

# ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАРФАРИНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ФОСФОЛІПІДІВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ФОРМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Меркулова І.О., Лизогуб В.Г., Крамарьова В.Н., Богдан Т.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Діючі клінічні протоколи не дають однозначної відповіді щодо оптимальної схеми антикоагулянтної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з фібриляцією передсердь (ФП). Відомо, що прийом варфарину безпосередньо впливає на обмін жирних кислот (ЖК) в організмі – потенціює дію омега-3 ЖК, та знижує вміст омега-6 ЖК. Хоча вплив варфарину на жирнокислотний спектр (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран тромбоцитів досі не повністю вивчено. В ході роботи було виявлено, що ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів відносно здорових людей характеризується відсутністю міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової жирних кислот. У хворих на ІХС порівняно з контрольною групою (КГ) спостерігається достовірне зниження відносного вмісту стеаринової, арахідонової ЖК та достовірне підвищення відносного вмісту олеїнової кислоти ФЛ мембран тромбоцитів крові, що вказує на порушення метаболізму ліпідів в мембранах тромбоцитів хворих на ішемічну хворобу серця. За наявності ФП у хворих на ІХС спостерігається достовірне зниження відносного вмісту міристинової, стеаринової, арахідонової ЖК, також достовірне підвищення відносного вмісту пальмітинової, олеїнової та лінолевої ЖК ФЛ мембран тромбоцитів крові, що свідчить про наявні структурні зміни мембран тромбоцитів у пацієнтів з фібриляцією передсердь і може бути однією з патогенетичних ланок виникнення фібриляції передсердь у цих пацієнтів. А терапія варфарином у хворих на ІХС з постійною формою ФП призводила до достовірного збільшення відносного вмісту міристинової (на 20,99%), стеаринової (на 15,17%) та арахідонової (на 34,04%) кислот, що є ознакою стабілізації клітинних мембран, а за наявності пароксизмальної або персистуючої форми ФП в ФЛ мембран тромбоцитів збільшувався відносний вміст лише стеаринової кислоти (на 44,70%). Хворим на ІХС в поєднанні з постійною формою ФП призначення схеми фармакотерапії, що включає варфарин є бажанішим, бо призводить до позитивних змін спектру ФЛ мембран.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, тромбоцити, жирні кислоти.

**Вступ.** Першочерговим компонентом лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) є адекватна антитромботична терапія, що забезпечує профілактику подальших тромбоемболічних ускладнень. Потреба в призначенні антитромботичної терапії залежить від оцінки ризику розвитку тромбоемболій або кровотеч за шкалами CHADs2VASc та HASBLED. Згідно діючих клінічних протоколів МОЗ України та Європейського товариства кардіологів вибір схеми антитромботичної терапії не є однозначним – пропонується призначення препаратів з групи антогоністів вітаміну К (варфарину) або нових оральних антикоагулянтів.

Варфарин – препарат групи антагоністів вітаміну К, основа дії якого полягає в блокаді синтезу II, VII, IX та X факторів згортання крові. Висока ефективність застосування варфарину у пацієнтів з неклапанною ФП була неодноразово доведена в 6 великих рандомізованих клінічних

дослідженнях, де вивчалось його використання для первинної та вторинної профілактики тромбоемболій. На фоні прийому варфарину доведено, що достовірне абсолютне зниження ризику виникнення будь-якого інсульту складає 2,7% [1, 2, 3].

Не зважаючи на тривалу історію цього препарату, механізм дії варфарину досі залишається вивченим не до кінця. Відомо, що він інгібує епоксидредуктазу вітаміну К, блокуючи транспорт нею електронів [4]. Активність клітинної епоксидредуктази прямо залежить від ліпідного складу мембран. Зменшення загального вмісту ліпідів в клітинній мембрані тромбоцитів призводить до зростання активності епоксидредуктази вітаміну К, а отже і посилення тромбоутворення [5, 6]. За деяких умов мембранна епоксидредуктаза здатна активувати процеси клітинного апоптозу [7]. З іншого боку надмірний вміст вітаміну К<sub>2</sub> в організмі асоціюється з активацією атеросклеротичних

процесів (потовщення комплексу інтима-медіа) за рахунок впливу на обмін гла-протеїну судинної стінки [8]. Цікаво, що у хворих на ожиріння суттєво змінюється обмін вітаміну К. У таких пацієнтів використання варфарину є переважним ніж призначення НОАК, адже асоціюється меншою кількістю тромбемболічних ускладнень [9]. Виявлено, що препарати С-3 аліфатичних кумаринів (до яких відноситься і варфарин) інгібують дію не тільки епоксидредуктазу вітаміну К, але й епоксидазу вітаміну К, DT-діафору, карбоксилазу. Головним ферментом в процесі в-окислення ЖК є карбоксилаза, її інгібування призводить до порушення процесів катаболізму ЖК [10, 11].

