



УДК 616.127-005.8-036-037:616.12-009.72:577.115.3

В. Г. Лизогуб, Т. В. Завальська, Т. С. Брюзгіна, В. В. Богдан,
Д. М. Жорніченко

Прогнозування розвитку інфаркту міокарда у хворих на нестабільну стенокардію за змінами жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран лімфоцитів

(Представлено членом-кореспондентом НАН України І. С. Чекманом)

Проведено дослідження жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран лімфоцитів у хворих на нестабільну стенокардію (НС) зі сприятливим перебігом та у хворих, в яких розвинувся інфаркт міокарда. У хворих на НС напередодні розвитку інфаркту міокарда порівняно з хворими зі сприятливим перебігом НС виявлено достовірне підвищення відносно вмісту міристинової кислоти та суми насичених жирних кислот, достовірне зменшення відносно вмісту лінолевої кислоти, суми ненасичених жирних кислот та суми поліненасичених жирних кислот. Ці показники можуть бути діагностичними критеріями розвитку інфаркту міокарда у хворих на НС.

Демографічна ситуація в Україні залишається вкрай напруженою, темпи скорочення населення вважаються найбільшими в Європі. За роки незалежності населення скоротилося на 6,7 млн чоловік і на 1 січня 2014 р. становить 45,5 млн. Триває процес депопуляції. Природний приріст з 1991 р. і на даний час залишається від'ємним, він формується не тільки під впливом низької народжуваності, а й високої смертності [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною захворюваності, інвалідизації та викликають майже 40% усіх випадків смерті серед населення більшості розвинутих країн Європи. Щорічно від ССЗ Європі помирає понад 4 млн осіб, в Україні — близько 500 000 [2].

Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчить про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я [2]. У розвинутих країнах смертність від ССЗ постійно знижується, в Україні ж вона з кінця 60-х років ХХ ст. (за винятком 1984–1990, 1996–1998 рр.) неухильно підвищується. За останні 10 років смертність від ССЗ зросла майже на 20%, причому її рівень підвищився у більшості вікових груп [3]. В структурі ССЗ ішемічна хвороба серця (ІХС) — найпоширеніша патологія

© В. Г. Лизогуб, Т. В. Завальська, Т. С. Брюзгіна, В. В. Богдан, Д. М. Жорніченко, 2015

в Україні. За період 2008–2012 рр. її показники серед дорослих поступово збільшувалися (на 6,7%) і досягли 24 088,1 особи на 100000 населення [2].

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає невеликий відсоток у структурі захворюваності та смертності серед ССЗ, але вирізняється особливою вагомістю. Це пов'язано з істотним поширенням інфаркту міокарда (ІМ) серед осіб працездатного віку та помітним зростанням рівня смертності від нього у всіх вікових групах. Особливу увагу приділяють клініцисти хворим на НС. Основна небезпека НС полягає в підвищеному ризику розвитку ІМ і летального наслідку, який становить відповідно 5–10% і 2–3% протягом 6 тижнів, незважаючи на сучасне медикаментозне лікування [4]. Для оптимального ведення пацієнтів з НС важливою є оцінка ризику важких ускладнень у найближчі дні–тижні захворювання. У випадку високого ризику необхідна госпіталізація у відділення інтенсивної терапії, призначення нефракційного гепарину згідно з оновленими рекомендаціями європейського товариства кардіологів і американської колегії кардіологів 2007 р. [5].

На сучасному етапі вже вивчені деякі показники, що прогнозують розвиток ІМ у хворих на НС. Розроблено спосіб прогнозування перебігу НС за добовою варіабельністю артеріального тиску [6], за кількістю епізодів та тривалістю ішемії міокарда протягом доби і концентрацією *C*-реактивного білка [12], за фактором анізотропії шкіри передкардіальної ділянки [8], відносним вмістом лінолевої кислоти в поті передкардіальної ділянки [9].

Результати досліджень останнього десятиліття не залишають сумніву в правомірності гіпотези, відповідно до якої в основі патогенезу атеросклерозу ІХС і гострих форм її клінічного перебігу лежить хронічне запалення [10].

При стабільному та нестабільному перебігу ІХС відбувається порушення клітинного та гуморального імунітету [11, 12].

Доцільно проаналізувати жирно-кислотний спектр (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран лімфоцитів (ЛФ) як основних імунокомпетентних клітин у хворих на НС з метою виявлення можливих предикторів розвитку ІМ.

