МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

ЛЕБЕДИНСЬКА МАРІЯ РАДІЇВНА

УДК 616.127–005.4–056.7:612.017.1

ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ, ЖИРНОКИСЛОТНОГО, ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНІВ ТА КЛІТИННОЇ ПРОНИКНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУГИ)

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Гиріна Ольга Миколаївна

доктор медичних наук, професор

Київ – 2006

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АДФ – аденозиндифосфорна кислота

АМФ – аденозинмонофосфорна кислота

АЕЗ – аденілатний енергетичний заряд Аткінсона

АН – аденілові нуклеотиди

АТ – артеріальний тиск

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ВЕМ – велоергометрія

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

ЖК – жирні кислоти

ЗХ – загальний холестерин

ІЛ – інтерлейкін

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛП – ліпопротеїни

ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини

ЛПДНГ – ліпопротеїни дуже низької густини

ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини

мЛПНГ – модифіковані ліпопротеїни низької густини

МНК – мононуклеарні клітини

НЖК – насичені жирні кислоти

ННЖК – ненасичені жирні кислоти

ОРЕ – осмотична резистентність еритроцитів

ПЕМ – проникність еритроцитарних мембран

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

$C_{14:0}$ – міристинова жирна кислота

$C_{16:0}$ – пальмітинова жирна кислота

$C_{17:0}$ – маргаринова жирна кислота

$C_{18:0}$ – стеаринова жирна кислота

$C_{18:1}$ – олеїнова жирна кислота

$C_{18:2}$ – лінолева жирна кислота

$C_{20:3}$ – ейкозотрієнова жирна кислота

$C_{20:4}$ – арахідонова жирна кислота

САТ – систолічний артеріальний тиск

СВН – ступінь відхилення від норми

СЗЕ – сорбційна здатність еритроцитів

СН – серцева недостатність

С-РБ – С-реактивний білок

ТГ – тригліцериди

ТНФ-α – туморнекротизуючий фактор альфа

ФК – функціональний клас

ФЛ – фосфоліпіди

$Ф_Н$ – неорганічний фосфат

ФР – функціональний резерв

ХС – холестерин

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЧСС – частота серцевих скорочень

ICAM – intercellular adhesion molecule

Ig – імуноглобулін

sICAM – soluble intercellular adhesion molecule

VCAM – vascular cellular adhesion molecule

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною медико-соціальною проблемою сучасної цивілізації [3, 46, 111]. ІХС є досить поширеним і частим захворюванням в кардіологічній практиці, що призводить до зниження якості здоров'я і життя, професійної здатності, втрати фізичної працездатності, розвитку ускладнень, інвалідизації і смертності хворих. Найбільш розповсюдженою формою ІХС є стабільна стенокардія напруги [42, 56, 118].

Подальше вивчення патогенетичних ланок ІХС, зокрема, її прояву – стабільної стенокардії, на мембрано-клітинному, метаболічному, молекулярному рівнях, а також розробка методів ефективної корекції виявлених змін і ускладнень є важливим і дієвим заходом зниження смертності від ІХС [4, 46, 111]. Однак, чимало механізмів патогенезу при цій патології досліджені недостатньо. Актуальними і не повністю вирішеними залишаються питання участі імунної системи в розвитку і прогресуванні ІХС, зокрема, у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.

Актуальність теми. Одним з патогенетичних механізмів прогресування атеросклерозу є пошкодження ендотелію судин в результаті дії різноманітних факторів. В місці пошкодження розвивається цілий каскад імунологічних реакцій, які в кінцевому результаті призводять до утворення морфологічного субстрату атеросклерозу – атеросклеротичної бляшки [79, 87, 204]. Вважають [65, 129], що наявність запального компоненту, зокрема високі рівні прозапальних цитокінів, набуває важливого значення в процесі переходу стабільної атеросклеротичної бляшки в нестабільний стан, при якому вона розривається і утворюється тромб. Ось чому в останні роки все більшу увагу приділяють імунним аспектам розвитку серцево-судинних захворювань. Крім того, нині досліджується роль так званих молекул клітинної адгезії, які відповідають за підвищення адгезивності ендотелію у місці запальної реакції.

