТФР- β 1 з метою попередження розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, трансформуючий фактор росту- β 1.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми «Клітинні та молекулярні механізми розвитку і корекції патологічних станів», № державної реєстрації 0115U000966.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одними з найпоширеніших захворювань, які у більшості хворих поєднуються. При такому поєднанні суттєво зростає загальний ризик хворих і спостерігається зростання розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, які значно підвищують смертність серед цієї категорії пацієнтів [1]. В останні роки помічається значне зростання кількості такої поєднаної патології. Це обумовлено значним підвищенням частоти виникнення у таких хворих макроваскулярних і мікроваскулярних ускладнень, в основі яких лежить комбінація цілої низки патогенетично вагомих факторів таких, як: гіперглікемія; прогресуюча інсулінорезистентність (ІР) із гіперінсулінемією і гіперсимпатикотонією, підвищенням реабсорбції натрію і води, внутрішньоклітинним накопиченням натрію і кальцію й активацією вазопресорних і проліферативних факторів, формування дисфункції ендотелію з розвитком дефіциту оксиду азоту (NO), активацією запалення, підвищенням проникності судинних стінок і гіперкоагуляцією; патогномонічна для ЦД дисліпідемія (ДЛП) [2, 3]. У хворих на ЦД 2 типу ризик серцево-судинних уражень атерогенного походження й летальності від них підвищується в 2-4 рази порівняно з особами без ЦД. При цьому атеросклеротичні ураження артерій при ЦД 2 типу мають низку особливостей: спостерігається переважно дифузні і множинні ураження зі значними атеросклеротичними змінами як у проксимальному, так і в дистальному відділах судин, і характеризуються підвищеною схильністю до розриву атеросклеротичних бляшок (АСБ) порівняно з загальною популяцією [4, 5].

У механізмах формування зазначених уражень особливе місце посідає активація проліферативних і профіброзувальних факторів, серед яких одним із найпотужніших є трансформуючий фактор росту- β 1 (ТФР- β 1) [6, 7]. Відомо, що ТФР- β 1 є ключовим профіброгенним фактором як в міокарді, так і в судинній стінці. Цей цитокін індукуює

проліферацію фібробластів та стимулює утворення колагену в екстрацелюлярному матриксі (ЕЦМ) з формуванням фіброзу тканини. Крім того, ТФР- β 1 стимулює проліферацію та міграцію ГМК в судинах, що веде до звуження просвіту судин [8, 9, 10].

Важливою властивістю ТФР- β 1 є також те, що він гальмує розщеплення колагену завдяки зниженню продукції протеаз та підвищенню утворення тканинних інгібіторів протеїназ. Встановлено, що ТФР- β 1 відіграє головну роль у всіх різноманітних варіантах фіброзу і склерозу при хронічних запальних процесах, механічних та інших процесах, які ведуть до пошкодження тканин [11, 12].

Мета дослідження – вивчити рівні ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу і без нього.

Матеріали та методи дослідження. Було проведено обстеження 65 хворих на ІХС (25 чоловіків, 40 жінок) у віці від 36 до 69 років (середній вік – $(59 \pm 3,5)$ років). У всіх хворих виявлена ішемічна хвороба серця у вигляді стабільної стенокардії напруги I – II функціональних класів, I функціональний клас був діагностований у 24 хворих, II – у 41 хворих. До групи обстежених хворих було включено 33 пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу (легка форма – у 15 осіб, середньої важкості – у 18 осіб) і 32 пацієнтів без ЦД.

Хворі знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні 2-ї міської клінічної лікарні міста Харкова. Обсяг обстеження охоплював загальноприйнятні методи клінічного, лабораторного й інструментального обстеження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. 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.

У дослідження не включали хворих на ІХС III функціонального класу, ГХ III стадії, на симптоматичні АГ, ЦД 1 типу, хворих на серцеву недостатність високих градацій, хворих із важкими ураженнями нирок і печінки.

У групі хворих на ІХС з ЦД 2 типу було 14 (43%) чоловіків і 19 (57%) жінок (середній вік – $(62 \pm 2,6)$ років. Серцева недостатність (СН) I-II A стадії (I-II функціональних класів) діагностована у 22 (68%) хворих.

Тривалість ІХС була від 3 до 15 років, тривалість ЦД 2 типу – від 3 до 14 років. У 19 (57%)

хворих виявлена гіпертонічна хвороба (ГХ), яка була в межах 1-2 ступенів (за критеріями Української асоціації кардіологів, 2008).