Мета роботи — вивчення ЖКС фосфоліпідів мембран лімфоцитів у хворих на НС.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 20 здорових осіб віком від 52 до 60 років (середній вік $55 \pm 6,2$ роки) — контрольна група (КГ) і 39 хворих на НС віком 55–69 років (середній вік $61,6 \pm 7,5$ роки). Ретроспективно хворих на НС було поділено на дві групи: 21 пацієнт зі сприятливим перебігом НС (1 група) і 18 пацієнтів з нестабільним перебігом НС (розвинувся ГІМ (2 група)). Діагноз НС встановлювали на підставі наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”. В обстеження не включали хворих із серцевою недостатністю ІІБ та ІІІ стадії, миготливою аритмією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Всі досліджувані групи хворих були статистично однорідними та співставними.

Як об'єкт дослідження використовували ЛФ плазми крові хворих. З відібраних ЛФ екстрагували ліпіди методом Фолча (1957). Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів здійснювали на газохроматографічному хроматографі “Цвет-500” в ізотермічному режимі з полум'яноіонізуючим детектором. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів проводили методом нормування шляхом вимірювання площі піків похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках. Ідентифікували такі ЖК: С14 : 0 — міристинова кислота, С15 : 0 — пентадеканова кислота, С16 : 0 — пальмітинова кислота, С17 : 0 — маргарінова кислота, С18 : 0 — стеаринова кислота, С18 : 1 — олеїнова кислота, С18 : 2 — лінолева кислота, С18 : 3 —

ліноленова кислота, C20 : 4 — арахідонова кислота. З них міристинова (C14 : 0), пентадеканова (C15 : 0), маргаринаова (C17 : 0), пальмітинова (C16 : 0), стеаринова (C18 : 0) — НЖК, олеїнова (C18 : 1) — ННЖК, ліолева C18 : 2, ліноленова (C18 : 3), арахідонова (C20 : 4) — ПНЖК.

Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявляли за допомогою визначення *t*-критерія Стьюдента або критерія Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на НС зі сприятливим перебігом та у хворих на НС, яка ускладнилася ІМ, порівняно з КГ в ЖКС ФЛ мембран ЛФ виявлено достовірне зниження відносного вмісту міристинової кислоти (C14:) відповідно на 55,4% ($p < 0,01$) та 60,5% ($p < 0,01$); арахідонової кислоти (C20 : 4) — на 70,2% ($p < 0,01$) та 74,2% ($p < 0,01$). У хворих на НС зі сприятливим перебігом на відміну від хворих, у яких розвинувся ІМ, порівняно з КГ спостерігається достовірне підвищення відносного вмісту олеїнової кислоти (C18 : 1) на 22,1% ($p < 0,05$) та достовірне зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти (C16 : 0) на 16,3% ($p < 0,05$). У хворих з несприятливим перебігом НС, на відміну від хворих, у яких спостерігався сприятливий перебіг НС, порівняно з КГ виявлено достовірне зменшення відносного вмісту ліолевої кислоти (C18 : 2) на 45,3% ($p < 0,05$), що може бути предиктором розвитку ІМ у хворих на НС.

Слід звертати увагу на те, що у хворих на НС незалежно від її перебігу у ФЛ мембран ЛФ достовірно зменшується відносний вміст міристинової кислоти (C14 : 0), що може свідчити про порушення плинності мембрани як динамічної структури. Крім того, порушення балансу цієї кислоти асоціюється з розвитком атеросклерозу [4]. Необхідно відзначити також, що у ФЛ мембран ЛФ обох досліджуваних груп достовірно зменшується відносний вміст арахідонової кислоти (C20 : 4), яка бере участь в забезпеченні внутрішньоклітинних шляхів трансдукції як ліпідний вторинний месенджер, впливаючи на діяльність сигнальних ензимів.

У хворих зі сприятливим перебігом НС порівняно з КГ виявлено достовірне зменшення відносного вмісту суми НЖК на 21,8% ($p < 0,05$), суми ПНЖК — на 19,5% ($p < 0,01$), та достовірне підвищення відносного вмісту суми ННЖК на 10% ($p < 0,05$). У хворих з несприятливим перебігом НС порівняно з КГ виявлено достовірне підвищення відносного вмісту суми НЖК на 26,8% ($p < 0,05$), достовірне зменшення відносного вмісту суми ПНЖК — на 19,2% ($p < 0,01$), а відносного вмісту суми ННЖК на 53,3% ($p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на НС напередодні розвитку ІМ в ЖКС ФЛ мембран ЛФ відбувається достовірне підвищення відносного вмісту суми НЖК та достовірне зменшення відносного вмісту суми ННЖК та суми ПНЖК, що може бути прогностичним критерієм несприятливого перебігу НС (табл. 1).