Останнім часом з'являються дані щодо взаємодії різних ЖК та факторів коагуляції. Виявлено, що зростання концентрації омега – 3 ЖК в плазмі крові та мембранах клітин має антикоагулянтні властивості, а омега – 6 ЖК навпаки здатні активувати коагуляційний каскад. Зростання вмісту арахідонової та ліноленої ЖК (які відносять до омега-6 ЖК) в плазмі крові прямопропорційно пов'язано з активацією Ха фактору згортання, а активація V та VII факторів асоціюється з зростанням вмісту лінолевої кислоти (яка теж належить до омега-6 ЖК) [17]. Ще зростання вмісту арахідонової кислоти плазми крові здатне підвищувати активність VIII фактору згортання крові [18]. Вплив омега – 9 ЖК на фактори згортання крові не є таким однозначним. Зростання вмісту стеаринової та пальмітинової кислот призводить до активації VII фактору згортання крові, на відміну від міристинової та олеїнової кислот, що не впливають на активність VII фактору згортання. При цьому міристинова кислота впливає на активацію II фактору згортання [19].

Прийом варфарину безпосередньо потенціює анти-тромботичні ефекти омега-3, одночасно знижуючи загальний вміст омега-6 ЖК в плазмі крові [12]. Ще варфарин інгібує синтез тромбоксану А2 з арахідонової кислоти, що вказує на його протизапальні властивості та впливає на обмін кальцію [13]. Відомо, що гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія призводять до надмірного синтезу вітаміну К – залежних факторів згортання крові (в тому числі VII фактору згортання крові). Цікаво, що саме надмірний вміст пальмітинової кислоти в плазмі крові та клітинних мембранах асоціюється з гіперкоагуляцією та зростанням синтезу VII фактору згортання крові [14]. Також, за умов атеросклеротичного процесу доза варфарину, що потребує хворий є завжди вищою, що пов'язано з зростанням активності протромбіну в умовах гіперхолестеринемії [15]. А за умов внутрішньовенного введення омега-9 ЖК розвивається варфаринорезистентність [16].

Отже, основною метою призначення варфарину у хворих на ІХС в поєднанні з ФП є забезпечення адекватної антикоагуляції. Однак, прийом варфарину також опосередковано впливає на ліпідний та мінеральний обмін в серцевому м'язі, що є цікавим з точки зору порівняння різних схем антитромботичної терапії у хворих на ІХС в поєднанні з ФП.

**Мета роботи.** Визначити особливості впливу варфарину на жирнокислотний спектр фосfolіпідів мембран тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з різними клінічними формами фібриляції передсердь.

**Матеріали і методи дослідження.** Антикоагулянтна терапія варфарином була призначена 36 хворим на ІХС в поєднанні з ФП. З них 7 (19,44%) хворих мали пароксизмальну форму ФП, 16 (44,44%) – персистоючу форму ФП та 13 (36,11%) – постійну форму ФП. Ми об'єднали групи хворих на ІХС з пароксизмальною та персистоючою клінічними формами ФП через те, що при порівнянні були відсутні достовірні зміни між цими двома групами. Загальна тривалість пароксизмів ФП складала від 1 до 15 діб (2; 95% ДИ 1-4). При цьому тривалість пароксизмів у хворих на ІХС з пароксизмальною формою ФП складала від 1 до 6 діб (2; 95% ДИ 1-3), а тривалість пароксизмів у хворих на ІХС з персистоючою формою ФП складала від 1 до 15 діб (3; 95% ДИ 2-5). Отже, тривалість пароксизмів у хворих на персистоючу форму ФП була достовірно вище ( $p=0,010$ ). Схема лікування включала в себе призначення варфарину. Доза препарату підбиралася індивідуально для кожного хворого за дами контролю МНО та коливалась на протязі періоду лікування. Також були обстежені 30 хворих на ІХС без ФП (середній вік 65,90 ± 2,05 років; чоловіків 33,33%) та 20 практично здорових осіб (середній вік 60,10 ± 1,88 років), що не мали ІХС, – вони склали контрольну групу (КГ). В дослідження включались хворі з верифікованим діагнозом ІХС. Всі досліджувані групи хворих були статистично однорідними та співставними.

Діагностика та лікування досліджуваних проводилась згідно чинних протоколів надання медичної допомоги МОЗ України. Критеріями виключення були: гострий період інфаркту міокарда, нестабільна стенокардія, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії менш ніж за 6 місяців до обстеження, стенокардія напруги 3 ФК, СН 2Б – 3 стадії (за класифікацією М.Д.Стражеска та В.Х.Василенка), наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) (ФВd<sup>л</sup> < 45%), гіпертонічна хвороба 3 стадії, важкі порушення функції печінки та нирок, порушення функції щитоподібної залози.