У групі хворих на ІХС без ЦД чоловіків було 11 (34%), жінок – 21 (66%) (середній вік – $(57,0 \pm 2,4)$ років). Тривалість ІХС – від 4 до 15 років. ГХ в межах 1-2 ступенів виявлена у 15 (46%) хворих. СН I-II A стадії (I-II функціональних класів) діагностовано у 15 (46%) хворих.

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб репрезентативних за статтю та віком пацієнтам з досліджуваної групи та які не мають захворювань з боку серцево-судинної системи і ендокринопатій.

Верифікацію діагнозу ЦД проведено на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень. Діагностика ЦД проводилась на основі критеріїв Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation). Діагноз ЦД 2 типу встановлювався у відповідності до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейською асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes) [13, 14].

Рівень ТФР- β 1 у сироватці крові визначали з використанням наборів стандартних тест-систем «ТФР- β 1 ELISA» фірми «DRG Instruments» (Німеччина). Рівень нативного ТФР- β 1 у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми «Statistika 6.0» (StatSoft Inc, США), «Microsoft Excel 2007» на персональному комп'ютері й за допомогою статистичних методів (описова статистика, критерії перевірки вірогідності розбіжностей між групами, оцінка вірогідності отриманих результатів).

Результати дослідження та їх обговорення. Групи хворих на ІХС з ЦД 2 типу і без такого були порівнювані за віком, статтю, тривалістю і важкістю ІХС, частотою супутньої ГХ. У той же час серед хворих на ІХС з ЦД 2 типу виявлялась більша частота СН. У ході роботи було проведено поглиблене вивчення характеру змін рівнів у сироватці крові ТФР- β 1 у хворих на ІХС і проаналізовані особливості цих змін залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу і характеру перебігу зазначених захворювань.

Встановлено, що у хворих на ІХС із ЦД 2 типу в цілому по групі рівень ТФР- β 1 у сироватці крові склав $(13,79 \pm 0,57)$ нг/мл і був вірогідно ($p < 0,05$) вищим (на 103%), ніж у практично здорових осіб – $(6,80 \pm 0,06)$ нг/мл і вірогідно ($p < 0,05$) вищий (на 33%) у хворих на ІХС без ЦД – $(10,36 \pm 0,53)$ нг/мл. При цьому рівень ТФР- β 1 у сироватці крові у

хворих на ІХС без ЦД також був вірогідно вищим, ніж у групі практично здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1 – Рівні ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС із ЦД 2 типу й без нього, нг/мл

Контрольна група (n=15)	Хворі на ІХС із ЦД 2 типу (n=33)	Хворі на ІХС без ЦД (n = 32)
6,80±0,06	13,79±0,57 p<0,05; p ₁ <0,05	10,36±0,53 p<0,05

Примітки: p – вірогідність різниці показників у хворих на ІХС із ЦД і без нього в порівнянні з показниками в контрольній групі; p₁ – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС із ЦД 2 типу та без нього

Аналіз характеру змін у рівнях ТФР-β1 у сироватці крові в обстежених хворих на ІХС із ЦД 2 типу й без нього залежно від статі вірогідних відмінностей не виявив (табл. 2). Було виявлено, що і в чоловіків, і в жінок із груп хворих на ІХС із ЦД 2 типу і без нього рівні в сироватці крові ТФР-β1 були вірогідно вищими за такі ж в практично здорових осіб. При цьому показник ТФР-β1 у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і в чоловіків, і в жінок був також вірогідно вищим, ніж у чоловіків і в жінок, хворих на ІХС і без ЦД. У зв'язку з цим подальший аналіз отриманих даних стосовно змін рівнів у сироватці крові ТФР-β1 у хворих проводився без їхнього розподілу на підгрупи за статтю.

Таблиця 2 – Рівні ТФР-β1 в сироватці крові у хворих різної статі та у практично здорових осіб, нг/мл

Стать	Контрольна група	ІХС із ЦД 2 типу	ІХС
Жінки	6,90±0,06	13,11±0,86 (n=37) p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	9,90±0,62 (n=43) p<0,05; p ₂ >0,05
Чоловіки	6,70±0,05	14,64±0,70 (n=28) p<0,05; p ₁ <0,05	11,26±0,82 (n=22) p<0,05

Примітки: p – вірогідність різниці показників у порівнянні з контрольною групою; p₁ – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС із ЦД 2 типу й без нього; p₂ – вірогідність різниці показників між чоловіками і жінками

У ході роботи був проведений аналіз змін у рівнях ТФР-β1 у сироватці крові залежно від тривалості ІХС. Результати аналізу свідчать про те, що у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і без такого при всіх термінах тривалості ІХС рівні даного показника в сироватці крові були вірогідно (p<0,05) вищими за такі ж у групі контролю. Однак у хворих зі значною тривалістю ІХС (5-10 років і понад 10 років) рівні в сироватці крові ТФР-β1 були вірогідно (p<0,05) ви-

щими, ніж у хворих із тривалістю ІХС менше 5 років, і у разі наявності, і у разі відсутності ЦД 2 типу. При цьому також при всіх термінах тривалості ІХС рівні ТФР-β1 у хворих на ЦД 2 типу були вірогідно вищими, ніж у хворих без ЦД.