Зокрема, дослідниками виявлено збільшення їх вмісту у хворих на стабільну стенокардію і його подальший ріст при дестабілізації ІХС [96, 120].

Іншою ланкою прогресування та дестабілізації ІХС є метаболічні процеси, наслідком яких є порушення енергозабезпечення ішемізованого міокарда [15, 74, 128, 180]. Ішемія супроводжується не тільки порушенням синтезу макроергічних сполук, але й утрудненим транспортом макроергічного зв'язку аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) до ділянок її утилізації. Гостра ішемія різко гальмує темп синтезу макроергів, що не зважаючи на посилення гліколітичної енергопродукції, не забезпечує адекватного енергозабезпечення та гомеостазу ішемізованих кардіоміоцитів внаслідок активації анаеробних процесів [58], про що свідчить підвищення вмісту лактату 195] та рівня використання ішемізованим міокардом енергомістких сполук [29, 95].

Одним із основних механізмів розвитку ІХС є мембранодеструктивні і мембраномодифікуючі процеси. Насамперед, порушення структурно-функціональної організації клітинних мембран визначають усі інші патофізіологічні і клінічні прояви ІХС [21, 117]. У роботах останніх років 59, 100] встановлена висока кореляція між змінами властивостей мембран формених елементів крові і клітин внутрішніх органів. Це дозволяє використовувати клітини крові як найбільш адекватну і коректну модель для прижиттєвого дослідження клітинних структур інших органів і систем організму.

Жирні кислоти (ЖК) є проміжним елементом при розпаді або синтезі інших ліпідів, при цьому вони вважаються і найбільш уразливою ланкою мембранних ліпідів у процесі запалення [43, 44]. Окрім того, поліненасичені (полієнові) жирні кислоти (ПНЖК) є першим субстратом процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як попередники ейкозаноїдів (лейкотрієнів та простагландинів) [32, 102, 206], а насичені жирні кислоти (НЖК) – енергетичним субстратом клітин [108].

Недостатньо вивченою ланкою раніше проведених досліджень є відсутність виявлення взаємозв'язку між жирнокислотним складом ліпідів, енергетичним обміном, структурно-функціональним станом клітинних мембран та рівнем

прозапальних цитокінів в залежності від клінічного стану хворих на стабільну стенокардію напруги [21, 31, 44]. Зокрема, недостатньо вивчено стан системи прозапальних цитокінів, особливо їх секрецію мононуклеарними клітинами (МНК), про що свідчать суперечливі дані [75, 163, 169]. Крім того, на жаль, методики дослідження властивостей клітинних мембран при ІХС знаходяться в стадії нагромадження матеріалу та розвитку і тому ще недостатньо втілені в практику клінічної медицини; не встановлена їх остаточна роль, місце і послідовність у комплексі діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів.

У зв'язку з цим очевидна актуальність і доцільність наукових досліджень щодо подальшого вивчення патогенетичних механізмів ІХС, насамперед, метаболічних та імунних процесів, енергетичного обміну при стабільній стенокардії напруги, що є необхідним для кардіологічної науки і лікарської практики. Показники жирнокислотного спектру, енергетичного обміну і мембранної проникності та рівні прозапальних цитокінів можуть бути використані як допоміжні критерії ранньої діагностики, оцінки ступеня тяжкості і прогнозування перебігу ІХС, дозволять патогенетично обґрунтовано корегувати порушені процеси.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною комплексної тематики кафедри поліклінічної підготовки та сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Розробка науково-методичного забезпечення підготовки сімейних лікарів на додипломному етапі", номер державної реєстрації 0102V003298. Здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи кафедри.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи спрямована на удосконалення діагностики стабільної стенокардії напруги шляхом комплексного вивчення особливостей енергетичного, жирнокислотного обміну, клітинної проникності та секреції прозапальних цитокінів.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Виявити особливості жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів сироватки крові в залежності від функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії напруги.