Об'єктом дослідження виступали тромбоцити крові. З метою аналізу ЖКС мембран тромбоцитів забір крові у пацієнта здійснювався вранці натще з ліктьової вени в перший день звернення до лікарні при наявності пароксизму ФП та через чотири тижні після першого забору крові за умови відновлення ритму.

Газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювався на газорідному хроматографі «Цвет-500» в ізотермічному режимі з помум'яноіонізуючим детектором. Кількісна оцінка спектру ЖК ліпідів проводилась за методом нормування шляхом вимірювання площі піків похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках. Визначали наступні ЖК: С14:0 – міристинову, С15:0 – пентадеканову, С16:0 – пальмітинову, С17:0 – маргаринову, С18:0 – стеаринову, С18:1 – олеїнову, С18:2 – лінолеву, С18:3 – ліноленову, С20:4 – арахідонову. З них до насичених ЖК (НЖК) відносяться лауринова, міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргаринова та стеаринова ЖК. Ненасичені жирні кислоти (ННЖК) були представлені мононенасиченою олеїновою кислотою та поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) – лінолевою, ліноленою, арахідоною ЖК [3]. Адаже, саме вищепе-

релічені ЖК входять до складу клітинних мембран організму [32].

Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалась програма Medstat. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялась за допомогою визначення t-критерію Стьюдента та методу множинних порівнянь Шеффе. Проводився кореляційний аналіз отриманих результатів.

**Результати та їх обговорення.** Згідно дизайну даного дослідження, за допомогою газорідної хроматографії визначався ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів крові. Відомо, що процеси активації тромбоцитів прямо залежать від ліпідної структури тромбоцитарної мембрани, що є цікавим в контексті глибшого розуміння патогенезу особливостей гемостазу у обстежуваних хворих, особливо за умов використання різних схем антитромботичної терапії [63, 68, 69]. Результати аналізу та порівняння ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів крові пацієнтів КГ, хворих на ІХС без ФП та в поєднанні з ФП наведені в таблиці 1.

При аналізі отриманих результатів звертає на себе увагу поява в ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів крові хворих на ІХС без ФП та в поєднанні з ФП ЖК, що не притаманні КГ, а саме міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової. За літературними даними роль ЖК з непарною кількістю атомів вуглецю (пентадеканової та маргаринової) в організмі людини є повністю не вивченою. Їх можна розглядати як біомаркери ІХС та атеросклерозу. Поява пентадеканової та маргаринової ЖК в мембранах підвищує їх текучість [17, 18, 19]. Міристинова ЖК є маркером групи високого ризику виникнення кардіоваскулярної патології: інфарктів міокарда, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії. Її зростання в ФЛ клітинних мембран асоціюється з підвищенням їх жорсткості та порушенням проникності, що може бути основою подальшої активації агрегації тромбоцитів [25, 20, 21, 22]. Існу-

ють експериментальні данні, що зміни вмісту ліноленової кислоти в плазмі крові зазвичай асоціюються з патологією міокарда лівого шлуночка, а також часто пов'язані з шлуночковими аритміями [23].

У пацієнтів з ІХС в поєднанні з ФП спостерігалось високо достовірне зростання відносного вмісту пальмітинової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів на 15,61% порівняно з КГ та на 16,04% порівняно з групою хворих на ІХС без порушень ритму. Загально доведеним є проаритмогенний вплив як вільної пальмітинової кислоти так і її зв'язаних форм [25]. Також у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ФП в ФЛ мембран тромбоцитів виявлено високо достовірне зниження відносного вмісту міристинової кислоти на 22,41% порівняно з групою хворих на ІХС без порушень ритму. Міристинова кислота відіграє важливу роль в процесі тромбоутворення – вона використовується для активації VII фактору згортання крові та інгібує тромбін індуквану агрегацію тромбоцитів [27, 24]. Зниження її відносного вмісту у пацієнтів з ІХС та ФП може бути виникати внаслідок активації агрегаційних процесів у таких хворих. Відносний вміст стеаринової кислоти високо достовірно знижувався в ФЛ мембран тромбоцитів крові у пацієнтів з ІХС та ФП порівняно з КГ та хворими на ІХС без ФП на 83,06% та 37,17% відповідно. Також відносний вміст стеаринової кислоти високо достовірно знижувався в ФЛ мембран тромбоцитів крові у пацієнтів з ІХС без ФП порівняно з КГ на 73,05%. Що може бути ознакою порушення процесів елонгації ЖК в ФЛ мембран за умов ішемії [28]. Одночасно в ФЛ мембран тромбоцитів крові у хворих на ІХС в поєднанні з ФП спостерігається високо достовірне зростання відносного вмісту олеїнової кислоти порівняно з КГ та групою пацієнтів з ІХС без ФП на 50,79% та 10,80% відповідно. А у хворих на ІХС без ФП порівняно з пацієнтами КГ спостерігалось високо достовірне зростання відносного вмісту олеїнової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів крові на 36,09%. В тромбоцитах олеїнова кислота є важливим внутрішньоклітинним месенджером, що забезпечує вивільнення  $Ca^{2+}$  з депо, акти-

Таблиця 1.

