

Abstract

P. P. Bidzilya,

Zaporizhzhya State Medical University, 26 Mayakovsky ave., Zaporizhzhya, Ukraine 69035

CONTENT OF CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DEPENDING ON THE LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION

Today the prevalence of chronic heart failure (CHF) occurs with high mortality in patients despite improved methods of diagnosis and treatment. Probably, this is due to the involvement of new components to the pathogenetic process of CHF which are poorly influenced by conventional therapy. The main pathogenetic factors of CHF were considered the hemodynamic and humoral changes, however, in recent years in the development and progression of the disease proved the role of immune inflammation. Activation of immune-pathologic reactions promotes and contributes to the progression of CHF through an influence on myocardial remodeling, systolic and diastolic function of the left ventricle (LV). One of the most studied markers of immune-pathological changes is proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. In patients with CHF demonstrated an increase in blood activity of proinflammatory interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10), and the degree of changes directly correlated with disease severity. The traditional predictor of current CHF is LV ejection fraction (LVEF), which reflects myocardial contractility. The presence of low LVEF (systolic dysfunction) is associated with more severe CHF and worse survival of patients. There is an inverse correlation of LVEF and blood levels of proinflammatory IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-inflammatory IL-10. Last decade, continued increase in the number of patients with overweight and obesity, volume reached worldwide non-infectious epidemic. Obesity is accompanied by structural and functional reorganization of the heart, excessive activation of the inflammatory cytokine cascade, humoral and metabolic disorders, which are the main pathogenic components in the development and progression of CHF.

Given the above, a small number of works that have studied the level of serum cytokines in CHF with overweight and obesity depending on LVEF, the chosen direction of research is relevant and timely

Purpose - to investigate the serum content of cytokines interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and their ratios in CHF patients with overweight and obesity depending on left ventricle ejection fraction (LVEF).

Materials and methods. Totally 116 patients were examined. The main study group included 104 patients with CHF II–III functional class with normal weight, overweight and obesity I–III degree. The comparison group consisted of 12 patients with chronic forms of ischemic heart disease, arterial hypertension, without overweight, and clinical and instrumental signs of CHF. In accordance with the purpose of the study and depending on LVEF (calculated by Simpson method), patients with CHF were divided into 2 subgroups: with reduced LVEF < 45 % (33

patients) and preserved LVEF ≥ 45 (71 patients). Calculating the body mass index defined normal, overweight and degree of obesity. By ELISA method in the serum was determined the levels of IL-6, IL-10 and TNF- α . With calculation method defined the ratios of cytokines IL-6/IL-10 and TNF- α /IL-10.

Results. It is established that in CHF with overweight and obesity the levels of proinflammatory IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10 were significantly higher than those without CHF. Maximal values of cytokines occurred in patients with reduced LVEF that significantly exceeded the indexes of the group with CHF without left ventricle systolic dysfunction. These changes were accompanied with significant negative correlation dependence between the levels of IL-6, IL-10, TNF- α and LVEF. The ratio IL-6/IL-10 in CHF was significantly lower than that of patients without CHF, but dependent on systolic function of the myocardium is not established.

Conclusion. In CHF patients with overweight and obesity, the presence of left ventricle systolic dysfunction associated with more severe immune-inflammation changes that occurred with significant predominance of the content of proinflammatory IL-6, TNF- α and anti-inflammatory IL-10.

Keywords: heart failure, cytokines, overweight, obesity, left ventricle ejection fraction.

Corresponding author: pbidzilya@mail.ru

Резюме

П. П. Бідзіля,

Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

ВМІСТ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Метою дослідження було визначення сироваткового вмісту цитокінів інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) та їх співвідношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Матеріали і методи дослідження. Загалом було обстежено 116 пацієнтів. До основної групи увійшли 104 хворих на ХСН II–III функціонального класу з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням I–III ступеня. Групу порівняння становили 12 пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця, артеріальною гіпертензією без зайвої ваги та клініко-інструментальних ознак ХСН. Відповідно мети дослідження та залежно від ФВЛШ (розраховувалась за методом Симпсона) хворі на ХСН були поділені на 2 підгрупи: зі зниженою ФВЛШ $< 45\%$ (33 хворих) та збереженою ФВЛШ ≥ 45 (71 пацієнт). Розраховуючи індекс маси тіла визначали нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння. Імуноферментним методом в сироватці крові визначали рівень IL-6, IL-10 та TNF- α . Розрахунковим методом обчислювали співвідношення цитокінів - IL-6/IL-10 та TNF- α /IL-10.