2. Дослідити особливості енергетичного гомеостазу у хворих на ІХС.

3. Дослідити особливості мембранної проникності еритроцитів у хворих на ІХС.

4. Дослідити особливості секреції прозапальних цитокінів (туморнекротизуючого фактору альфа (ТНФ-α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) МНК периферичної крові при стабільній стенокардії напруги.

Об'єкт дослідження –стабільна стенокардія напруги I-IV ФК.

Предмет дослідження – показники енергетичного, жирнокислотного обміну, клітинної проникності та рівні прозапальних цитокінів.

Методи дослідження. Для оцінки стану серцево-судинної системи використовували загальноклінічні методи дослідження з опитуванням хворого, фізикальним обстеженням, вимірюванням артеріального тиску (АТ), проведенням електрокардіографічного дослідження (ЕКГ). Оцінку стану коронарного та адаптаційного резервів, фізичної працездатності, рівня порогового навантаження, толерантності до нього здійснювали шляхом проведення навантажувального тесту – велоергометрії (ВЕМ). Вивчення жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів крові проводили за допомогою газорідинної хроматографії. Дослідження системи енергетичного обміну проводили шляхом визначення концентрації аденілових нуклеотидів (АН) в еритроцитах периферичної крові. Для дослідження проникності мембран визначали осмотичну резистентність еритроцитів (ОРЕ) та сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ). Спонтанний та індукований мітогеном рівень прозапальних цитокінів та молекули міжклітинної адгезії визначали в сироватці крові та в супернатантах МНК периферичної крові (лімфоцитів і моноцитів) за допомогою імуноферментного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів:

– вперше комплексно вивчено взаємозв'язки між імунними змінами, станом клітинних мембран, жирнокислотним, енергетичним обміном та клінічним станом хворих на стабільну стенокардію напруги;

– вперше запропоновано спосіб оцінки функціонування системи прозапальних цитокінів у хворих на ІХС (деклараційний патент на корисну модель № 4030 від 15.12.2004);

– вперше розроблено спосіб оцінки важкості патологічного стану у хворих на ІХС на основі вивчення проникності еритроцитарних мембран (деклараційний патент на корисну модель № 3909 від 15.12.2004);

– вперше запропоновано на основі показників жирнокислотного спектру вираховування коефіцієнту, який може використовуватись як додатковий критерій оцінки важкості клінічного стану хворих на ІХС (деклараційний патент на корисну модель №3906 від 15.12.2004).

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що визначено можливості застосування запропонованих методів комплексного дослідження жирнокислотного спектру ліпідів, енергетичного обміну, розробленої схеми рівнів секреції прозапальних цитокінів в лабораторній діагностиці, клінічній практиці як додаткові диференційно-діагностичні критерії мембранно-клітинних порушень у хворих на стабільну стенокардію напруги.

Впровадження результатів досліджень. Результати проведених досліджень впроваджені в практичну діяльність терапевтичних та кардіологічних відділень міської клінічної лікарні №8 м. Києва, терапевтичних відділень та денних стаціонарів центральної районної поліклініки та поліклініки № 2 Шевченківського району м. Києва.

Матеріали дисертації використовуються у навчально-педагогічному процесі при вивченні теми: "Особливості діагностики, лікування, диспансеризації і профілактики ІХС в умовах поліклініки" на кафедрі поліклінічної підготовки та

сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентний пошук та огляд і аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за обраною темою, опрацьовано основні теоретичні й практичні положення роботи. Розроблені критерії відбору хворих для проведення дослідження. Самостійно проведено обстеження хворих клінічними методами та взято участь у проведенні спеціальних біохімічних і імунологічних методів. Дисертантом проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів та їх статистичну обробку. Оформлення дисертаційної роботи виконано здобувачем особисто. Результати досліджень викладені дисертантом у статтях, матеріалах наукових конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення повідомлені й обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції "Актуальні проблеми мікроциркуляції та гомеостазу при патології внутрішніх органів" (Чернівці, 16-17 вересня 2002 р.); на Всеукраїнській з міжнародною участю науково-практичній конференції "Втілення досягнень теоретичної медицини в практику охорони здоров'я" (Київ, 19-20 травня 2004 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні питання кардіології" (Чернівці, 4-5 жовтня 2004 р.); на науково-практичній конференції "Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини" (Харків, 23 листопада 2004); на Міжнародній конференції "Сімейна медицина в Україні: наукові дослідження та практика впровадження" (Київ, 17-18 лютого 2005 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 6 – у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі і з міжнародною участю та 7 статей – у наукових фахових виданнях, внесених до переліку ВАК України. Отримано 3 деклараційні патенти на корисні моделі.

Клінічна частина роботи виконана на базі кафедри поліклінічної підготовки та сімейної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця, завідувач кафедри, професор О.М. Гиріна, біохімічна частина — на базах лабораторії газової хроматографії

(під керівництвом канд. біол. наук Т.С. Брюзгіної), лабораторії експериментальної патофізіології та клінічної фармакології (під керівництвом канд. мед. наук Л.Л. Аршиннікової) науково-дослідного лабораторного центру НМУ імені О.О.Богомольця та відділу імунології Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України під керівництвом доктора біол. наук Т.І. Гавриленко.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

У вченні про ІХС відбувається процес прогресивної еволюції ідей, методів, інтеграції одержаних клінічних та експериментальних результатів. Сучасна медицина розглядає патогенез атеросклерозу та ІХС як своєрідний ланцюг взаємозалежних елементів – ліпідних, генетичних, ендокринних, запальних, імунних, що спричинюють ендотеліальну дисфункцію, утворення атеросклеротичної бляшки, порушення її цілісності, розвиток коронарного тромбозу та виникнення гострих коронарних подій [46, 75, 101, 108].

Локальна запальна реакція в стінці коронарної артерії, порушення функцій біомембран та модуляція ліпідного обміну, очевидно, мають логічне і фактичне поєднання. Аналізу існуючих в науковій літературі відомостей і невирішених проблем взаємодії цих елементів при ІХС присвячений даний розділ дисертації.

1.1. Особливості участі ліпідів у патогенетичних механізмах ішемічної хвороби серця

Відомо [51, 108, 119], що практично усі встановлені механізми патогенезу атеросклерозу прямо чи опосередковано пов'язані з порушеннями ліпідного обміну. Характер цих порушень багато в чому залежить від стану клітинних мембран, особливостей синтезу ейкозаноїдів, інтенсивності процесів ПОЛ, специфіки імунної відповіді [141, 204]. Сполучною ланкою при цьому виступають ПНЖК, які є структурними компонентами біологічних мембран і попередниками ейкозаноїдів, входять до складу ліпідів з антигенними властивостями [11, 102, 137] та НЖК, які є субстратами енергозабезпечення клітин [108]. Численні дослідження [35, 49] свідчать про істотні зміни жирнокислотного складу ліпідів як сироватки крові, так і еритроцитів при ІХС. З літератури відомо, що при патологічних процесах змінюється ступінь

насиченості ЖК ліпідів, тому істотне значення для забезпечення функціонального активного стану клітин має співвідношення насичених і ненасичених ЖК у ліпідах плазми і мембран [18]. Ось чому якісні і кількісні зміни вищих ЖК можуть служити інформативним тестом у клінічній і лабораторній діагностиці змін ліпідного обміну в організмі, зокрема, при ІХС [35].

У патогенезі ІХС важливу роль відіграють пошкодження біомембран активними формами кисню. У роботах Г.Б.Афоніної та співавторів [11] відмічено, що всі класи біомолекул можуть атакуватися вільними радикалами, але найчутливішими до них є ліпіди, які мають подвійні зв'язки в молекулах, особливо ПНЖК [81, 104]. Серед них – незамінні (ессенціальні) лінолева ($C_{18:2}$), α-ліноленова ($C_{18:3}$) та арахідонова ($C_{20:4}$) ЖК [2, 194].

При гіпоксії внаслідок порушення процесів реалізації вільні ЖК не можуть збудовуватися у фосфоліпіди (ФЛ), паралельно пригнічується їх β-окиснення і вони (в основному арахідонова і лінолева кислоти) у великій кількості накопичуються в ішемізованій ділянці [11, 21, 196].

Збільшення вмісту в ішемізованій тканині арахідонової кислоти викликає активацію циклооксигеназного і ліпоксигеназного ферментних каскадів [11, 21, 44]. Метаболізм арахідонової кислоти за участю ліпоксигенази сприяє продукції гідроксилу $HO^{\bullet}$, який має найсильнішу пошкоджуючу дію на клітину [138]. Паралельно утворюються пероксифрагменти арахідонової кислоти, які здатні розгалужувати ланцюг вільнорадикального окислення (ВРО). Активація циклооксигенази в зоні ішемії пов'язана також з продукцією вільних радикалів, які контролюють її роботу по механізму зворотного зв'язку [11, 21, 44].

Якщо рівень ПНЖК в мембранах високий, відбуваються порушення біоенергетики кардіоміоцитів, оскільки ЖК мають сильну детергентну дію і порушують процеси окисного фосфорилювання [109]. Вільні ЖК, які є хемоаттрактантами, сприяють прогресуванню запалення, стимулюють міграцію фагоцитів, активують комплемент і продукцію білків гострої фази [64, 191].

Відбувається додаткова активація протеаз, фосфоліпаз, утворення вільних ЖК, продукція простагландинів і лейкотрієнів [196, 154, 158].

Зміна складу ПНЖК спостерігається в сироватці і форменних елементах крові. У мембранах тромбоцитів відмічено зниження вмісту лінолевої кислоти. У сироватці наростає кількість НЖК, особливо миристинової і пальмітинової, а також знижується рівень лінолевої кислоти [17, 44]. Зміни в біомембранах еритроцитів спричинюють зниження здатності до деформації клітин, гемолізу еритроцитів, погіршенню кисневотранспортної функції [57, 117]. Дослідженнями В.В.Гацури [29], T.Pfeiffer та співавторів [199] встановлено, що стан мембран еритроцитів у значній мірі адекватно відображує властивості біологічних мембран організму.

Існує ще одна точка зору на значення в розвитку і прогресуванні атеросклерозу внутрішньоклітинного дефіциту ПНЖК при надлишку НЖК, яка висловлюється російським дослідником В.Н. Титовим в серії статей [104-109]. ПНЖК переносяться від ентероцитів до клітин за допомогою ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), а ресинтезовані в гепатоцитах НЖК – за допомогою ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ). НЖК є енергетичним субстратом, в основному за рахунок пальмітинової ЖК, при їх окисненні утворюється АТФ, що використовується для енергетичних потреб клітини. ПНЖК виконують в клітинах дві функції – структурну (у складі біомембран) і регуляторну (як попередники ейкозаноїдів і лейкотрієнів) [176]. В умовах дефіциту ПНЖК, що виникає за різних причин, клітини замість використання екзогенних ω-6 арахідонової ($C_{20:4}$) та ω-3 ейкозапентаєнової ($C_{20:5}$) ПНЖК, яких вони не можуть синтезувати, синтезують тільки дигомо-γ-ліноленову ($C_{18:3}$) ПНЖК з ендогенної ω-9 мононенасиченої олеїнової кислоти. Це приводить до порушення фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару клітинної мембрани, порушуючи функцію всіх убудованих у мембрану білків, а також функцію високо диференційованих і спеціалізованих клітин. Клітини пухкої сполучної тканини використовують адаптивно синтезовану ейкозатрієнову ПНЖК і для синтезу

лейкотрієнів. При цьому, на відміну від ω-3 пентаєнових лейкотрієнів, що мають протизапальну дію, ω-9 трієнові лейкотрієни виражено активують запалення [108] (навіть мікровогнища асептичного запалення в місцях фіксації на ендотелії комплексів антиген-антитіло), стимулюють синтез гепатоцитами позитивних білків гострої фази запалення та пригнічують синтез негативних [183]. У силу такої стимуляції, активність запальної реакції у місці атеросклеротичної бляшки істотно більш висока [67]. Крім того, ω-3 простагландини являються активними вазодилататорами, ω-3 тромбоксани не активують агрегацію тромбоцитів. Протилежні властивості мають ω-9 простагландини та тромбоксани, що синтезуються в високо спеціалізованих клітинах в організму в умовах дефіциту ω-3 ПНЖК [151, 192].

Великого значення в розвитку атеросклеротичної бляшки надають модифікованим в результаті перекисного окиснення ЛПНГ (мЛПНГ), які можуть утворюватися in situ вже на початкових стадіях атерогенезу під дією різноманітних факторів. Встановлено, що мЛПНГ проникають в інтиму артерій через непошкоджений ендотеліальний моношар шляхом активації скевенджер-захоплення ліпопротеїнових часток макрофагальними клітинами з наступним везикулярним транспортом в субендотеліальний простір [133]. При цьому, чим вищим є імунний статус організму, тим активніше макрофаги поглинають ЛП, накопичують їх в судинній стінці, і тим активніше розвивається атеросклероз [76]. На етапі проходження через моношар ЛПНГ також можуть модифікуватися. Такі мЛПНГ є стимулом для моноцитарної, Т- і В-клітинної міграції в місця своєї присутності, продукції антитіл і цитокінів in situ, експресії клітинами ендотелію адгезивних молекул. Ці процеси є потужним стимулом для подальшої міграції клітин в судинну стінку [77]. Утворюється своєрідна патологічна ланцюгова реакція: мЛПНГ запускають синтез сусідніми клітинами медіаторів запалення – цитокінів, які підсилюють утворення мЛПНГ. Підтримка цієї реакції здійснюється за рахунок рециркуляції лейкоцитів і продукції ними прозапальних цитокінів. Більше того, адгезія негранулярних лейкоцитів (моноцитів і

лімфоцитів) може підвищуватися і на неушкодженому ендотелії в аорті, коронарних артеріях і внутрішній сонній артерії.

Модифіковані ЛП і цитокіни зменшують утворення ендотеліальної NO-синтетази [181], яка стимулює вироблення NO. Супероксид-аніон, що утвориться в надлишковій кількості в атеросклеротичній бляшці, хімічно взаємодіє з оксидом азоту й у такий спосіб нейтралізує його функцію [168]. Крім загальновідомих впливів на судинний тонус та агрегацію тромбоцитів оксид азоту володіє сильною протизапальною та антиоксидантною активністю. Він є одним з основних інгібіторів адгезії лейкоцитів і інших клітин запалення, перешкоджаючи їхньому проникненню в субендотеліальний простір [185, 193]. Таким чином, його зменшення підсилює запалення в стінці коронарних артерій, сприяючи прогресуванню патологічного процесу.

Фактори, що активують клітини безпосередньо в судинній стінці до кінця ще не вивчені. Імовірно, це мЛПНГ, фрагменти матриксних білків, цитокіни, інфекційні агенти. Не випадково останнім часом збільшилась кількість робіт, що присвячені ролі інфекційних агентів в розвитку і прогресуванні атеросклерозу [36, 41, 147]. Тривала персистенція інфекційного агента, несвоєчасне і недостатнє обстеження, неадекватне і/або пізнє лікування, що призводить до рецидивів хвороби, тенденція до генералізації сприяє прискореному розвитку атеросклерозу і прояву клінічно в більш ранньому, не властивому атеросклерозу віці. У крові хворих на атеросклероз можна часто встановити поліінфікування. У складі інфекційної коаліції стрептококи, стафілококи, легеневі й урогенітальні хламідії, гелікобактер, віруси простого герпесу, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси грипу А і В, цитомегаловірус. Проте деякі дослідники [82, 136, 213] все ж не підтверджують асоціацію інфекції з атеросклерозом.

Наступний можливий шлях прогресування атеросклеротичного ураження – утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які містять модифіковані ЛПНГ та імуноглобуліни (Ig) [121]. Як відомо, константний Fc-фрагмент IgG або IgM зв'язується з першим компонентом системи комплементу, а точніше з його

субкомпонентом C1q і активує комплемент класичним шляхом. Крім того, встановлено, що рецептори для C1q-компоненту комплементу експресуються на всіх клітинах атеросклеротичної бляшки: ендотеліоцитах, міоцитах, моноцитах, Т-лімфоцитах. Зв'язування ЦІК, опосередковане З1q-рецептором, сприяє активації клітин, експресії ними біологічно активних речовин (цитокінів, sICAM-1, факторів росту), утворенню токсичних метаболітів кисню [210]. Встановлено, що динаміка комплексів ЛПНГ-IgG безпосередньо взаємозалежна з характером плину ІХС, комплекси ЛПНГ-IgM характеризують попередні гострі ішемічні події [96]. На користь цього припущення свідчать дані про зниження титрів вільних IgM до окиснених ЛПНГ у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом [173]. ЦІК можуть відкладатися в судинній стінці, спричинюючи місцеві імунні зміни. Це підтверджується даними імуноморфологічного аналізу біоптатів коронарних артерій взятих від хворих на стабільну стенокардію [115]. Крім того, ЦІК ЛПНГ-IgG є одним із факторів, що стимулюють моноцитарно-макрофагальну експресію ТНФ-α та інтерлейкіну бета один (ІЛ-β1) [75].

Ще один із актуальних на сьогодні патогенетичних механізмів – порушення цілісності судинної стінки, яке спричинюється різноманітними факторами та в свою чергу запускає цілий каскад патологічних реакцій: секреції факторів росту, адгезії та агрегації тромбоцитів, міграції моноцитів і утворенню відкладень плазменних ЛП і білків, підвищення синтезу простацикліну (PgI_2). При цьому розвивається фенотипове модулювання ендотелію, яке спричинює порушення секреції ендотеліоцитами факторів релаксації та констрикції, анти і прокоагулянтних медіаторів, промоторів і інгібіторів росту [45]. Ендотеліальна дисфункція виявляється на ранніх, доманіфестних стадіях атеросклерозу і має системний характер [201].

Паралельно у відповідь на ушкодження клітини ендотелію активуються і починають експресувати на своїй поверхні молекули адгезії, завдяки яким здійснюється прилипання активованих лейкоцитів до поверхні ендотелію. Крім того, активовані ендотеліальні клітини експресують різні цитокіни: ІЛ-1, ТНФ-α,

фактори росту. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ТНФ-α), які секретуються моноцитами і лімфоцитами, відіграють ключову роль у міграції лейкоцитів до ендотелію, підвищують зв'язування ендотелію з ЛПНГ, змінюють гомеостатичні властивості ендотелію, в остаточному підсумку сприяючи формуванню протромботичного статусу.

Вважають, що наявність запального компоненту, зокрема інфільтрація клітинами запалення, має важливе значення в процесі розриву атеросклеротичної бляшки. За даними одного дослідження [211], у місці травмованої бляшки, розриву внутрішньої оболонки чи ерозії коронарної артерії є запальний інфільтрат, який не залежить від структури самої бляшки. Розвитку запального процесу в бляшці сприяє наявність ЛП, особливо окиснених [148, 184], мікроорганізмів або аутоантигенів. Проникнення в бляшку активованих макрофагів і Т-лімфоцитів, які виробляють цитокіни і білки, що руйнують матрикс, призводить до ослаблення її сполучнотканинної основи.