**Жиринокислотний склад фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові у пацієнтів на ІХС без порушень ритму та провідності та в поєднанні з фібриляцією передсердь, (M±y, %)**

Назва ЖК	КГ	ІХС	ІХС+ФП
C14:0	—	11,74±0,50**	8,90±0,32** <sup>1</sup>
C15:0	—	1,48±0,06**	1,58±0,07**
C16:0	27,10±0,04	27,00±0,78	31,33±0,51** <sup>1</sup>
C17:0	—	1,48±0,06**	1,76±0,09**
C18:0	25,45±0,05	6,86±0,27**	4,31±0,26** <sup>1</sup>
C18:1	20,20±0,05	27,49±0,48**	30,46±0,52** <sup>1</sup>
C18:2	10,71±0,04	18,3±0,79**	17,52±0,32**
C18:3	—	1,52±0,06**	1,64±0,05**
C20:4	16,48±0,03	4,15±0,26**	2,43±0,12** <sup>1</sup>
НЖК	52,55±0,05	48,56±0,67*	46,65±0,98*
ННЖК	47,40±0,05	51,44±0,67*	50,74±1,05*
ПНЖК	27,20±0,05	23,98±0,78*	21,05±0,52* <sup>1</sup>

**Примітки:**

1. P>0,01\*\* (КГ порівняно з групами ІХС, ІХС з ФП);
2. P>0,05\* (КГ порівняно з групами ІХС, ІХС з ФП);
3. P>0,01\* (група ІХС порівняно з ІХС з ФП);
4. P>0,05\* (група ІХС порівняно з ІХС з ФП).



вацію протеїнкінази С. Отже на фоні зростання вмісту олеїнової кислоти в ФЛ мембран кардинально зростає активність тромбоутворення, що важливою патогенетичною ланкою розвитку ускладнень ФП [29, 30].

Спостерігалось високо достовірне зростання відносного вмісту ліноленової кислоти у хворих на ІХС без ФП та з ФП порівняно з КГ в ФЛ мембран тромбоцитів на 70,87% та 63,59% відповідно, що пов'язано з порушенням її елонгації за умов атеросклеротичних змін. Адже, саме лінолева кислота в фосфоліпідах мембран тромбоцитів є єдиним джерелом інших замісних та умовно незамінних ЖК та продуктів їх подальшого метаболізму [31, 32]. У хворих на ІХС в поєднанні з ФП виявлено високо достовірне зниження відносного вмісту арахідонової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів порівняно з КГ та групою пацієнтів з ІХС без ФП на 85,25% та 41,45% відповідно. А також спостерігається високо достовірне зниження відносного вмісту арахідонової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС без ФП порівняно з КГ на 74,82%. Роль арахідонової кислоти в процесі агрегації тромбоцитів не можливо переоцінити, також арахідонова кислота відіграє важливу роль в процесах активації імунної відповіді, вазодилатації. Також саме арахідонова кислота тромбоцитів активує процеси вивільнення оксиду азоту з ендотеліальних та еритроцитарних депо [33, 34, 35]. Отже, зниження вмісту арахідонової кислоти призводить до порушення всіх вище наведених процесів.

Виявлено, що у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ та хворими на ІХС без ФП в ФЛ мембран тромбоцитів спостерігається достовірне зниження загального відносного вмісту ПНЖК на 22,61% та 12,22%. А у хворих на ІХС без ФП порівняно з КГ в ФЛ мембран тромбоцитів спостерігається високо достовірне зниження загального відносного вмісту ПНЖК на 11,84%. Зниження загального вмісту ПНЖК є давнім доведеним маркером атеросклеротичних змін, активації процесів перекисного окислення ліпідів, порушення процесів мінерального обміну, розвитку гіпоксії та фіброзу в тканинах [36].

Таким чином, визначення жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляції передсердь є важливим для глибшого розуміння процесів патогенезу даного стану та може за певних обставин бути корисним, як можливий діагностичний критерій структурно-функціонального стану тромбоцитів крові за даної патології.

Результати змін ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів крові у хворих на ІХС в поєднанні з ФП на фоні антикоагулянтної терапії варфарином наведені в таблиці 2.

За умов антикоагулянтної терапії варфарином в ФЛ мембран тромбоцитів крові хворих на ІХС з ФП спостерігається високо достовірне зростання відносного вмісту міристинової кислоти на 41,62%, стеаринової кислоти на 90,87%, арахідонової кислоти на 77,91% та суми ПНЖК на 22,18%. Одночасно виявляється достовірне зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти на 24,36% та олеїнової кислоти на 12,09% в ФЛ мембран тромбоцитів крові хворих на ІХС з ФП. Зростання вмісту міристинової кислоти є прогностично сприятливим, бо асоціюється зі зменшенням активності VII фактору згортання крові [35].