Результати дослідження. Встановлено, що при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням рівні прозапальних IL-6, TNF- α та протизапального IL-10 достовірно перевищують показники досліджуваних без ХСН. Максимальні значення цитокінів мали місце у



хворих з низькою ФВЛЖ, що вірогідно переважали показники групи ХСН без систолічної дисфункції лівого шлуночка. Отримані зміни супроводжувались відповідною негативною кореляційною залежністю вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α з ФВЛЖ. Співвідношення IL-6/IL-10 при ХСН виявилось достовірно меншим за показник пацієнтів без ХСН, проте залежності від систолічної функції міокарда не встановлено.

Ключові слова: серцева недостатність, цитокіни, надлишкова вага, ожиріння, фракція викиду лівого шлуночка.

Резюме

П. П. Бідзіля,

Запорожский государственный
медицинский университет, про-
спект Маяковского, 26, г. Киев,
Украина, 69035

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Целью исследования было определение сывороточного содержания цитокинов интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и их соотношений при ХСН с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 116 пациентов. В основную группу вошли 104 больных ХСН II–III функционального класса с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I–III степени. Группу сравнения составили 12 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией, без лишнего веса и клинико-инструментальных признаков ХСН. В соответствии с целью исследования и в зависимости от ФВЛЖ (рассчитывалась по методу Симпсона) больные ХСН были разделены на 2 подгруппы: со сниженной ФВЛЖ 45 % (33 больных), и сохраненной ФВЛЖ ≥ 45 (71 пациент). Рассчитывая индекс массы тела, определяли нормальную, избыточную массу тела и степень ожирения. Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли уровень IL-6, IL-10 и TNF- α . Расчетным методом вычисляли соотношение цитокинов - IL-6/IL-10 и TNF- α /IL-10.

Результаты исследования. Установлено, что при ХСН с избыточной массой тела и ожирением уровни провоспалительных IL-6, TNF- α и противовоспалительного IL-10 достоверно превышают показатели без ХСН. Максимальные значения цитокинов имели место у больных с низкой ФВЛЖ, что достоверно превышали показатели группы ХСН без систолической дисфункции левого желудочка. Полученные изменения сопровождались соответствующей отрицательной корреляционной зависимостью уровня IL-6, IL-10 и TNF- α с ФВЛЖ. Соотношение IL-6/IL-10 при ХСН оказалось достоверно меньшим показателя пациентов без ХСН, однако зависимости от систолической функции миокарда не установлено.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитокіни, избыточный вес, ожирение, фракция выброса левого желудочка.

Автор, відповідальний за листування: pbidzilya@mail.ru



Вступ

Сьогодні триває поширення хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі збереженням високих показників смертності у хворих, що відбувається не дивлячись на покращення методів діагностики та лікування [1, 2]. Імовірно це зумовлено залученням до патогенетичного процесу ХСН нових складових, на які вплив традиційної терапії є обмеженим. Основними патогенетичними факторами ХСН донедавна вважались гемодинамічні та гуморальні зміни, проте останнім часом в розвитку та прогресуванні захворювання доведена роль імунного запалення [3, 4, 5]. Активація імунopatологічних реакцій промотує та сприяє прогресуванню ХСН через вплив на ремоделювання міокарда, погіршення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) [6]. Одним з найбільш досліджуваних маркерів імунopatологічних змін є прозапальні та протизапальні цитокіни [7]. У хворих на ХСН, продемонстровано збільшення в крові активності прозапальних інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), а ступінь прямо корелювала з важкістю захворювання [3, 8, 9]. Традиційним прогностичним маркером перебігу ХСН є фракція викиду ЛШ (ФВЛШ), яка відображає скоротливу здатність міокарда [10, 11]. Наявність низької ФВЛШ (сistolічної дисфункції) асоціюється з важчим перебігом ХСН та гіршою виживаністю хворих [12]. Існує зворотна кореляційна залежність ФВЛШ та вмістом у крові прозапальних ІЛ-6 й фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та протизапального ІЛ-10 [13]. Останні десятиліття триває збільшення кількості пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, що сягнуло обсягів всесвітньої неінфекційної епідемії [14]. Ожиріння супроводжується структурно-функціональною перебудовою серця, надмірною активацією запального цитокінового каскаду, гуморальними та метаболічними порушеннями, які являються основними патогенетичними складовими розвитку та прогресування ХСН [15].