Вивчення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС із ЦД 2 типу залежно від важкості ЦД і його тривалості показало наступне: рівні ТФР-β1 у сироватці крові в цих хворих були вірогідно (p<0,05) підвищеними в порівнянні з контролем як при легкій формі ЦД 2 типу (13,50±0,95) нг/мл, так і при середній (14,20±1,12) нг/мл. Однак, вірогідної різниці в рівнях ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на легку й середню форму важкості ЦД 2 типу не спостерігалось.

У ході роботи був також проведений аналіз змін рівнів у сироватці крові ТФР-β1 у хворих на ІХС із ЦД 2 типу залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну. Було виявлено, що на момент обстеження у 12 хворих (34%) вуглеводний обмін був компенсований і у 21 (66%) хворого виявлялась субкомпенсація вуглеводного обміну. Однак вірогідної різниці в рівнях ТФР-β1 у сироватці крові в обстежених хворих при їхньому розподілі на підгрупи з компенсованим і субкомпенсованим вуглеводним обміном виявлено не було.

Аналізуючи отримані в роботі дані, перш за все треба відзначити встановлене вірогідне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС, яке було більш вираженим при поєднанні ІХС із ЦД 2 типу. Виявлене значне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС як із ЦД 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ІХС і важчому його ступені, у хворих на ІХС із ЦД 2 типу – при тривалішому перебігу ЦД.

Отримані в ході роботи дані свідчать про важливе значення одного з найпотужніших профіброгенних факторів із вираженими проатерогенними властивостями – ТФР-β1 [15, 16, 17] у патогенезі ІХС і ЦД.

До механізмів підвищення утворення ТФР-β1 у хворих на ІХС може бути віднесена активація цілої серії потужних вазопресорних факторів, які паралельно володіють проліферативними і профіброгенними властивостями [18].

Механізмами подальшої активації синтезу ТФР-β1 у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу можуть бути гіперінсулінемія і гіперглікемія [5, 19].

Несприятливий вплив активації утворення ТФР-β1 при ІХС і ЦД 2 типу та виявлення підвищеного рівня цього фактору в крові може мати дуже велике прогностичне значення для визначення характеру подальшого перебігу цих захворювань і розвитку їхніх ускладнень.

Базуючись на даних літератури і результатах проведеної роботи, можна зробити висновок, що підвищений рівень у крові ТФР-β1 у хворих на ІХС

із ЦД 2 типу і без нього може використовуватися як досить інформативний маркер несприятливого прогнозу цих захворювань.

Висновки

1. Встановлено вірогідне підвищення рівнів ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ІХС, яке було більш вираженим при поєднанні ІХС із ЦД 2 типу. Виявлено значне підвищення рівнів ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ІХС як із ЦД 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ІХС і важчому його ступені, у хворих на ІХС із ЦД 2 типу – при тривалішому перебігу ЦД.
2. З метою підвищення інформативності оцінки ризику серцево-судинних ускладнень та ха-

рактеру перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу до комплексу обстеження доцільно включати визначення рівня в сироватці крові потужного профіброгенного фактору – трансформуючого фактору росту- β 1.

Перспективи подальших наукових досліджень. Перспективне подальше вивчення одного з найпотужніших профіброгенних факторів із вираженими проатерогенними властивостями – ТФР- β 1 у патогенезі ІХС та ЦД та доцільна розробка ефективних підходів до своєчасної корекції підвищеної активності утворення ТФР- β 1 з метою попередження розвитку тяжких ускладнень.