Зниження вмісту пальмітинової кислоти гальмує активацію тромбоцитів [32], що є також позитивними змінами. Зростання відносного вмісту арахідонової кислоти можна пояснити інгібуючою дією варфарину на пероксидази, які приймають участь в синтезі тромбоксану А2 з арахідонової кислоти [17]. Отже, під дією терапії варфарином відносно в ФЛ мембран тромбоцитів у пацієнтів з ІХС та ФП спостерігаються позитивні зміни – достовірно зростає відносний вміст міристинової, стеаринової, арахідонової ЖК та знижується відносний вміст пальмітинової, олеїнової ЖК, що є маркером антикоагуляції. Звертає на себе увагу однонаправленість змін в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові.

В ході роботи було окремо проаналізовані зміни в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ІХС з різними клінічними формами ФП на фоні лікування, що включало в себе варфарин. Результати змін ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та перситуючою формами ФП під впливом варфарину наведені в таблиці 3.

На фоні прийому варфарину в ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та перситуючою формами ФП спостерігалось достовірне зростання відносного вмісту сеаринової кислоти на 44,70% та зниження відносного вмісту олеїнової кислоти на 6,85%, аналогічно до змін в ФЛ мембран еритроцитів крові. Отже, у хворих на ІХС з пароксизмальною та перситуючою формами ФП в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові на фоні антиагрегантної терапії варфарином спостерігаються незначні аналогічні зміни – достовірно зростає відносний вміст стеаринової кислоти та знижується рівень олеїнової кислоти, що є маркером стабілізації клітинних мембран.

Результати змін ФЛ мембран тромбоцитів на фоні прийому варфарину у хворих на ІХС з постійною формою ФП наведені в таблиці 4.

На фоні прийому варфарину у хворих на ІХС з постійною формою ФП спостерігається достовірне зростан-

Таблиця 2.

**Зміни ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС в поєднанні з ФП під впливом прийому варфарину (M±s, %)**

Назва ЖК	ІХС+ФП	
	До лікування	Після лікування
C14:0	9,01±0,59	12,76±0,82**
C15:0	1,58±0,11	1,67±0,07
C16:0	32,51±0,69	24,59±0,10**
C17:0	1,99±0,18	1,69±0,11
C18:0	4,49±0,42	8,57±1,22**
C18:1	29,27±0,96	25,73±1,13*
C18:2	17,10±0,56	19,08±0,41
C18:3	1,65±0,08	1,67±0,08
C20:4	2,40±0,20	4,27±0,44**
НЖК	49,58±0,81	49,21±1,27
ННЖК	50,42±0,81	50,75±1,27
ПНЖК	20,47±0,90	25,01±0,65**

**Примітки:**

P&gt;0,01\*\* (до та після лікування);

P&gt;0,05\* (до та після лікування).

ня відносного вмісту міристинової кислоти на 20,99%, стеаринової кислоти на 15,17% та арахідонової кислоти на 34,04%, що є прогностично сприятливим, так як є ознакою гіпокоагуляції та стабілізації клітинних мембран.

На фоні прийому варфарину в ФЛ мембран у хворих на постійну форму ФП спостерігаються позитивні зміни: в еритроцитах – зниження відносного вмісту пальмітинової, олеїнової та зростання стеаринової кислоти, а в тромбоцитах – зростання відносного вмісту міристинової, стеаринової та арахідонової ЖК, на відміну від змін в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП. Отже, призначення варфарину є переважним у хворих на ІХС з постійною формою ФП, бо має позитивний вплив на ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові таких пацієнтів.

Таблиця 3.

**Зміни ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП під впливом прийому варфарину (М±у, %)**

Назва ЖК	ІХС+ пароксизмальна і персистуюча ФП	
	До лікування	Після лікування
C14:0	12,79±0,57	12,79±0,89
C15:0	1,37±0,09	1,62±0,09
C16:0	23,48±0,65	23,48±1,14
C17:0	2,07±0,26	1,73±0,14
C18:0	5,75±0,52	8,32±1,51*
C18:1	28,48±0,99	26,53±1,34*
C18:2	20,39±0,58	19,40±0,57
C18:3	1,59±0,11	1,69±0,10
C20:4	4,48±0,34	4,48±0,53
НЖК	45,94±0,57	47,94±1,55
ННЖК	54,06±0,57	52,06±1,55
ПНЖК	24,98±0,78	25,58±0,83

**Примітки:**

P&gt;0,01\*\* (до та після лікування);

P&gt;0,05\* (до та після лікування).