Враховуючи вищесказане, невелику кількість робіт, які б вивчали взаємозв'язок сироваткового вмісту цитокінів при ХСН на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від ФВЛШ, обраний напрямок дослідження є актуальним та своєчасним.

Мета дослідження. Вивчити сироватковий вміст цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α та їх співвід-

ношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ.

Матеріали і методи. Було обстежено 116 пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в центральній клінічній лікарні № 4 м. Запоріжжя. До основної групи увійшли 104 хворих на ХСН II–III функціонального класу (ФК) з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням I–III ступеня. Групу порівняння становили 12 пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ) без зайвої ваги та клініко-інструментальних ознак ХСН. Діагноз ХСН встановлювали відповідно Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [1]. ФК ХСН визначали за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Захворювання було спричинено хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги, постінфарктний та дифузний кардіосклероз), АГ, або їх поєднанням. Нормальну, надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння встановлювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ).

Дослідження проводилось відповідно настанов Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), у роботу залучено пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Відповідно мети дослідження залежно від ФВЛШ представники основної групи були поділені на 2 підгрупи: ХСН зі зниженою ФВЛШ < 45 % (33 хворих) та ХСН зі збереженою ФВЛШ \geq 45 (71 пацієнт).

Вміст ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реактивів на базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач, професор Абрамов А.В.) Рівень ІЛ-6 вимірювали за допомогою набору реактивів Human IL-6 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Вміст ІЛ-10 досліджували з використанням набору реактивів Human IL-10 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Концентрацію TNF- α визначали набором реактивів Human TNF- α ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Розрахунковим методом обчислювали



співвідношення прозапальних та протизапальних цитокинів: IL-6/IL-10 та TNF- α /IL-10. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison "SONOACE" 8000 SE. ФВ ЛШ визначали за методом Симпсона.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялась критерієм Шапіро–Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи непараметричної статистики (U-критерій Манна–Уїтні). Категоріальні значення порівнювали за допомогою χ^2 -тесту. Взає-

мов'язки параметрів аналізувались із використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені у вигляді Ме (25, 75 %) (Медіана; 25; 75 перцентиль) та абсолютне значення (відсоток) (n (%)). Різниця вважалась за вірогідну при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження

Вміст IL-6, IL-10 TNF- α та їх співвідношення при ХСН з надлишковою масою тіла і ожирінням залежно від ФВЛШ представлено в таблиці 1. Вірогідних відмінностей за віком у досліджуваних не встановлено. При ХСН з низькою ФВЛШ переважали чоловіки, їх представництво було на 24,2 % вищим за показник групи зі збереженою систолічною функцією міокарда ($p < 0,05$).

Таблиця 1 - Вміст IL-6, IL-10 TNF- α та їх співвідношення при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ

Показник, одиниці вимірювань	Група порівняння (n = 12)	ХСН з ФВЛШ < 45 (n = 33)	ХСН з ФВЛШ \geq 45 (n = 71)
Вік, років	66,5 (60,0; 70,5)	63,0 (55,0; 74,0)	68,0 (54,0; 74,0)
Жінки, n (%)	6 (50 %)	12 (36,4 %)	43 (60,6 %) ¹
Чоловіки, n (%)	6 (50 %)	21 (63,6 %)	28 (39,4 %) ¹
ФК ХСН	-	3,0 (3,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0) ¹
ІМТ, кг/м ²	24,3 (23,7; 24,6)	31,5 (26,5; 34,6)*	31,6 (26,4; 36,0)*
IL-6, пг/мл	1,93 (1,47; 2,16)	9,98 (6,74; 21,7)*	4,86 (3,30; 12,7)* ¹
IL-10, пг/мл	0,22 (0,16; 0,31)	2,54 (1,41; 8,65)*	1,26 (0,85; 2,33)* ¹
TNF- α , пг/мл	2,31 (1,98; 2,75)	25,1 (14,3; 49,9)*	12,2 (4,17; 27,0)* ¹
IL-6/IL-10	7,54 (5,73; 9,38)	3,18 (2,39; 6,47)*	3,76 (2,89; 4,73)*
TNF- α /IL-10	8,57 (7,07; 11,0)	8,0 (6,37; 11,9)	8,15 (3,97; 12,4)

Примітки: * - різниця показників вірогідна порівняно з групою порівняння, ¹ – між хворими з ХСН ($p < 0,05$).

Зниження ФВЛШ супроводжувалось достовірним вищим ФК ХСН. ІМТ у хворих основної групи був майже однаковим, та вірогідно перевищував показник групи порівняння. Вміст прозапального IL-6 за відсутності ХСН вірогідно поступався значенню хворих на ХСН зі зниженою (у 5,2 рази) та збереженою ФВЛШ (у 2,1 рази). При ХСН зі зниженою ФВЛШ рівень IL-6 був у 2 рази вищим аніж в групі без систолічної дисфункції міокарда ($p < 0,05$). Встановлено негативну кореляційну залежність сироваткового вмісту IL-6 та ФВЛШ ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Концентрація прозапального TNF- α також виявилась найбільшою при ХСН з низькою ФВЛШ, достовірно перевищувала показник групи порівняння (у 10,9 разів) та досліджуваних з ХСН зі збереженою ФВЛШ (у 2,1 рази).

Одночасно концентрація TNF- α при ХСН зі збереженою ФВЛШ був у 5,3 рази вищий за значення групи порівняння ($p < 0,05$). Відмічалась зворотна кореляція рівня TNF- α і ФВ ЛШ ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Вміст протизапального IL-10 в групі без ХСН достовірно поступався показникам хворих на ХСН зі зниженою (у 11,5 рази) та збереженою ФВЛШ (у 5,7 рази). В групі ХСН з систолічною дисфункцією рівень IL-10 вдвічі переважав значення хворих на ХСН зі збереженою ФВЛШ. Спостерігалось негативне кореляційне співвідношення концентрації IL-10 та ФВ ЛШ ($r = -0,46$, $p < 0,05$). При аналізі співвідношень прозапальних та протизапальних цитокинів вірогідна відмінність встановлено стосовно показника IL-6/IL-10, який в групі порівняння перевищував значення хворих на ХСН зі

низькою та збереженою ФВЛШ (у 2,4 та 2 рази, відповідно) ($p < 0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність співвідношення IL-6/IL-10 з ФВЛШ ($r = +0,20$, $p < 0,05$).

Обговорення результатів

Останнім часом в якості маркерів важкості перебігу ХСН все частіше використовують визначення рівня цитокінів у крові [1, 2, 5], враховуючи доведену роль імунного запалення в патогенезі захворювання [3, 4, 6]. Метою представленого дослідження було вивчення вмісту IL-6, IL-10, TNF- α та їх співвідношень при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від ФВЛШ. Встановлено, що порівняно з пацієнтами групи порівняння, при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням переважав сироватковий вміст прозапальних IL-6 та TNF- α . В свою чергу зниження скоротливої здатності міокарда при ХСН з супутньою зайвою вагою характеризувалось глибшими проявами імуноза-

пальних змін і найвищою концентрацією IL-6 та TNF- α в сироватці крові. Вміст протизапального цитокіну IL-10 при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням також збільшувався, сягаючи максимальних значень за низької ФВЛШ. Щодо співвідношень прозапальних та протизапальних цитокінів, при ХСН відмічалось достовірне зниження показника IL-6/IL-10, проте залежності від систолічної здатності міокарда не встановлено. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, що засвідчили надмірну імунозапальну активацію при ХСН зі збільшення вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α в сироватці крові [3, 4, 7, 8] і їх негативною кореляцією з ФВЛШ [13].