References

1. Pankiv VI. Tsukrovyy diabet, pereddiabet i sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya [Diabetes mellitus, pre-diabetes and cardiovascular diseases]. *Praktychna anhiolohiya*. 2017; 1(6): 4-10. [Ukrainian]
2. Boyko AO, Zemlyachyk IV, Valihura YuB. Ryzhyk urazhennya sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh iz riznoyu tryvalistyu tsukrovoho diabetu 2 typu [The risk of cardiovascular disease in patients with different duration of type 2 diabetes]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2019; 1: 5-8. [Ukrainian]
3. Paul M. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 86: 747-803.
4. Pankiv VI. Tsukrovyy diabet: vyznachennya, klasyfikatsiya, epidemiolohiya, faktory ryzyku [Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2013; 55(7): 95-104. [Ukrainian]
5. *Sakharnyi diabet: diahnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Pod red II Dedova, MV Shestakovoy. M: Meditsinskoe informatsionnoe ahentstvo; 2011. 808 s. [Russian]
6. Mykhaylovska NS, Oliynyk TV. Biolohichni markery prozapalnoi aktyvatsiyi, dysfunktsiyi endoteliiu ta hiperkoahulyatsiyi u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya ta hipotyreozy: vzayemoz'v'yazok z hormonamy hipofizarno-tyreoidnoi lanky [Biological markers of proinflammatory activation, endothelial dysfunction and hypercoagulation in patients with coronary heart disease and hypothyroidism: the relationship with pituitary-thyroid hormones]. *Ukr kardiolog zhurn*. 2015; Dodatok 1: 99-112. [Ukrainian]
7. Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor- β 1 superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 96: 197-228.
8. Gerard C, Blobel C, Williams P. Role of Transforming Growth Factor – β 1 in Human Disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1350-1358.
9. Grainger DJ. TGF - β 1 and atherosclerosis in man. *Cardiovasc Res*. 2007; 74(2): 213-222.
10. Miller AM, Innes IB. Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. *Curr Pharm Des*. 2017; 17: 1-25.
11. *Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya. Klasyfikatsiya, standarty diahnozyky ta likuvannya* [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Vseukr asots kardiologiv. Za red VM Kovalenka. 3-te vyd, pererobl i dopov. K: Morion; 2018. 223 s. [Ukrainian]
12. Madry H, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Johnstone B, Cucchiari M. Transforming growth factor Beta-releasing Scaffolds for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Apr; 20(2): 106-25. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0271
13. Melnychenko HA, Dedov YY. *Endokrynolohyya* [Endocrinology]. Natsionalnoe rukovodstvo. 2-e yzdanye, pererabotannoe y dopolnennoe. M: HEOTAR-Medya; 2020. 832 s. [Russian]
14. Mizhnarodna Diabetychna Federatsiya (IDF) [International Diabetes Federation (IDF)]. [Internet]. [Ukrainian]. Available from: <http://www.idf.org>
15. Hylyarevskiy SR. Novosti dokazatelnoy kardiologiyi [Evidence of Cardiology News]. [Internet] Ynternyst; 2018. [Russian]. Available from: <https://internist.ru/broadcast/detail/34441/>
16. Stadnyk LA, Lapshyn OV. Tsukrovyy diabet 2 typu ta ryzhyk rozvytku sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan: perspektyva intehratsiyi likarya ta vykladacha [Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular disease: the prospect of integration of doctor and teacher]. *Mystetstvo likuvannya*. 2014; 2: 7-14. [Ukrainian]
17. Seo J, Hare M. Transforming Growth Factor- β /Smad3 Pathway: Coming of Age as a Key Participant in Cardiac Remodeling. *Circulation*. 2007; 116(19): 2096-2098.

18. Otsuka G, Stempien-Otero A, Frutkin A. Mechanisms of TGF- β 1- induced intimal growth: plasminogen-independent activities of plasminogen activator inhibitor-1 and heterogeneous Origin of Intimal Cells. *Circ Res.* 2007; 100(9): 1300-1307.
19. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

**ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО
АКТОРА РОСТА- β 1 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Еременко Р. Ф., Литвинова О. Н., Козар В. В., Литвиненко А. Л., Карабут Л. В.

Резюме. Целью исследования было изучение уровней трансформирующего фактора роста- β 1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. Было проведено обследование 65 больных (25 мужчин, 40 женщин) в возрасте от 36 до 69 лет (средний возраст – $(59\pm 3,5)$ лет). У всех больных выявлена ишемическая болезнь сердца в виде стабильной стенокардии напряжения I-II функциональных классов. У 33 пациентов заболевание сопровождалось сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (легкая форма – у 15 человек, средней тяжести – у 18 человек), 32 пациента не имели сахарного диабета. Установлено достоверное повышение уровня ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца, которое было более выраженным при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. Анализ характера изменений уровней ТФР- β 1 в сыворотке крови у обследованных больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и без него в зависимости от пола достоверных различий не обнаружено. Установлено значительное повышение уровня ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него при длительном течении ишемической болезни сердца и более тяжелой ее степени, у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа - при более длительном течении сахарного диабета.