Звертають на себе увагу достовірні зміни ЖКС ФЛ мембран ЛФ за окремими ЖК у хворих зі сприятливим перебігом НС порівняно з хворими, у яких НС трансформувалася в ІМ. Так, з табл. 2 видно, що у хворих з несприятливим перебігом НС, напередодні розвитку ІМ (протягом 72 год), порівняно з хворими 1 групи в ЖКС ФЛ мембран ЛФ виявлено достовірне зменшення відносного вмісту олеїнової мононенасиченої ЖК (C18 : 1) на 22,6% ($p < 0,01$) та ліолевої ПНЖК (C18 : 2) — на 51,9% ($p < 0,01$). Заміна ОК в ліпідах біологічних мембран на іншу ЖК різко змінює проникність мембран. Відомо, що ця ЖК має протизапальні та антиоксидантні властивості [13].

Лінолева кислота — незамінна ЖК необхідна для вироблення деяких гормонів і гормоноподібних речовин (простагландинів). Зменшення її відносного вмісту з одного боку може свідчити про порушення елонгації ЖК, а з іншого — про посилене її використання для синтезу лінолевої кислоти з наступним синтезом арахідонової кислоти і виробленням простагландинів.

У пацієнтів з несприятливим перебігом НС порівняно з хворими зі сприятливим перебігом НС у ФЛ мембран ЛФ виявлено достовірне підвищення відносного вмісту суми НЖК на 42,7% ($p < 0,01$) та достовірне зменшення відносного вмісту суми ННЖК на 27,2% ($p < 0,01$), а відносного вмісту суми ПНЖК — на 52% ($p < 0,01$).

Отже, ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС з несприятливим перебігом порівняно з хворими, в яких спостерігається сприятливий перебіг НС, характеризується ще більш глибокими порушеннями балансу відносного вмісту ЖК, що порушує структуру мембран ЛФ та імовірно негативно впливає на їх функціональну активність.

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС зі сприятливим перебігом характеризується достовірним зниженням відносного вмісту міристинової, пальмітинової НЖК; достовірним підвищенням відносного вмісту мононенасиченої олеїнової кислоти та достовірним зниженням відносного вмісту арахідонової ПНЖК.

ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС з несприятливим перебігом характеризується достовірним зниженням відносного вмісту міристинової НЖК; достовірним підвищенням

Таблиця 1. ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом НС порівняно з КГ, % ($M \pm m$)

ЖК	КГ(1)	НС (I) (1)	НС (II) (3)	P1-2	P1-3
C14 : 0	13,9 ± 0,5	6,2 ± 0,05	5,5 ± 20,05	< 0,01	< 0,01
C15 : 0	2,4 ± 0,03	2,7 ± 0,04	2,1 ± 0,06	> 0,05	> 0,05
C16 : 0	12,3 ± 0,4	10,3 ± 0,07	12,8 ± 0,05	< 0,05	> 0,05
C17 : 0	2,4 ± 0,07	2,7 ± 0,06	2,1 ± 0,04	> 0,05	> 0,05
C18 : 0	3,15 ± 0,06	4,9 ± 0,06	4,2 ± 0,06	> 0,05	> 0,05
C18 : 1	42,8 ± 1,2	54,9 ± 1,5	42,5 ± 1,7	< 0,01	> 0,05
C18 : 2	11,7 ± 0,4	13,3 ± 0,7	6,4 ± 0,08	> 0,05	< 0,01
C18 : 3	2,7 ± 0,05	2,7 ± 0,04	2,2 ± 0,04	> 0,05	> 0,05
C20 : 4	8,7 ± 0,5	2,6 ± 0,07	2,2 ± 0,05	< 0,01	< 0,01
НЖК	34,23 ± 1,0	26,8 ± 0,8	46,7 ± 1,5	< 0,05	< 0,05
ННЖК	65,9 ± 1,2	73,2 ± 1,4	53,3 ± 1,9	< 0,01	< 0,01
ПНЖК	23,1 ± 0,6	18,6 ± 0,7	10,8 ± 0,6	< 0,05	< 0,01

Таблиця 2. ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом НС, % ($M \pm m$)

ЖК	НС (1)	НС-ІМ (2)	P 1-2
C14 : 0	6,2 ± 0,05	5,5 ± 0,05	> 0,05
C15 : 0	2,7 ± 0,04	2,1 ± 0,06	> 0,05
C16 : 0	10,3 ± 0,07	12,8 ± 0,05	> 0,05
C17 : 0	2,7 ± 0,06	2,1 ± 0,04	> 0,05
C18 : 0	4,9 ± 0,06	4,2 ± 0,06	> 0,05
C18 : 1	54,9 ± 1,5	42,5 ± 1,7	< 0,01
C18 : 2	13,3 ± 0,7	6,4 ± 0,08	< 0,05
C18 : 3	2,7 ± 0,04	2,2 ± 0,04	> 0,05
C20 : 4	2,6 ± 0,07	2,2 ± 0,05	> 0,05
НЖК	26,8 ± 0,8	46,7 ± 1,5	< 0,01
ННЖК	73,2 ± 1,4	53,3 ± 1,9	< 0,01
ПНЖК	18,6 ± 0,7	10,8 ± 0,6	> 0,01

відносного вмісту лінолевої ПНЖК та достовірним зниженням відносного вмісту арахідонової ПНЖК.

ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС з несприятливим перебігом НС порівняно з хворими зі сприятливим перебігом НС характеризується достовірним зниженням відносного вмісту олеїнової мононенасиченої ЖК та достовірним зниженням відносного вмісту лінолевої ПНЖК.

ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС з несприятливим перебігом НС порівняно з КГ, на відміну від хворих зі сприятливим перебігом НС, характеризується достовірним зниженням відносного вмісту лінолевої кислоти (С18 : 2), що може бути предиктором розвитку ІМ у хворих на НС.

ЖКС ФЛ мембран ЛФ хворих на НС з несприятливим перебігом НС порівняно з КГ, на відміну від хворих зі сприятливим перебігом НС, характеризується достовірним підвищенням відносного вмісту суми НЖК, достовірним зменшенням відносного вмісту суми ННЖК та суми ПНЖК, що може бути прогностичним критерієм несприятливого перебігу НС.

1. Гунченко О. О. Захворюваність та смертність населення України: динаміка та регіональний аспект. Геополітика і екогеодинаміка регіонів // Науч. журн. – 2014. – 10, вып. 2. – С. 500–506.
2. Богдан Т. В. Порушення метаболізму міристинової кислоти як можлива патогенетична ланка ішемічної хвороби серця // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 5. – С. 149–152.
3. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.
4. Белялов Ф. И. Краткосрочное прогнозирование течения нестабильной стенокардии // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 81–5.
5. ACC/AHA 2007. – Guidelines for the Management of Patients With unstable angina / non ST-Elevation Myocardial Infarction: executive summary. A Report of the American College of Cardiology / Amer. Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2007 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – P. 804–877.
6. Мотилевська Т. В., Целуйко В. И. Спосіб прогнозування перебігу нестабільної стенокардії. Патент на корисну модель № 65272. – Опубл. 15.03.2004 р.
7. Нетяженоко В. З., Юрочко Б. М. Спосіб прогнозування перебігу нестабільної стенокардії. Патент на корисну модель № 10027. – Опубл. 17.10.2005 р.
8. Талаева Т. В., Третьяк І. В., Янус О. В. та ін. Аліментарне перевантаження ліпідами і порушення толерантності до них як фактори атерогенезу, розвитку та прогресування ІХС // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 72–79.
9. Завальська Т. В. Імунологічна реактивність організму у хворих на нестабільну стенокардію // Доп. НАН України. – 2014. – № 4. – С. 168–171.
10. Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Халед Ахмад Халіль Абу Сара, Савченко О. О. Імуноглобуліни сироватки крові у хворих із стабільною та нестабільною стенокардією // Лікар. справа. – 2011. – № 5–6. – С. 117–118.
11. Singh R., Xiang Y., Wang Y. et al. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice // J. Clin. Invest. 2009. – 119. – P. 3329–3339.
12. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
13. Корнацький В. М., Дорогой А. П., Маноїленко Т. С. та ін. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах / Аналітичностатистичний посіб. – Київ, 2012. – 117 с.

В. Г. Лизогуб, Т. В. Завальская, Т. С. Брюзгина, В. В. Богдан,
Д. М. Жорниченко

**Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных с
нестабильной стенокардией по изменениям жирнокислотного
спектра фосфолипидов мембран лимфоцитов**

Проведено исследование жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран лимфоцитов у больных с нестабильной стенокардией (НС) с благоприятным развитием и у больных, у которых развился инфаркт миокарда. У больных с НС накануне развития инфаркта миокарда по сравнению с больными с благоприятным развитием НС выявлено достоверное увеличение относительного содержания миристиновой кислоты и суммы насыщенных жирных кислот, достоверное уменьшение относительного содержания линолевой кислоты, суммы ненасыщенных жирных кислот и суммы полиненасыщенных жирных кислот. Эти показатели могут служить диагностическими критериями развития инфаркта миокарда у больных с НС.

V. G. Lyzogub, T. V. Zavalskaya, T. S. Bruzgina, V. V. Bogdan,
D. M. Zhornichenko

**Prediction of the development of myocardial infarction in patients
suffered from unstable stenocardia by changes in the fatty acid
spectrum of lymphocyte membrane phospholipids**

The fatty acid spectra of lymphocyte membrane phospholipids in patients suffered from unstable stenocardia (US) with favorable course and with development of myocardial infarction are studied. In the latter case before the development of myocardial infarction, a significant increase in the content of myristic acid and in the amount of saturated fatty acids, as well as a reliable decrease in the content of linoic acid and in the amounts of unsaturated and polyunsaturated fatty acids, is revealed relative to the former case. These indicators can serve as diagnostic criteria of the development of myocardial infarction in patients suffered from US.