активні і світлі – менш функціонально активні нейроендокринні клітини, які відрізняються багатьма ультраструктурними ознаками. У 24-місячних щурів відбувається перебудова цитоархітектоніки вентромедіального ядра в бік зменшення нейронів і капілярів на фоні зростання гліального індексу та виражених процесів сателітозу. Перебудова гематоенцефалічного бар'єру призводить до гіпоксії нейроендокринних клітин та дистрофічно-деструктивних змін у них. В окремих нейронах ці процеси носять незворотній характер, що призводить до утворення «клітин-тіней».

Ключові слова: вентромедіальне ядро, онтогенез, нейроендокринні клітини.

Надійшла 02.06.2014 року.

УДК 616.12-009.72:577.115.3:615.273.53

Завальська Т.В.

Вплив антиагрегантної терапії на жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів у хворих на нестабільну стенокардію

Кафедра внутрішньої медицини № 4 (зав. каф. – проф. В.Г. Лизогуб)
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Резюме. **Актуальність.** Вивчення патогенезу, лікування та профілактики нестабільної стенокардії (НС) перебуває в центрі уваги кардіологів, що пов'язано з великою частотою виникнення ускладнень у хворих з цією патологією. **Мета дослідження:** вивчення жирнокислотного спектру (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран тромбоцитів у хворих на НС.

Результати дослідження. Обстежено 51 хворого на НС. За допомогою газохроматографічного аналізу визначався ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів до та після лікування. Базисна терапія 29 пацієнтів включала клопідогрель і аспірин. За наявності протипоказів до прийому аспірину 22 пацієнта отримували лікування, яке включало клопідогрель. ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС після базисного лікування, яке включало клопідогрель, достовірно змінився за більшістю жирних кислот (ЖК), порівняно з показниками до лікування, але вміст тільки однієї, олеїнової ЖК, нормалізувався. Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на НС нормалізується відносний вміст пальмітинової, олеїнової, лінолевої і арахідонової ЖК. За рахунок нормалізації відносного вмісту пальмітинової і стеаринової ЖК нормалізувався відносний вміст суми насичених жирних (НЖК), а за рахунок нормалізації відносного вмісту лінолевої і арахідонової ЖК нормалізувався відносний вміст суми ненасичених жирних кислот (ННЖК).

Висновки. 1.Застосування комбінації аспірину з клопідогрелем у лікуванні хворих на НС приводить до позитивної динаміки і нормалізації переважної кількості ЖК ФЛ мембран тромбоцитів.

2. Поєднання антиагрегантної терапії з різними механізмами дії у хворих на НС ефективно впливає на зворотність патофізіологічних процесів і на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, жирні кислоти, тромбоцити, клопідогрель, аспірин.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Вивчення патогенезу, лікування та профілактики НС, яка входить до симптомокомплексу «Гострий коронарний синдром», постійно перебуває в центрі уваги кардіологів. Це пов'язано з великою частотою виникнення ускладнень у цієї категорії хворих. [2, 9]. Розвиток інфаркту міокарда в осіб з НС, як правило, є результатом атеротромбозу та свідченням недостатньої ефективності антитромбоцитарної терапії [6,7]. Незважаючи на існування певних схем лікування, актуальним залишається пошук ефективніших варіантів терапії НС. З огляду на відкриття численних альтернативних шляхів активації тромбоцитів значну цікавість дослідники виявляють до препаратів групи антиагрегантів з різними механізмами дії [1, 3, 4, 5, 8], комбінації цих препаратів при гострому коронарному синдромі. Проте остаточно не вивчено вплив антиагрегантів на всі папогенетичні ланки дестабілізації коронарного кровообігу, зокрема на обмін вищих жирних кислот (ЖК).

Мета дослідження: вивчення жирнокислотного спектру (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран тромбоцитів у хворих на НС.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 51 хворого на НС віком від 55 до 69 років (середній вік склав 61,6±7,5 роки) і 18 клінічно здорових людей (контрольна група (КГ)). Діагноз НС встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв, що запропоновані експертами ВООЗ [2]. 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.

Як об'єкт дослідження використовували тромбоцити сироватки крові хворих. Із відібраних тромбоцитів екстрагували ліпіди за методом Фолча (1957). Газохроматографічний аналіз ЖК ФЛ мембран тромбоцитів здійснювали за допомогою газового хроматоргафу «Цвєт – 500» з іонізаційним детектором в ізометричному режимі. Ідентифікували такі ЖК: С14:0 – міристинова кислота, С15:0 – пентадеканова кислота, С16:0 - пальмітинова кислота, С17:0 – маргаринова кислота, С18:0 – стеаринова кислота, С18:1 – олеїнова кислота, С18:2 – лінолева кислота, С18:3 – ліноленова кислота, С20:4 – арахідонова кислота. З них міристинова (С14:0), пентадеканова (С15:0), маргаринова (С17:0), пальмітинова (С16:0), стеаринова (С18:0) – насичені жирні кислоти (НЖК), олеїнова (С18:1) – ненасичена жирна кислота (ННЖК), лінолева С18:2, ліноленова (С18:3), арахідонова (С20:4) – поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали, що в ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів хворих на НС, порівняно з КГ, виявлено достовірне зменшення відносного вмісту суми НЖК на 32,9 % ($p<0,01$). На відміну від здорових осіб у ФЛ мембран тромбоцитів хворих з'являються міристинова (С14:0), пентодеканова (С15:0) і маргаринова (С17:0) НЖК; достовірно зменшується відносний вміст пальмітинової (С16:0) ЖК на 52,1% ($p<0,01$), стеаринової (С18:0) – на 77,3% ($p<0,01$). Результати досліджень наведено в таблиці 1.

У хворих на НС у ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів з'являється ліноленова (С18:3) ЖК, яка відсутня у здорових осіб. Порівняно з КГ у хворих на НС у ФЛ мембран тромбоцитів достовірно знижується відносний вміст олеїнової (С18:1) ННЖК на 34,7 % ($p<0,01$), достовірно підвищується відносний вміст лінолевої (С18:2) ПНЖК на 63,9% ($p<0,01$), арахідонової (С20:4) ПНЖК – на 14,6 % ($p<0,05$), відносний вміст суми ННЖК – на 26,8% ($p<0,01$), відносний вміст суми ПНЖК – на 37,3 % ($p<0,01$).

Таблиця 1. ЖКС ФЛ ліпідів тромбоцитів хворих на НС, порівняно з КГ, % (M±m)

ЖК	КГ n=18	НС n=41	P
С 14:0	-	11,8±1,0	-
С 15:0	-	3,5±0,5	-
С 16:0	27,1±1,1	13,0±1,0	P<0,01
С 17:0	-	1,2±0,3	-
С 18:0	25,5±1,2	5,8±0,6	P<0,001
С 18:1	20,2±0,5	13,2±1,0	P<0,01
С 18:2	10,1±1,7	28,0±1,5	P<0,01
С 18:3	-	4,2±0,3	-
С 20:4	16,5±1,4	19,3±1,0	P<0,05
НЖК	52,6±1,4	35,3±1,8	P<0,01
ННЖК	47,4±1,4	64,7±1,8	P<0,01
ПНЖК	26,6±1,6	42,4±1,6	P<0,01

Таким чином, у хворих на НС у ФЛ тромбоцитів, порівняно з КГ, розширяється спектр атерогенних НЖК (з'являються міристинова (С14:0), пентодеканова (С15:0), маргаринова ЖК (С17:0), у 8 разів зменшується відносний вміст стеаринової (С18:0) НЖК, у 1,8 рази - відносний вміст олеїнової (С18:1) ННЖК, у 2,8 рази підвищується відносний вміст лінолевої (С18:2) ПНЖК, у 1,2 рази – відносний вміст арахідонової (С20:4) ПНЖК і з'являється ліноленова (С18:3) ПНЖК. Ці зміни можуть свідчити про посилення перекисного окислення ліпідів тромбоцитів, посилений синтез прозапальних ейкозаноїдів, а, отже, процесів дестабілізації мембран тромбоцитів і посилення адгезії тромбоцитів.

Хворі отримували базисну терапію, яка включала бета-адреноблокари, інгібітори АПФ, статини, нітрати. Базисна терапія 29-ти пацієнтів включала 75 мг клопідогрелю в поєднанні зі 100 мг аспірину, 12 хворих приймали 75 мг клопідогрелю, тому що у 4 із них в анамнезі спостерігалася алергічна реакція на ацетилсаліцилову кислоту, а у 8 – гастропатії, викликані тривалим прийомом нестероїдних протизапальних препаратів з приводу інших захворювань.

Дослідження ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів пацієнтів проводилося до призначення терапії і на 20-21 день після проведеного лікування. Результати наведено в таблиці 2.

Після базисної терапії, яка включала клопідогрель ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС достовірно змінився за більшістю ЖК. Виявлено достовірне зменшення відносного вмісту міристинової ЖК (С14:0) на 45% (p<0,01), пентадеканової ЖК (С15:0) – на 48,6 % (p<0,01), лінолевої ЖК (С18:2) – на 46,5% (p<0,01). За рахунок лінолевої ЖК (С18:2) відносний вміст суми ННЖК після лікування також достовірно зменшився на 11,5% (p<0,01), а вміст суми ПНЖК – на 14,9% (p<0,01).

Після лікування достовірно збільшився відносний вміст наступних ЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на НС: пальмітинової ЖК (С16:0) – на 32,7% (p<0,01), стеаринової (С18:0) – на 58,3% (p<0,01), олеїнової ЖК (С18:1) – на 31,3% (p<0,01). За рахунок пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК після лікування достовірно збільшився відносний вміст суми НЖК на 17,4 % (p<0,01).

Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало клопідогрель, у хворих на НС у ФЛ мембран тромбоцитів нормалізується відносний вміст тільки олеїнової ЖК (С18:1).

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС після базисного лікування, яке включало клопідогрель, достовірно змінився за більшістю ЖК, порівняно з показниками до лікування. Проте, вміст тільки однієї ЖК нормалізувався - олеїнової (С18:1). Відсутність нормалізації відносного вмісту пальмітинової (С16:0), стеаринової (С18:0) ЖК і присутність міристинової (С14:0), пентадеканової (С15:0) і маргаринової (С17:0) НЖК може свідчити про нестабільність мембран тромбоцитів, підвищену їх проникність. Підвищений відносний вміст ліноленової (С18:2), арахідонової (С20:4) ПНЖК і наявність ліноленової (С18:3) ЖК може свідчити про те, що запальний процес в мембранах тромбоцитів зберігається.

Після базисного лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС достовірно змінився за більшістю ЖК. Достовірно зменшився відносний вміст наступних ЖК: міристинової (С14:0) - на 83,9% (p<0,01) , лінолевої (С18:2) - на 66,5% (p<0,01) , ліноленової (С18:3) – на 40,6 % (p<0,01). Після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів не виявлено пентодеканової (С15:0) і маргаринової (С17:0) НЖК.

Достовірно збільшився відносний вміст наступних ЖК: пальмітинової (С16:0) – на 51,7% (p<0,01), стеаринової (С18:0) – на 77,8% (p<0,01), олеїнової (С18:1) - на 29,8% (p<0,01). За рахунок пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів хворих на ПрС нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок лінолевої (С18:2) і ліноленової (С18:3) ЖК нормалізувався відносний вміст суми ННЖ .

Необхідно відзначити, що після лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином у ФЛ мембран тромбоцитів хворих на НС нормалізується відносний вміст пальмітинової (С16:0), олеїнової (С18:1), лінолевої (С18:2) і арахідонової (С20:4) ЖК. За рахунок нормалізації відносного вмісту пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК нормалізувався відносний вміст суми НЖК, а за рахунок нормалізації відносного вмісту лінолевої (С18:2) та арахідонової (С20:4) ЖК нормалізувався відносний вміст суми ННЖК.

Таким чином, ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС після базисного лікування, яке включало поєднання клопідогрелю з аспірином, достовірно змінився за більшістю ЖК порівняно з показниками до лікування: нормалізувався відносний вміст пальмітинової (С16:0), олеїнової (С18:1), лінолевої (С18:2) і арахідонової ЖК (С20:40), а також відносний вміст суми НЖК і ННЖК. Привертає увагу те, що після лікування в ФЛ мембран тромбоцитів зникає пентадеканова (С15:0) і маргаринова (С17:0) НЖК. Ці

Таблиця 2. Динаміка ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на НС після лікування з включенням клопідогрелю і клопідогрелю з аспірином порівняно з КГ, % (M±m)

ЖК	КГ (I)	НС (II)	НС Клопідогрель (III)	НС Клопідогрель+аспірин (IУ)	PII-III	PII-IУ	PI-III	PI-IУ
С14:0	-	11,8±1,0	6,5±0,7	1,9±0,4	<0,01	<0,01	-	-
С15:0	-	3,5±0,5	1,8±0,1	-	<0,05	-	-	-
С16:0	27,1±1,1	13,0±1,0	19,3±0,9	26,9±1,3	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С17:0	-	1,2±0,3	1,2±0,2	-	>0,05	-	-	-
С18:0	25,5±1,2	5,8±0,6	13,9±1,1	26,1±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С18:1	20,2±0,5	13,2±1,0	19,2±1,3	18,8±1,7	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
С18:2	10,1±1,7	28,0±1,5	15,4±1,2	9,4±1,2	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
С18:3	-	4,2±0,3	2,5±0,2	1,5±0,3	<0,05	<0,05	-	-
С20:4	16,5±1,4	19,3±1,0	18,2±1,2	15,4±1,2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
НЖК	52,6±1,4	35,3±1,8	42,7±1,3	54,9±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
ННЖК	47,4±1,4	64,7±1,8	57,3±1,7	45,1±1,6	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
ПНЖК	26,6±1,6	42,4±1,6	33,2±1,3	30,2±1,4	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

зміни можуть свідчити про стабілізацією мембран тромбоцитів, зменшення їх проникності. Нормалізація відносного вмісту ліноленової (С18:3) і арахідонової (С20:0) ПНЖК може свідчити про припинення процесів запалення, альтерації.

Порівнявши з КГ результати лікування хворих на НС, які отримували базисну терапію із включенням клопідогрелю або клопідогрелю з аспірином, виявлено нормалізацію відносного вмісту арахідонової (С20:4) ПНЖН, суми НЖК і суми ННЖК у ФЛ мембран тромбоцитів хворих, що отримували терапію з поєднанням клопідогрелю і аспірину.

Отже, при лікуванні хворих на НС із застосуванням комбінації аспірину з клопідогрелем виявлено позитивну динаміку і нормалізацію більшої кількості показників ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів, що свідчить про ефективніший вплив поєднання антиагрегантної терапії з різними механізмами дії на розвиток патофізіологічних процесів і на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у розробленні нових методів лікування хворих на нестабільну стенокардію з урахуванням патогенетичних ланок виявлених порушень.

Література

1. Білецький С.С. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків крові у хворих на нестабільну стенокардію і інфаркт міокарда / С.С. Білецький //Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2006. - Том N2. – С. 11-14.

2. Грацианский Н.А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов" Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ /Н.А. Грацианский //Кардиология. - 2002. – Том 42, N1. - С. 4-14.

3. Дикун Я.Г. Клинические и фармакоэкономические преимущества Клексана (Эноксапарина) в кардиологии / Я.Г. Дикун // Ліки України.- 2004. - N4. -С. 51-52.

4. Задионченко В.С. Прогностическая роль электрической нестабильности миокарда, тромбогенных свойств крови, гемодинамических и метаболических факторов в исходе инфаркта миокарда /В.С. Задионченко, М.А. Миронова, М.С. Яковлева // Рос. кардиол. журн. - 2005. - N 6. - С. 11-15.

5. Запровальная О.Е., Клопидогрель в лечении нестабильной стенокардии /О.Е.Запровальная, В.И. Волков, В.В. Рябуха [та ін.] //Информ. уведомление Ин-т терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины. - Х., 2005. -12 с.

6. Киричук В.Ф. Роль углеводной специфичности гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов в тромбообразовании у больных с нестабильной стенокардией / В.Ф. Киричук //Кардиология. - М, 2001. -Том41, N11. - С. 83

7. Китаев М.И. Цитотоксический эффект лимфоцитов с кардиолипином в диагностике острого коронарного синдрома / М.И. Китаев, М.Т. Бейшенкулов, А.А. Байтелиева [та ін.] // Кардиология. - М, 2007. – Том 47, N3. - С. 25-27.

8. Лутай Я.М. Применение дальтепарина натрия у больных с острым коронарным синдромом без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме и его влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции /Я.М. Лутай //Український кардіологічний журнал. - Київ, 2002. - N4. - С. 17-21.

9. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини. В двух томах: підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] /В.Г. Передерій, С.М.Ткач.- Вінниця: Нова книга, 2009.- 1421 с.

Завальськая Т.В.

Влияние антиагрегантной терапии на жирнокислотный спектр фосфолипидов мембран тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией

Резюме. Актуальность. Изучение патогенеза, лечения и профилактики нестабильной стенокардии (НС) находится в центре внимания кардиологов, что связано с большой частотой возникновения осложнений у больных с этой патологией.

Цель исследования: изучение жирнокислотного спектра (ЖКС) фосфолипидов (ФЛ) мембран тромбоцитов у больных с НС.

Результаты исследования. Обследовано 51 больного с нестабильной стенокардией (НС). С помощью газохроматографического анализа изучался жирнокислотный спектр (ЖКС) фосфолипидов (ФЛ) мембран тромбоцитов до и после лечения. Базисная терапия 29 пациентов включала клопидогрель и аспирин. При наличии противопоказаний к приему аспирина 22 пациента получали лечение, которое включало клопидогрель.

ЖКС ФЛ мембран тромбоцитов у больных с НС после базисного лечения, которое включало клопидогрель, достоверно изменился за большенством жирных кислот (ЖК) сравнительно с показателями до лечения, но содержание только одной, олеиновой ЖК, нормализовалось. Необходимо отметить, что после лечения, которое включало сочетание клопидогреля з аспирином в ФЛ мембран тромбоцитов больных с НС нормализовалось относительное содержание пальмитиновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой ЖК. За счет нормализации относительного содержания пальмитиновой и стеариновой ЖК нормализовалось относительное содержание суммы насыщенных жирных кислот (НЖК), а за счет нормализации относительного содержания линолевой и арахидоновой ЖК нормализовалось относительное содержание суммы ненасыщенных жирных кислот (ННЖК).

Выводы. 1. Использование комбинации аспирина и клопидогреля в лечении больных с НС приводит к положительной динамике и нормализации преимущественного колличества ЖК ФЛ мембран тромбоцитов.

2. Сочетание антиагрегантной терапии с разными механизмами действия у больных с НС эффективно влияет на оборотность патофизиологических процессов и на положительное развитие заболевания в целом.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, жирные кислоты, тромбоциты, клопидогрель, аспирин.

T.V. Zavalska

Antiplatelet Therapy Effects on Fatty Acid Composition of Phospholipids Membranes Platelets in Patients with Unstable Angina

O.O. Bogomolets National Medical University

Abstract. The study of unstable angina (UA) pathogenesis, treatment and prevention has a high topicality level, which is associated with high incidence of complications in patients with this disease.

Objective: to study the fatty acid spectrum (FAS) of phospholipids (PL) platelet membranes in patients with UA.

Results: The study involved 51 patients with UA. FAS PL of platelet membranes was determined before and after treatment by using gases chromatographic analysis. Basic therapy of 29 patients included Clopidogrel and Aspirin. 22 patients, who had aspirin contraindications, were treated by Clopidogrel. FAS PL of platelet membranes in patients with UA after basic treatment, which included Clopidogrel, significantly changed in the majority of fatty acids (FA) comparing with those before treatment, but only oleic FA was normal. It should be noted that after treatment, which included Clopidogrel and Aspirin combination, relative content of palmitic, oleic, linoleic and arachidonic FA was normalized in PL platelet membranes of patients with UA. Relative content of saturated fatty acids was normalized by palmitic and stearic FA. Also, relative amount of unsaturated fatty acids was normalized by linoleic and arachidonic FA normalization.

Conclusions:

1. Using Aspirin and Clopidogrel combination in the UA patients' treatment lead to a positive trend and the majority of FA PL platelet membranes normalization.

2. Combination of different action mechanisms antiplatelet therapies in UA patients had an effect at reversible pathophysiological processes and general disease development.

Keywords: unstable angina, fatty acid, platelets, Clopidogrel, Aspirin.

Надійшла 01.04.2014 року.