Таблиця 4.

**Зміни ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС з постійною формою ФП під впливом прийому варфарину (М±у, %)**

Назва ЖК	ІХС+ постійна ФП	
	До лікування	Після лікування
C14:0	10,48±1,34	12,68±1,86*
C15:0	1,87±0,21	1,69±0,13
C16:0	28,54±1,53	27,10±1,77
C17:0	1,90±0,24	1,48±0,17
C18:0	7,91±1,39	9,11±2,18*
C18:1	26,79±1,75	24,05±2,10
C18:2	18,03±1,10	18,38±0,31
C18:3	1,65±0,13	1,60±0,17
C20:4	2,82±0,46	3,78±0,80*
НЖК	50,7±1,59	52,06±1,97
ННЖК	49,30±1,59	47,81±1,97
ПНЖК	22,50±1,23	23,73±0,90

**Примітки:**

P&gt;0,01\*\* (до та після лікування);

P&gt;0,05\* (до та після лікування).

**Висновки:**

1. Жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів відносно здорових людей характеризується відсутністю міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленої жирних кислот.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця порівняно з контрольною групою спостерігається достовірне зниження відносного вмісту стеаринової, арахідонової жирних кислот та достовірне підвищення відносного вмісту олеїнової жирної кислоти фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові, що вказує на порушення метаболізму ліпідів в мембранах тромбоцитів хворих на ішемічну хворобу серця.

3. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь порівняно з пацієнтами з ішемічною хворобою серця без фібриляції передсердь спостерігається достовірне зниження відносного вмісту міристинової, стеаринової, арахідонової жирних кислот, також достовірне підвищення відносного вмісту пальмітинової, олеїнової та лінолевої жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові, що свідчить про наявні структурні зміни мембран тромбоцитів у пацієнтів з фібриляцією передсердь і може бути однією з патогенетичних ланок виникнення фібриляції передсердь у цих пацієнтів.

4. Терапія варфарином у хворих на ішемічну хворобу серця з постійною формою фібриляції передсердь призводила до достовірного збільшення міристинової (на 20,99%), стеаринової (на 15,17%) та арахідонової (на 34,04%) кислот, що є ознакою стабілізації клітинних мембран, а за наявності пароксизмальної або персистуючої форми фібриляції передсердь в фосфоліпідах мембран тромбоцитів збільшувався відносний вміст лише стеаринової кислоти (на 44,70%). Хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постійною формою фібриляції передсердь призначення схеми фармакотерапії, що включає варфарин є бажанішим, бо призводить до позитивних змін спектру фосфоліпідів мембран та зменшення частоти розвитку серцевої недостатності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Жарінов Олег Йосипович, Талаєва Тетяна Володимирівна, Ліщицина Олена Михайлівна Фібриляція передсердь адаптована клінічна настанова, заснована на доказах // – 2015.
2. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962.
3. Link KP (1 January 1959). «The discovery of dicumarol and its sequels». *Circulation* 19 (1): 97–107.
4. Shen G, Cui W, Zhang H Warfarin traps human vitamin K epoxide reductase in an intermediate state during electron transfer. // *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan;24(1):69-76.
5. Feras Hatahet, Jessica L. Blazyk, Eugenie Martineau Altered *Escherichia coli* membrane protein assembly machinery allows proper membrane assembly of eukaryotic protein vitamin K epoxide reductase // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 8; 112(49): 15184–15189.