Для повышения информативности оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и характера течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в комплекс обследований целесообразно включать определение уровня в сыворотке крови мощного профиброгенного фактора – трансформирующего фактора роста- β 1.

Перспективно дальнейшее изучение такого крупнейшего профиброгенного фактора с выраженными проатерогенными свойствами, как ТФР- β 1, в патогенезе ишемической болезни сердца и сахарного диабета, и целесообразна разработка эффективных подходов к своевременной коррекции повышенной активности образования ТФР- β 1 с целью предупреждения развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, трансформирующий фактор роста- β 1.

UDC 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

**Evaluation of Transforming Growth Factor-B1 Levels in Patients
with Coronary Heart Disease in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus**

Yeromenko R. F., Litvinova O. N., Kozar V. V., Litvinenko A. L., Karabut L. V.

Abstract. The purpose of the study was to examine the levels of transforming growth factor- β 1 in the serum of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes and without it.

Material and methods. We conducted a survey of 65 patients (25 men, 40 women) aged from 36 to 69 years (mean age was (59 ± 3.5) years). All patients were diagnosed with coronary heart disease in the form of stable angina pectoris I-II functional classes.

The group of examined patients included 33 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (mild form was in 15 people; moderate was in 18 people) and 32 patients without diabetes mellitus. The scope of the survey covered the generally accepted methods of clinical, laboratory and instrumental examination. The group of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes had 14 (43%) men and 19 (57%) women (mean age was (62 ± 2.6) years). Heart failure of stage I-II A (I-II functional classes) was diagnosed in 22 (68%) patients. The duration of coronary heart disease was from 3 to 15 years, the duration of type 2 diabetes lasted from 3 to 14. We detected hypertension in 19 (57%) patients, it was within 1-2 degrees (according to the criteria of the Ukrainian Association of Cardiologists, 2008).

In the group of patients with coronary heart disease without diabetes there were 11 men (34%), 21 women (66%) (mean age was (57.0 ± 2.4) years). Hypertension within 1-2 degrees was detected in 15 (46%) patients. Heart failure of I-II A stages (I-II functional classes) was diagnosed in 15 (46%) patients. The control group consisted of 15 practically healthy individuals who were representative by sex and age of patients from the study group and who did not have diseases of the cardiovascular system and endocrinopathies.

The level of transforming growth factor- β 1 in the blood serum was determined using sets of standard test systems "TGF- β 1 ELISA" produced by company "DRG Instruments" (Germany). The level of native transforming growth factor- β 1 in the serum was determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. Groups of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it could be compared by age, sex, duration and severity of coronary heart disease, the frequency of concomitant hypertension. At the same time, among patients with coronary heart disease with type 2 diabetes there was a higher frequency of heart failure.

The results showed that probable increase in serum transforming growth factor- β 1 levels in patients with coronary heart disease was more pronounced when combining coronary heart disease with type 2 diabetes. There was a significant increase in serum of transforming growth factor - β 1 levels in patients with coronary heart disease both with type 2 diabetes and without it with a longer course of coronary heart disease and were severer, in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes was with a longer course of diabetes. Analysis of the nature of changes in the levels of transforming growth factor- β 1 in the serum of the examined patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it, depending on gender, did not reveal any significant differences.

The results of the study also indicated that in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it for all duration of coronary heart disease, the levels of this indicator in the serum were probably ($p < 0.05$) higher than those in the control group. However, in patients with a significant duration of coronary heart disease (5-10 years and over 10 years) serum levels of transforming growth factor- β 1 were probably ($p < 0.05$) higher than in patients with a duration of coronary heart disease less than 5 years, and in the presence of and in the absence of type 2 diabetes. At the same time, for all periods of coronary heart disease, the levels of transforming growth factor- β 1 in patients with type 2 diabetes were probably higher than in patients without diabetes.

Conclusion. A probable increase in the levels of transforming growth factor - β 1 in the serum of patients with coronary heart disease, which was more pronounced when combining coronary heart disease with type 2 diabetes. There was a significant increase in the levels of transforming growth factor- β 1 in the serum of patients with coronary heart disease both with type 2 diabetes and without it with a longer course of coronary heart disease and its severe degree, in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes especially with a longer course of diabetes.

In order to increase the informativeness of assessing the risk of cardiovascular complications and the nature of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes, the survey should include determination of serum levels of potent profibrogenic factor like transforming growth factor- β 1.

Keywords: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, transforming growth factor- β 1.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.11.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування