

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, І. О. Меркулова

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

Вступ. Доведено, що наявність фібриляції передсердь (ФП) значно підвищує ризик розвитку інсультів та інших тромбемболічних ускладнень. Отже, однією з основних ланок ведення пацієнтів з ФП є призначення антитромботичної терапії. На сьогодні в світі антитромботичну терапію ацетилсаліциловою кислотою з клопідогрелем отримують біля 25 % хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з постійною формою ФП та біля 55 % хворих на ІХС з пароксизмальною та персистою формами ФП.

Мета. Визначити вплив комбінованої антиагрегантної терапії (АТ) на жирнокислотний спектр мембран тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь

Матеріали та методи. Нами обстежено 87 осіб. Порівнювали 2 групи хворих на ІХС — I групу 37 хворих з різними клінічними формами ФП та II групу — 30 хворих без порушень серцевого ритму, котрі до залучення у дослідження на протязі 6 місяців не отримували антитромботичну терапію. Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб у яких було інструментально підтверджено відсутність ІХС та порушень серцевого ритму.

Результати. У хворих на ішемічну хворобу серця без порушень серцевого ритму та з фібриляцією передсердь на відміну від здорових осіб встановлено поява в фосфоліпідах мембран тромбоцитів міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової жирних кислот та значне зниження арахідонової кислоти, що свідчить про суттєві зміни функції тромбоцитів. У хворих на ішемічну хворобу серця без порушень серцевого ритму в порівнянні з хворими на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь в фосфоліпідах мембран тромбоцитів крові встановлене достовірне зростання відносного вмісту міристинової кислоти на 15,97 %, олеїнової кислоти на 9,02 % та арахідонової кислоти на 8,43 %, загального вмісту ненасичених жирних кислот на 5,69 %, а також достовірне зниження загального вмісту насичених жирних кислот на 6,91 %. У хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь під впливом лікування, в схемі якого містилась комбінована антиагрегантна терапія, впродовж 4-х тижнів асоціювалось із зростанням відносного вмісту в фосфоліпі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дах мембран тромбоцитів крові міристинової кислоти на 68,19 % та арахідонової кислоти на 108,83 %, загального вмісту насичених жирних кислот на 8,21 % та поліненасичених жирних кислот на 8,20 % та зниженням відносного вмісту пальмітинової кислоти на 5,86 %, стеаринової кислоти на 17,82 %, а також зниженням загального вмісту ненасичених жирних кислот на 6,29 %.

Висновки. Отримані нами результати свідчать про наявність структурних змін ФЛ мембран ТЦ, порушення метаболізму ліпідів в мембранах ТЦ хворих на ІХС, що поєднана з ФП, і може бути однією з патогенетичних ланок виникнення ФП у цих пацієнтів. Також нами виявлені структурні зміни ФЛ мембран ТЦ під впливом АТ.

Ключові слова: жирнокислотний спектр, тромбоцити, фібриляція передсердь, фосфоліпіди мембран, антиагрегантна терапія, ішемічна хвороба серця.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) — суправентрикулярна тахіаритмія з некоординованою активацією передсердь та, відповідно, їх неефективним скороченням. Доведено, що наявність фібриляції передсердь значно підвищує ризик розвитку інсультів та інших тромбемболічних ускладнень внаслідок формування тромбів, частіше в лівому передсерді [21,22]. Однією з основних ланок ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь є призначення антитромботичної терапії. Для врахування ризиків тромбемболічних ускладнень рекомендовано використовувати шкалу CHA₂DS₂-VASc[13], що враховує вік, стать хворого, наявність цукрового діабету, серцево-судинних захворювань. Хворим, що набрали 2 бали та більше за вищеведеною шкалою, показана терапія оральними антикоагулянтами. Незважаючи на доведеність даних щодо переваг використання антикоагулянтної терапії у хворих на ІХС з ФП, досі в світі широко використовується антиагрегантна терапія. Виявлено, що щоденний прийом ацетилсаліцилової кислоти (АК) знижує ризик виникнення інсультів у хворих на фібриляцію передсердь на 19 % (0,8 % на рік) [10]. На сьогодні в світі антитромботичну терапію АК з клопідогрелем отримують біля 25 % хворих на ІХС з постійною формою ФП та біля 55 % хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП [23,24].

Враховуючи те, що жирні кислоти є попередниками для біосинтезу фосфоліпідів (ФЛ) мембран, жирнокислотна композиція обумовлює структуру та функції мембрани, впливаючи на її проникність [2]. Відносно добре вивченою є роль арахідонової кислоти, яка під дією циклооксигенази (ЦОГ)-1 або ЦОГ-2 утворює простагландин H₂, який є безпосереднім попередником тромбоксану A₂. В водному розчині тромбоксан A₂ є нестабільною речовиною, протягом 30 секунд який

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гідролізується до стабільного тромбоксану В2. Тому тромбоксан А2 синтезується аутокринно чи паракринно і впливає лише на прилеглі тканини. При взаємодії з рецепторами тромбоцитів тромбоксан А2 запускає процеси їх агрегації [13]. Тому важливим є вивчення впливу комбінованої антиагрегантної терапії (АТ) на жирнокислотний спектр мембран тромбоцитів.

Мета. Вивчення впливу АТ на жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з ФП.

Матеріали і методи дослідження. Нами обстежено 87 осіб (середній вік $64,31 \pm 0,99$ років; 44 (50,57 %) чоловіків). Клінічна характеристика обстежуваних груп наведена в таблиці 1. Порівнювали 2 групи хворих на ІХС – I групу: 37 хворих з різними клінічними формами ФП та II групу: 30 хворих без ФП, котрі до залучення у дослідження на протязі 6 місяців не отримували антитромботичну терапію. Серед обстежених хворих I групи 10 хворих мали постійну форму ФП (середній вік $64,00 \pm 3,01$ років), 14 — персистуючу форму ФП (середній вік $65,07 \pm 1,71$ років), а 13 — пароксизмальну форму ФП (середній вік $62,15 \pm 3,14$ років). Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб у яких було інструментально підтверджено відсутність ІХС та порушень серцевого ритму. АТ призначалась пацієнтам вперше в дозі 75–150 мг ацетилсаліцилової кислоти та 75 мг клопідогрелюна добу, щоденно після їжі. Всі досліджувані групи хворих були статистично однорідними та співставними. Діагноз ІХС та ФП встановлювали та лікування призначали згідно чинних протоколів надання медичної допомоги МОЗ України [3,6,7].

Таблиця 1

Клінічна характеристика досліджуваних груп

Характеристика	I група	II група	КГ
Кількість хворих	37	30	20
Вік, роки	$64,22 \pm 1,46$	$65,09 \pm 2,05$	$62,10 \pm 1,32$
Чоловіків	21 (56,76 %)	13 (43,33 %)	10 (50,00 %)
Цукровий діабет 2 типу	2 (5,41 %)	3 (10,00 %)	—
Інфаркт міокарду в анамнезі	3 (8,11 %)	3 (10,00 %)	—
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	2 (5,41 %)	1 (3,33 %)	—
Паління в анамнезі	10 (27,03 %)	7 (23,33 %)	—
Ожиріння I ступеня	3 (8,11 %)	1 (3,33 %)	—

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою аналізу ЖКС ФЛ мембран ТЦ, забір крові здійснювався вранці натще двічі до першого прийому АТ та через чотири тижні після початку антиагрегантної терапії. Газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювався на газохроматографічному 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 вміст наступних насичених ЖК (НЖК): С14:0 — міристинової, С15:0 — пентадеканової, С16:0 — пальмітинової, С17:0 — маргаринової, С18:0 — стеаринової; ненасичених ЖК (ННЖК): С18:1 — олеїнової, С18:2 — лінолевої, С18:3 — ліноленової, С20:4 — арахідонової та поліненасичених ЖК (ПНЖК): С18:2 — лінолевої, С18:3 — ліноленової, С20:4 — арахідонової [1]. Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалась програма Microsoft Excel 2010 та Medstat. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялась за допомогою визначення t-критерію Стьюдента, t-критерію Вілкоксона та методу множинних порівнянь Шеффе, рангового багатофакторного аналізу Крускала -Уоліса.

Результати. За даними таблиць 2 та 3 виявлено, що в хворих на ІХС та ІХС з ФП, на відміну від здорових осіб ФЛ мембран ТЦ містять С14:0, С15:0, С17:0 НЖК та С18:3 ПНЖК, що узгоджується з даними попередніх досліджень [9]. ЖК з непарною кількістю атомів вуглецю (особливо С15:0 та С17:0) в організмі здорової людини зустрічаються у слідових кількостях (<0,5 % від загального вмісту ЖК плазми). Проте, останнім часом вони вивчаються, як можливі біомаркери різних патологічних станів. Виявлено, що наявність С15:0 та С17:0 в ФЛ підвищує текучість клітинних мембран. Привертають увагу відмінності метаболізму ЖК з непарною та парною кількістю атомів вуглецю, а саме шляхи їх біосинтезу та оксидації [1,3]. З одного боку, існують дані, що зростання вмісту С14:0 є одним з факторів ризику підвищення смертності від кардіоваскулярних захворювань. З іншого боку ФЛ клітинних мембран є депо ЖК в організмі людини. А саме НЖК є провідним джерелом енергії для міокарду [1,10]. Отже зниження вмісту С14:0 на 15,97 % ($P < 0,05$) в ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з хворими на ІХС без порушень серцевого ритму може свідчити про виснаження загального пулу НЖК в умовах тахіаритмії. Також наявні роботи про антитромботичні властивості С14:0 [25]. Зростання загального вмісту НЖК, в тому числі С14:0, може бути ознакою стабілізації клітинних мембран [1,3]. Після лікування рівень С14:0 в ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС в поєднанні з ФП зростав на 68,19 % ($P < 0,01$).

Зміни ЖКС ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС з ФП (І група) та на ІХС без порушень серцевого ритму (ІІ група), М±m, %

Назва ЖК	ІІ група	І група	КГ
С14:0 (міристинова)	11,71±0,68*	9,84±0,58	–
С15:0 (пентадеканова)	1,51±0,08	1,61±0,12	–
С16:0 (пальмітинова)	27,12±1,01*	25,26±0,69 [‘]	27,1 ± 1,2
С17:0 (маргарінова)	1,51±0,08	1,62±0,11	–
С18:0 (стеаринова)	4,71±0,11 [”]	5,04±0,15 [“]	25,5 ± 1,1
С18:1 (олеїнова)	28,92±0,61 ^{”**}	31,53±0,54 [“]	20,2 ± 0,9
С18:2 (лінолева)	20,33±0,77 [”]	20,55±0,62 [“]	10,7 ± 1,1
С18:3 (ліноленова)	1,55±0,08	1,73±0,09	–
С20:4 (арахідонова)	2,61±0,23 ^{”*}	2,83±0,19 [“]	16,5 ± 1,9
ΣНЖК (насичені жирні кислоти)	46,58±0,66 ^{”*}	43,36±0,60 [“]	52,6 ± 1,4
ΣННЖК (ненасичені жирні кислоти)	53,42±0,66 ^{”*}	56,64±0,60 [“]	47,4 ± 1,4
ΣПНЖК (поліненасичені жирні кислоти)	24,50±0,88 [’]	25,11±0,65 [‘]	27,2 ± 1,2
P>0,01**, P>0,05* (між ІІ групою та І групою)			
P>0,01 [“] , P>0,05 [’] (між КГ та ІІ групою)			
P>0,01 [“] , P>0,05 [‘] (між КГ та І групою)			

У хворих на ІХС, що поєднана з ФП, порівняно з особами КГ в ФЛ мембран ТЦ крові встановлено зниження відносного вмісту С16:0 на 6,79 % (P<0,05). А на фоні антитромботичної терапії АК у хворих на ІХС з ФП спостерігалось зниження вмісту С16:0 на 5,86 % (P<0,05) в ФЛ мембран ТЦ. С16:0 вважають первинним кінцевим продуктом ЖК синтезу, її рівень в плазмі крові значно залежить від вживання хворим вуглеводів та алкоголю, статі та раси пацієнта (вищий у чоловіків білої раси) [9]. В умовах гіпоксії зростання рівня С16:0 ФЛ плазми крові активує процеси апоптозу кардіоміоцитів. Існують дані, щодо впливу рівня некон'югованої С16:0 плазми крові на Ca²⁺-канали. Активація Ca²⁺-каналів С16:0 призводить до порушень скоротливості кардіоміоцитів [11]. В експериментальних дослідженнях виявлена аритмогенна дія некон'югованої С16:0 за рахунок стимуляції роботи Ca²⁺ каналів кардіоміоцитів та їх подальшого перевантаження [14]. Відомо, що НЖК є основним джерелом енергії для скорочення кардіоміоцитів [1]. А, ФП характеризується частими неефективними передсердними скороченнями, що потребує використання більшої кількості енергетичного субстрату [10].

**Зміни ЖКС ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС з ФП
під впливом прийому АТ, $M \pm m$, %**

Назва ЖК	І група	
	До лікування	Після лікування
C14:0 (міристинова)	9,84±0,58	14,43±0,52**
C15:0 (пентадеканова)	1,61±0,12	1,66±0,06
C16:0 (пальмітинова)	25,26±0,69	23,78±0,98*
C17:0 (маргаринаова)	1,62±0,11	1,58±0,07
C18:0 (стеаринова)	5,04±0,15	5,46±0,20
C18:1 (олеїнова)	31,53±0,54	25,91±0,85**
C18:2 (лінолева)	20,55±0,62	19,34±0,38
C18:3 (ліноленова)	1,73±0,09	1,92±0,07
C20:4 (арахідонова)	2,83±0,19	5,91±0,36**
ΣНЖК (насичені жирні кислоти)	43,36±0,60	46,92±0,93**
ΣННЖК (ненасичені жирні кислоти)	56,64±0,60	53,08±0,93**
ΣПНЖК (поліненасичені жирні кислоти)	25,11±0,65	27,17±0,55*
P>0,01**, P>0,05*(до та після лікування)		

Порівняно з КГ у хворих на ІХС без ФП та з ФП відмічалось зниження вмісту C18:0 в ФЛ мембран ТЦ на 81,53 % ($P<0,01$) та 80,24 % ($P<0,01$) відповідно. Особливістю C18:0 є її вплив на ендотелій та процеси продукції оксиду азоту. Зниження вмісту олеїнової кислоти в плазмі *in vitro* призводить до виникнення вазоконстрикції [26]. Також C18:0 ФЛ клітинних мембран є джерелом енергії для кардіоміоцитів [1]. Між тим не було виявлено достовірної різниці між вмістом C18:0 в ФЛ мембран ТЦ хворих на ІХС без ФП та в поєднанні з ФП, а також під впливом антиагрегантної терапії.

В цілому в обох досліджуваних групах порівняно з КГ спостерігалось зниження загального вмісту НЖК в ФЛ мембран ТЦ на 11,44 % ($P<0,01$) та 17,57 % ($P<0,01$) відповідно. А також спостерігалось зниження вмісту НЖК в ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з хворими на ІХС без ФП на 6,91 % ($P<0,05$). Вміст НЖК в ФЛ мембран ТЦ досліджуваної групи на фоні антиагрегантної терапії зростав на 8,21 % ($P<0,01$). Відомо, що саме вміст НЖК в ФЛ мембран забезпечує їх в'язкість та гнучкість. А зниження вмісту НЖК призводить до порушень проникності клітинних мембран [27]. Також, саме НЖК використовуються кардіоміоцитами як основне джерело енергії. А ФЛ клітинних мембран є ЖК депо в організмі людини [1,3]

У хворих на ІХС без ФП та на ІХС з ФП, порівняно з КГ нами встановлене підвищення відносного вмісту С18:1 на 43,17 % та 54,60 % ($P < 0,01$) в ФЛ мембран ТЦ крові. Також виявлено зростання на 9,02 % ($P < 0,01$) відносного вмісту С18:0 в ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з хворими на ІХС без порушень серцевого ритму. А на фоні АТ у хворих на ІХС з ФП спостерігалось зниження вмісту С18:1 на 17,82 % ($P < 0,01$) в ФЛ мембран ТЦ крові. Роль С18:1 в організмі людини дотепер залишається до кінця не вивченою. Існують дані про її кардіопротекторні, протизапальні, антиоксидантні, антиапоптотичні, антиатерогенні (знижує вміст в крові ліпопротеїдів низької щільності), антикоагулянтні (знижує вміст VІІс фактору згортання крові) властивості, а також С18:1 підвищує чутливість тканин до інсуліну [8, 18]. За іншими даними С18:1 призводить до розвитку стеатогепатозу, грає важливу роль в патогенезі набряку легень [9].

Також у хворих на ІХС без ФП та з ФП порівняно з КГ спостерігалось зростання вмісту С18:2 в ФЛ мембран ТЦ на 90,00 % ($P < 0,01$) та 92,06 % ($P < 0,01$) відповідно. Однак, вміст С18:2 в ФЛ мембран ТЦ достовірно не змінювався на фоні АТ. С18:2 є незамінною ЖК в організмі людини, саме вона є безпосереднім попередником та джерелом для подальшого синтезу С18:3 та С20:4 [3]. А *in vitro* зростання вмісту С18:2 в ФЛ клітинних мембран призводить до активації повільних Са-каналів та зростання рівня внутрішньоклітинного кальцію [28].

В хворих на ІХС без ФП та на ІХС з ФП, порівняно з КГ в ФЛ мембран ТЦ крові нами встановлене зниження відносного вмісту С20:4 на 84,18 % ($P < 0,01$) та 82,82 % ($P < 0,01$) відповідно. У той же час відмічалось зростання вмісту С20:4 на 8,43 % ($P < 0,05$) в ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС з ФП порівняно з групою хворих на ІХС без порушень серцевого ритму та його зростання на 108,83 % ($P < 0,01$) на фоні АТ. Відомо, що ацетилсаліцилова кислота вступає в реакцію ацетилювання ЦОГ-1 тромбоцитів, що призводить до надмірного накопичення субстрату — С20:4 [19]. *In vitro* в деяких культурах клітин, вивільнення С20:4 підвищує концентрацію внутрішньоклітинного Ca^{+2} та посилює блокаду мітохондріальної АТФ-ази, інгібуючи процеси мітохондріального дихання [4]. Підвищення позаклітинного вмісту вільної С20:4 призводить до блокування відкриття деяких іонних каналів, імовірно шляхом прямої дії на каналні білки, що може свідчити про її проаритмічну дію [15]. Також некон'югована С20:4 змінює реологічні властивості еритроцитів крові, підвищуючи їх електрофоретичну рухомість [6]. Дія С20:4 на живі клітини різноманітна. Вона може впливати на них самостійно, або через свої метаболіти [16]. С20:4 приймає участь в забезпеченні внутрішньоклітинних шляхів трансдукції, як ліпідний вторинний месенджер, впливаючи на діяльність сигнальних ензимів. Вільна С20:4 має доведений вазодилатуючий

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ефект [3]. Існує думка, що підвищення позаклітинного вмісту вільної С20:4 призводить до блокування відкриття деяких іонних каналів, імовірно шляхом прямої дії на каналні білки. Це може бути однією з важливих патогенетичних ланок виникнення аритмій у хворих на ІХС [15]. Інші автори вважають, що вільна внутрішньоклітинна С20:4 здатна призводити до виникнення стійкої мітохондріальної деполяризації, що провокує подальше виникнення аритмії [12].

Також у хворих на ІХС без ФП та з ФП порівняно з КГ в ФЛ мембран ТЦ виявляється зростання відносного вмісту ННЖК на 12,70 % ($P < 0,01$) та 19,49 % ($P < 0,01$) відповідно та зниження відносного вмісту ПНЖК на 9,93 % ($P < 0,01$) та 7,68 % ($P < 0,01$) відповідно. Також в ФЛ мембран ТЦ виявляється зростання відносного вмісту ННЖК на 5,69 % ($P < 0,05$) у хворих на ІХС з ФП порівняно з хворими на ІХС без ФП. На фоні лікування АК у хворих на ІХС з ФП спостерігалось зниження відносного вмісту ННЖК на 6,29 % ($P < 0,01$) та зростання вмісту ПНЖК на 8,20 % ($P < 0,05$) в ФЛ мембран ТЦ.

Отримані нами результати свідчать про наявність структурних змін ФЛ мембран ТЦ, порушення метаболізму ліпідів в мембранах ТЦ хворих на ІХС, що поєднана з ФП, що може бути однією з патогенетичних ланок виникнення ФП у цих пацієнтів. Також нами виявлені структурні зміни ФЛ мембран ТЦ під впливом АТ.

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця без фібриляції передсердь та з фібриляцією передсердь на відміну від здорових осіб встановлено поява в фосфоліпідах мембран тромбоцитів міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової жирних кислот. У хворих на ішемічну хворобу серця без фібриляції передсердь порівняно з хворими на ішемічну хворобу серця, що поєднана з фібриляцією передсердь, в фосфоліпідах мембран тромбоцитів встановлене достовірне зростання відносного вмісту міристинової кислоти на 15,97 %, олеїнової кислоти на 9,02 % та арахідонової кислоти на 8,43 %, загального вмісту ненасичених жирних кислот на 5,69 %, а також достовірне зниження загального вмісту насичених жирних кислот на 6,91 %. У хворих на ішемічну хворобу серця, що поєднана з фібриляцією передсердь, лікування, в схемі якого містилась комбінована антиагрегантна терапія ацетилсаліциловою кислотою з клопідогрелем, впродовж 4-х тижнів асоціювалось із зростанням відносного вмісту в фосфоліпідах мембран тромбоцитів крові міристинової кислоти на 68,19 % та арахідонової кислоти на 108,83 %, загального вмісту насичених жирних кислот на 8,21 % та поліненасичених жирних кислот на 8,20 % та зниженням відносного вмісту пальмітинової кислоти на 5,86 %, стеаринової кислоти на 17,82 %, а також зниженням загального вмісту ненасичених жирних кислот на 6,29 %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. — Москва «Медицина» 2007. — С.188–194.
2. Довжикова И.В., Луценко М. Т. Транспорт жирных кислот через мембрану (обзор литературы) // Бюллетень. — 2013. — Выпуск 60. — С.130–138.
3. Додаток до наказу міністерства охорони здоров'я України — Фібриляція передсердь. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. — 2015. — С.1–127.
4. Климов А.Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — Санкт-Петербург «Питер». — 1999. — С.13–23.
5. Муслихов Э.Р., Суханова И.Ф., Авдонин П. В. Арахидоновая кислота активирует выброс ионов кальция из ретикулума скелетных митохондрий С2С12 через рианодиночувствительные каналы // Биохимия. — 2014. — №Т.79, № 5. — С. 553–559.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України — Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Стабільна ішемічна хвороба серця. — 2015 — С.1–61.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України — Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Фібриляція передсердь. — 2015 — С.1–61.
8. Нонадзе Д.Н., Бурмистренко О.С., Семенова А.Е. и др. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. // Атеросклероз и дислипидемии. — 2013. — № 3(12). — С. 4–10.
9. Сашенков С.Л., Алачева Л.В., Тишевская Н. В. Влияние арахидоновой кислоты и ее метаболитов на электрокинетические свойства эритроцитов // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2012. — № 2. — С. 16–17.
10. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. Фармакологія. — Вінниця: Нова Книга, 2011. — С.172–174 с.
11. Allman-Farinelli M.A., Gomes K., Favaloro E.J., Petocz P. A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. // J. Am. Diet. Assoc. — 2005 Jul. — № 105(7). — P. 1071–9.
12. Amanda M. Fretts, Dariush Mozaffarian, David S. Siscovick et al. Plasma Phospholipid Saturated Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study // J. Am. Heart Assoc. — 2014. — № 3(3). — P. e000889.
13. Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. — 2014. — № 130. — P. e199-e267.
14. Fauconnier J., Andersson D.C., Zhang S.J. et al. Effects of palmitate on Ca(2+) handling in adult control and ob/ob cardiomyocytes: impact of mitochondrial reactive oxygen species. // Diabetes. — 2007. — № 56(4). — P. 1136–42.
15. Haworth R.A., Potter K.T., Russell D. C. Role of arachidonic acid, lipoxygenase, and mitochondrial depolarization in reperfusion arrhythmias. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2010 Jul. — № 299(1). — P. 165–74.
16. John J. You, Daniel E. Singer, Patricia A. Howard et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation // Chest. — 2012 Feb. — № 141(2 Suppl). — P. e531S–e575S.
17. Jeff S. Isenberg, Yifeng Jia, Julia Fukuyama et al. Thrombospondin-1 inhibits nitric oxide signaling via cd36 by inhibiting myristic acid uptake // J. Biol. Chem. — 2007 May 25. — № 282(21). — P. 15404–15415.
18. Kevin A. Harvey, Candace L. Walker, Zhidong Xu et al. Oleic acid inhibits stearic acid-induced inhibition of cell growth and pro-inflammatory responses in human aortic endothelial cells // J. Lipid. Res. — 2010 Dec. — № 51(12). — P. 3470–3480.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

19. Laurent Fauchier, Nicola Greenlaw, Roberto Ferrari et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. *International CLARIFY Registry // PLoS One.* — 2015 Apr 27. — № 10(4). — P. e0125164.
20. Luis R.Lopez, Kirk E. Guyer, Ignacio Garcia De La Torre et al. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease // *World J. Diabetes.* — Apr 15, 2014. — № 5(2). — P. 115–127.
21. Makiguchi M., Kawaguchi H., Tamura M., Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1991. — № 5(4). — P. 753–761.
22. Massey K.D., Minnich B.N., Burt J. M. Arachidonic acid and lipoxygenase metabolites uncouple neonatal rat cardiac myocyte pairs. // *Am. J. Physiol.* — 1992 Aug. — № 263 (2 Pt 1). — P. 494–501.
23. Meves Arachidonic acid and ion channels: an update // *Br. J. Pharmacol.* — Sep 2008. — № 155(1). — P. 4–16.
24. Mouchlis V.D., Bucher D., McCammon J.A., Dennis E. A. Membranes serve as allosteric activators of phospholipase A2, enabling it to extract, bind, and hydrolyze phospholipid substrates. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2015 Jan 26. — P. E516–25.
25. MyungChulKim, MinGyuKim, YoungSooJo et al. Effects of C18 Fatty Acids on Intracellular Ca²⁺ Mobilization and Histamine Release in RBL-2H3 Cells // *Korean J. Physiol Pharmacol.* — 2014 Jun. — № 18(3). — P. 241–247.
26. Perdomo L., Beneit N., Otero Y.F. et al. Protective role of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2015 Jun 10. — № 14. — P. 75.
27. Rob N. M. Weijers Membrane flexibility, free fatty acids, and the onset of vascular and neurological lesions in type 2 diabetes // *J. Diabetes. Metab. Disord.* — 2015. — № 15. — P. 13.
28. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. // *Semin Thromb Hemost.* — 1997. — № 23(4). — P. 349–356.

Влияние комбинированной антиагрегантной терапии на жирнокислотный спектр мембран тромбоцитов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий

В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараева, И. О. Меркулова

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

Вступлення. Доказано, что наличие фибрилляции предсердий (ФП) значительно повышает риск развития инсультов и других тромбемболических осложнений. Одним из основных звеньев ведения пациентов с ФП является назначение антитромботической терапии. На сегодня в мире терапию ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелем получают около 25 % больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с постоянной формой ФП и у 55 % больных ИБС с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

Цель. Определить влияние комбинированной антиагрегантной терапии (АТ) на жирнокислотный спектр мембран тромбоцитов крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. Нами обследовано 87 пациентов. Сравнили 2 группы больных с ИБС — I группу 37 больных с разными клиническими формами ФП и II группу 30 больных без ФП, которые на протяжении предыдущих 6 месяцев не получали АТ. Контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых пациентов, у которых было инструментально подтверждено отсутствие ИБС и ФП.

Результаты. У больных ишемической болезнью сердца без нарушений сердечного ритма и с фибрилляцией предсердий в отличие от здоровых лиц установлено появление в фосфолипидах мембран тромбоцитов миристиновой, пентадекановой, маргариновой и линоленовой жирных кислот и значительное снижение арахидоновой кислоты, что свидетельствует о существенных изменениях функции тромбоцитов. У больных ишемической болезнью сердца без нарушений сердечного ритма по сравнению с больными ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий в фосфолипидах мембран тромбоцитов крови установлено достоверное увеличение относительного содержания миристиновой кислоты на 15,97 %, олеиновой кислоты на 9,02 % и арахидоновой кислоты на 8,43 %, общего содержания ненасыщенных жирных кислот на 5,69 %, а также достоверное снижение общего содержания насыщенных жирных кислот на 6,91 %. У больных ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий под влиянием лечения, в схеме которого находилась комбинированная антиагрегантная терапия, в течение 4-х недель ассоциировалось с ростом относительного содержания в фосфолипидах мембран тромбоцитов крови миристиновой кислоты на 68,19 % и арахидоновой кислоты на 108,83 %, общего содержания насыщенных жирных кислот на 8,21 % и полиненасыщенных жирных кислот на 8,20 % и снижением относительного содержания пальмитиновой кислоты на 5,86 %, стеариновой кислоты на 17,82 %, а также снижением общего содержания ненасыщенных жирных кислот на 6,29 %.

Выводы. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии структурных изменений ФЛ мембран ТЦ, нарушение метаболизма липидов в мембранах ТЦ больных ИБС, совмещенная с ФП, может быть одной из патогенетических звеньев возникновения ФП у этих пациентов. Также нами выявлены структурные изменения ФЛ мембран ТЦ под влиянием АТ.

Ключевые слова: жирнокислотный спектр, тромбоциты, фибрилляция предсердий, фосфолипиды мембран, антиагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца.

Influence of combined antiplatelet therapy on the fatty acid spectrum of platelet membranes in coronary artery disease patients with atrial fibrillation

V. G. Lyzohub, M. L. Sharayeva, I. O. Merkulova

O. O. Bogomolets National medical university, Kyiv

Introduction. Presence of atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke and other complications. Consequently, one of the main parts of the management of AF patients is prescribing of antithrombotic therapy. As of today, about 25 % of patients with coronary heart disease (CHD) with permanent AF and about 55 % of CHD patients with paroxysmal and persistent AF receive antithrombotic therapy with aspirin and clopidogrel.

Goal. To determine the effect of combined anti-platelet therapy (AT) on the fatty acid spectrum of platelet membranes in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation.

Materials and methods. We examined 87 people. Two groups of patients with coronary artery disease were compared, including a group of 37 patients with different clinical forms of AF and a group of 30 patients without cardiac arrhythmias. The control group (CG) consisted of 20 healthy individuals who had no coronary artery disease or cardiac arrhythmias which had been instrumentally confirmed.

Results. Unlike healthy individuals, in patients with coronary heart disease without and with atrial fibrillation, there was revealed an appearance of myristic, pentadecanoic, margaric and linolenic fatty acids but a significant reduction in arachidonic acid in platelet membrane phospholipids, which is indicative of important changes of platelet functions. As compared with patients with coronary heart disease without cardiac arrhythmias, patients with coronary heart disease with atrial fibrillation showed a significant increase in the relative content of myristic acid (by 15.97 %), oleic acid (by 9.02 %) and arachidonic acid (by 8.43 %), the total content of unsaturated fatty acids (by 5.69 %), and a significant reduction in total saturated fatty acids (by 6.91 %) in platelet membrane phospholipids. The treatment regimen including a 4-week combined anti-platelet therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation was associated with an increased relative content of myristic acid (by 68.19 %) and arachidonic acid (by 108.83 %), the total content of saturated fatty acids (by 8.21 %) and polyunsaturated fatty acids (by 8.20 %) but a decreased relative content of palmitic acid (by 5.86 %), stearic acid (by 17.82 %), and a decrease in the total content of unsaturated fatty acids (by 6.29 %) in platelets membrane phospholipids.

Conclusions. Our findings are indicative of structural changes in platelet membrane phospholipids. Lipid metabolic imbalance in platelets membranes of patients with coronary artery disease and AF may be one

of the pathogenetic links of AF occurrence in those patients. We also found structural changes in phospholipids platelets membranes under the influence of combined anti-platelet therapy.

Key words: fatty acid spectrum, platelets, atrial fibrillation, phospholipid membranes, antiplatelet therapy, coronary heart disease.

Відомості про авторів:

Меркулова Ірина Олегівна — аспірант кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченко 13.

Шарасєва Марина Леонідівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченко 13.

Лизогуб Віктор Григорович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченко 13.

УДК 616.61-008.1

ВИЯВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК 5 Д СТАДІЇ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗУ

О. Ю. Лисянська

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ**

Вступ. Вплив уремії, гемодинамічні навантаження процедури програмного гемодіалізу призводить до негативних змін всіх органів та систем.

Мета. Виявити функціональний стан легенів у хворих на хронічну хворобу нирок 5 Д стадії на програмному гемодіалізі.

Матеріали та методи. Для оцінки респіраторних порушень використовувались спірометр SP1 та монітор пацієнта G1B. Приймало участь 55 хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії на програмному гемодіалізі.

Результати. По результатах у 58,5 % пацієнтів відмічаються рестриктивні порушення легенів, у 9,09 % — обструктивні порушення, у 30 % — зниження відсоткового оксигемоглобіну в артеріальній крові.

Висновки. Стан хворих на хронічну хворобу нирок на програмному гемодіалізі посилює гіпоксемія.