6. Cao Z, van Lith M, Mitchell LJ Membrane composition influences the activity of in vitro refolded human vitamin K epoxide reductase. // *Biochemistry*. 2015 Oct 27;54(42):6454-61.
7. Chen D, Gao Y, Nicholas J. Human herpesvirus 8 interleukin-6 contributes to primary effusion lymphoma cell viability via suppression of proapoptotic cathepsin D, a cointeraction partner of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 variant 2. // *J Virol*. 2014 Jan;88(2):1025-38.
8. Ponziani FR, Pompili M, Di Stasio E, Zocco MA, Gasbarrini A, Flore R Subclinical atherosclerosis is linked to small intestinal bacterial overgrowth via vitamin K2-dependent mechanisms. // *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 21;23(7):1241-1249.
9. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials // *Stroke*. 2017 Mar 6.
10. Hildebrandt EF, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: sensitivity of vitamin K metabolizing enzymes of normal and warfarin-resistant rat liver. // *Biochemistry*. 1982 May 11;21(10):2406-11.
11. Montagut-Romans A, Boulven M, Jacolot M, Moebis-Sanchez S, Hascoat C, Hammed A, Besse S, Lemaire M, Benoit E, Lattard V, Popowycz F Synthesis and biological evaluation of C-3 aliphatic coumarins as vitamin K antagonists. // *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Feb 11.
12. Gross BW, Gillio M, Rinehart CD, Lynch CA, Rogers FB Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Warfarin: A Lethal Combination in Traumatic Brain Injury. // *J Trauma Nurs*. 2017 Jan/Feb;24(1):15-18.
13. Kanai S, Uto K, Honda K, Hagiwara N, Oda H. Eicosapentaenoic acid reduces warfarin-induced arterial calcification in rats. // *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):43-51.
14. De Curtis A, D'Adamo MC, Amore C, Polishchuck R, Castelnovo AD, Donati MB, Iacoviello L Experimental arterial thrombosis in genetically or diet induced hyperlipidemia in rats—role of vitamin K-dependent clotting factors and prevention by low-intensity oral anticoagulation // *Thromb Haemost*. 2001 Dec;86(6):1440-8.
15. Cromeens DM, Rodgers GP, Minor ST. Warfarin sodium for anticoagulation of atherosclerotic miniature swine. // *J Invest Surg*. 1990;3(2):141-5.
16. Lutomski DM, Palascak JE, Bower RH. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration. // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 May-Jun;11(3):316-8.
17. Yeh E, Wood RD, Leeson S, Squires EJ. Effect of dietary omega-3 and omega-6 fatty acids on clotting activities of Factor V, VII and X in fatty liver haemorrhagic syndrome-susceptible laying hens. // *Br Poult Sci*. 2009 May;50(3):382-92.
18. Chetty N, Reavis S, Solomons HD, Pienaar N, Baynes R, Meriwether D, Atkinson PM Platelet aggregations, fatty acids, clotting factors and serum lipids in rural and urban blacks, and urban whites in South Africa. // *Artery*. 1988;15(5):234-49.
19. Tholstrup T Influence of stearic acid on hemostatic risk factors in humans. // *Lipids*. 2005 Dec;40(12):1229-35.
20. Benjamin Jenkins, Janes A. West and Albert Koulman A review of odd chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid and heptadecanoic acid in health and disease // *Molecules*. – 2015. – №20. – P. 2425-2444.
21. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E. et al. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: The EPIC-norfolk prospective study. *PLoS Med*. 2012, 9, P.e1001255.
22. Hodge, A.M.; English, D.R.; O'Dea, K. et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: Interpreting the role of linoleic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 189–197.
23. Jason HY Wu, Rozenn N Lemaitre, Irena B King et al. Circulating Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality: The Cardiovascular Health Study // *Circulation*. – 2014 Oct 7. – №130(15). – P. 1245–1253.
24. Giacomo Levantesi, Maria Giuseppina Silletta, and Roberto Marchioli Uses and benefits of omega-3 ethyl esters in patients with cardiovascular disease // *J Multidiscip Healthc*. – 2010. – №3. C. 79–96.
25. Sven O. E. Ebbesson, Venkata S. Voruganti, Paul B. Higgins et al. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors // *Int J Circumpolar Health*. – 2015. – №74. – P. 10.
26. William S Harris, Kevin F. Kennedy, James H O'Keefe and John A. Spertus Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-yr mortality in patients with myocardial infarction // *Int J Cardiol*. – 2013 Sep 20. – №168(1). – P. 53–59.
27. Livne A, Packham MA, Guccione MA, Mustard JF Aggregation-related association of lipid with the cytoskeleton of rabbit and human platelets prelabeled with [3H]palmitic acid. Similar effects of adenosine diphosphate- and thrombin-induced aggregation // *J Clin Invest*. 1988 Feb;81(2):288-99.
28. Fukamachi N, Watanabe Y, Kobayashi B. Inhibition of thrombin-induced platelet aggregation by myristic acid // *Thromb Res*. 1988 Nov 1;52(3):227-35.
29. Amanda M. Fretts, Dariush Mozaffarian, David S. Siscovick, MD, MPH, Luc Djousse, MD, DSc, Susan R. Heckbert, MD, Irena B. King, Barbara McKnight, Colleen Sitlani, Frank M. Sacks, Xiaoling Song, Nona Sotoodehnia, Donna Spiegelman, Erin R. Wallace and Rozenn N. Lemaitre Plasma Phospholipid Saturated Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study // *J Am Heart Assoc*. – 2014 Jun. – №3(3). – C. e000889.
30. Hannia Campos, Ana Baylin and Walter C. Willett  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2008 Jul 22. – №118(4). – C. 339–345.
31. Tholstrup T, Miller GJ, Bysted A, Sandström B Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men. // *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1125-32.
32. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Путер Ком, 1999. – 512 с.
33. Siafaka-Kapadai A, Hanahan DJ, Javors MA Oleic acid-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization in human platelets: is oleic acid an intracellular messenger? // *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1997 Mar;15(3):215-32.
34. Khan WA, Blöbe G, Halpern A, Taylor W, Wetsel WC, Burns D, Loomis C, Hannun YA Selective regulation of protein kinase C isoenzymes by oleic acid in human platelets. // *J Biol Chem*. 1993 Mar 5;268(7):5063-8.
35. Daret D, Blin P, Larrue J Synthesis of hydroxy fatty acids from linoleic acid by human blood platelets // *Prostaglandins*. 1989 Aug;38(2):203-14.
36. Torres-Duarte AP, Vanderhoek JY Conjugated linoleic acid exhibits stimulatory and inhibitory effects on prostanoid production in human endothelial cells and platelets // *Biochim Biophys Acta*. 2003 Apr 7;1640(1):69-76.



## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВАРФАРИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР ФОСФОЛИПИДИВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Меркулова И.О., Лизогуб В.Г., Крамарёва В.Н., Богдан Т.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Действующие клинические протоколы не дают однозначного ответа относительно оптимальной схемы антикоагулянтной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с фибрилляцией предсердий (ФП). Известно, что прием варфарина непосредственно влияет на обмен жирных кислот (ЖК) в организме - потенцирует действие омега-3 ЖК, и снижает содержание омега-6 ЖК. Хотя влияние варфарина на жирнокислотный спектр (ЖКС) фосфолипидов (ФЛ) мембран тромбоцитов до сих пор не полностью изучено. В ходе работы было выявлено, что ЖКС ФЛ мембран тромбоцитов относительно здоровых людей характеризуется отсутствием миристиновой, пентадекановой, маргаритовой и линоленовой жирных кислот. У больных ИБС по сравнению с контрольной группой (КГ) наблюдается достоверное снижение относительного содержания стеариновой, арахидоновой ЖК и достоверное повышение относительного содержания олеиновой кислоты ФЛ мембран тромбоцитов крови, что указывает на нарушение метаболизма липидов в мембранах тромбоцитов больных ишемической болезнью сердца. При наличии ФП у больных ИБС наблюдается достоверное снижение относительного содержания миристиновой, стеариновой, арахидоновой ЖК, также достоверное повышение относительного содержания пальмитиновой, олеиновой и линолевой ЖК ФЛ мембран тромбоцитов крови, что свидетельствует об имеющихся структурные изменения мембран тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и может быть одной из патогенетических звеньев возникновения фибрилляции предсердий у этих пациентов. А терапия варфарином у больных ИБС с постоянной формой ФП приводила к достоверному увеличению относительного содержания миристиновой (на 20,99%), стеариновой (на 15,17%) и арахидоновой (на 34,04%) кислот, что является признаком стабилизации клеточных мембран, а при наличии пароксизмальной или персистирующей формы ФП в ФЛ мембран тромбоцитов увеличивался относительное содержание только стеариновой кислоты (на 44,70%). Больным ИБС в сочетании с постоянной формой ФП назначения схемы фармакотерапии, включая варфарин является желанным, потому что приводит к позитивным изменениям спектра ФЛ мембран.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, тромбоциты, жирные кислоты.

## FEATURES OF WARFARIN INFLUENCE ON PLATELET FATTY ACID SPECTRUM IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT ATRIAL FIBRILLATION CLINICAL FORMS

I.O. Merkulova, V.G. Lizogub, V.N. Kramarova, T.V. Bogdan

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical protocols do not provide us an exact data about optimal scheme of anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease (CHD) with atrial fibrillation (AF). It is known that warfarin directly affects fatty acids (FA) exchange in the body - potentiates the effect of omega-3 FA, and reduces the content of omega-6 FA. Although the effect of warfarin on the fatty acid spectrum (FAS) of platelet membranes phospholipids (PL) is still not fully understood. It was found that FAS PL platelets membranes of healthy people is characterized by the absence of myristic, pentadecanic, margaritic and linoleic FA. In patients with coronary heart disease compared to the control group (CG) there is a significant decrease in the relative content of stearic, arachidonic FA and a significant increase in the relative content of oleic acid in platelets PL membranes. In patients with CHD and AF, there is a significant decrease in the relative content of myristic, stearic, arachidonic FA, as well as a significant increase in the relative content of palmitic, oleic and linoleic FA in PL platelet membranes, indicating the presence of structural changes in platelet membranes in patients with atrial fibrillation. To be one of the pathogenetic links of atrial fibrillation in these patients. Warfarin therapy in CHD with permanent AF patients led to a significant increase in the relative content of myristic (20,99%), stearic (15,17%) and arachidonic (34,04%) acids, which is a sign of cellular stabilization membranes, and in the presence of paroxysmal or persistent form of AF in PL membranes of platelets, the relative content of stearic acid increased (by 44.70%). Patients with coronary artery disease, in combination with a permanent form of AF, the appointment of a pharmacotherapy scheme that includes warfarin is more desirable because it leads to positive changes in the spectrum of PL membranes.

**Key words:** ischemic heart disease, atrial fibrillation, platelets, fatty acids.