Таким чином, при ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням відбувається надмірна імунозапальна активація, яка виявляється вірогідним збільшенням вмісту IL-6, IL-10 та TNF- α , що сягає максимальних проявів при систолічній дисфункції ЛШ.

Висновки

У хворих на ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка асоціюється з важкими імуноза-

пальними змінами, які виявляються вірогідним переважанням вмісту прозапальних IL-6, TNF- α та протизапального IL-10.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше дослідження особливостей взаємозв'язків цитокінів з вмістом адипонектину, резистину, структурно-функціональ-

ними показниками серця та компонентами ліпідного обміну при ХСН з надлишковою масою тіла і ожирінням залежно від ФВЛШ.

References (список літератури)

1. Voronkov LG et al. (2013). Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti Asotsiatsii kardiologov Ukraini ta Ukrainiskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure (2012)]. *Ukrainian cardiological journal*, 1 (Add), 6–44.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 128: 240–327.
3. Voronkov LG et al. (2016). Kharakteristika imunopatolohichnykh reaktsij u patsientiv iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zalezno vid naiavnosti insulinorezistentnosti [Characteristics of immunopathological reactions in patients with chronic heart failure depending on the presence of insulin resistance]. *Ukrainiskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4 (66): 35–40 [In Ukrainian].
4. Jabuk SKA., Al-Momem AS, Alsamarae IF. (2014). The Role of Interleukine-6 and Interleukin-1 in failing heart. *Journal of Babylon University*, 22 (3): 1165–1173.
5. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC et al. (2013). Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur. J. Heart. Fail.*, 15: 1350–1362.
6. Kovalyova OM, Kozhemiaka GV, Honchar OV (2016). Osteopontin, interleukin-15 and dysfunction of left ventricular myocardium in hypertensive patients with



- chronic heart failure. *Journal of V. N. Karazin` KhNU. Series «Medicine»*, 32: 19-23.
7. Sheremeta OM. (2013). Relationship Between Hemodynamic and Cytokines Disorders Depending of Endogenous Insulin Levels in Hypertensives with Heart Failure. *THE PHARMA INNOVATION – JOURNAL*, 2 (5): 81-85.
 8. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H et al. (2014). Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 Are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLoS ONE*, 9 (6): e99495.
 9. Belovol AN et al. (2013). Sostoianie provospalitelnoho tsytokinovoho zvena u bolnykh s nestabilnoi stenokardiiei I sakharnym diabetom 2-ho tipa v zavisimosti ot funktsionalnoho klassa khronicheskoi nedostatochnosti [The status of proinflammatory cytokine level in patients with unstable angina and 2-nd type diabetes mellitus based on offunctional class of chronic heart failure]. *Mezhdunarodnii meditsinskii zhurnal*, 2: 40-42 [In Russian]
 10. Ather S, Chan W, Bozkurt B et al. (2012). Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59: 998–1005.
 11. Suresh S, Palaniappan M, Praveen Kumar P et al. (2016). Prognostic Significance of Serum Uric Acid Levels in Congestive Cardiac Failure And Its Correlation With Ejection Fraction. *JOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15 (9): 78-82.
 12. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 33: 1750–1757.
 13. Paulus WJ, Tschöpe C. (2013). A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Am. Coll. Cardiol.*, 62: 263–71.
 14. Mitchenko AI et al. (2013). Chinniki sertsevo-sudinnoho riziku u khvorich z morbidnim ozhirinniam ta shliakhi ikh medikamentoznoi, nemedikamentoznoi i khirurhichnoi korrektsii [Factors of cardiovascular risk in patients with morbid obesity and ways of their drug, nonpharmacological and surgical correction]. *Heart and blood vessels*, 2, 98–105.
 15. Ebong IA. (2014). Mechanisms of heart failure in obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8: 540—e548.

(received 12.05.2017, published online 29.06.2017)

(одержано 12.05.2017, опубліковано 29.06.2017)