Стабільність бляшки залежить частково від стійкості фіброзної покришки і екстрацелюлярного матриксу, що складається з колагену і еластину. Рівновага між синтезом і деградацією матриксу визначає стійкість фіброзної капсули. Запальні клітини і реакції можуть порушити цю рівновагу. Зокрема, активовані Т-клітини виробляють інтерферон-γ, який блокує експресію генів гладеньких міоцитів, проліферацію міоцитів і синтез колагену; макрофаги синтезують протеолітичні ферменти, різноманітні матриксні металопротеїнази, які стимулюють розпад колагену. Експресія металопротеїназ індукується ІЛ-1 і ТНФ-α у макрофагах бляшки і міоцитах. Крім того, запальні цитокіни можуть запускати апоптоз судинних міоцитів. Детальніше про участь прозапальних цитокінів та молекул адгезії в розвитку атеросклеротичного ураження буде розглянуто в наступному розділі.

Сполучення імунного ураження судинної стінки з імуноопосередкованою гіперліпідемією є найбільш реальною умовою розвитку атеросклерозу. Сьогодні найбільш обґрунтованим представляється погляд на атеросклероз як на

взаємодію багатьох факторів з провідною участю імунної системи. До того, ж багато супутніх захворювань у пацієнтів, з одного боку, відіграють роль у потенціюванні атеросклерозу, а з іншого боку – сприяють придушенню нормальної імунної відповіді.

Таким чином, у складному каскаді реакцій, що відбувається при атеросклерозі, запальний та ліпідний компоненти виконують "перші партії", почергово займаючи провідні позиції, доповнюючи та змінюючи один одного. Кожен з компонентів може викликати інший або бути його наслідком, призводячи до формування "порочного кола", хронізації процесу. Ось чому зараз ведеться пошук медикаментів які б не тільки впливали на ліпідний обмін, але й "на метаболізм клітин артеріальної стінки, зокрема на функцію клітинних рецепторів, а також на секрецію клітинами цитокінів і факторів росту для того, щоб затримати розвиток атеросклеротичного процесу" [49].

Не дивлячись на те, що дослідженнями останніх років [86, 153, 156, 175] з'ясована патогенетична роль значення порушення обміну ліпідів у розвитку ІХС, які зумовлені, насамперед, особливостями формування ліпопротеїнових комплексів і взаємодії їх з клітинами і субклітинними елементами, численні механізми цієї проблеми залишаються не з'ясованими. Зокрема, відсутні відомості щодо ролі жирнокислотного спектру ліпідів плазми та еритроцитів у патогенезі ІХС. Поглиблене дослідження особливостей ліпідного обміну при ІХС визначає доцільність і актуальність подальшого вивчення цієї проблеми, важливої як для вияснення мембранно-клітинних механізмів патогенезу ІХС, так і для їх корекції.

Одним із аспектів наступних досліджень ролі ЛП є вивчення їх взаємозв'язку зі змінами імунної системи та компонентами запалення при атеросклеротичному процесі. Про актуальність цього питання можуть свідчити отримані літературні дані про можливість впливу як ЛП на експресію прозапальних цитокінів і модулювання їх ефектів[78, 142] так і про вплив цитокінів на ліпідний обмін [144, 165, 177].

1.2. Роль прозапальних цитокінів та молекул адгезії у патогенезі ішемічної хвороби серця

Сьогодні активно ведуться дослідження ролі та місця імунологічних змін, що виникають при пошкодженні ендотелію судин в результаті дії різноманітних метаболічних, хімічних чи інфекційних факторів [116, 183, 202], в результатах яких наводяться нові дані щодо ролі імунних процесів при ІХС. Встановлено, що це захворювання, як правило, супроводжується ознаками хронічної запальної реакції: підвищення в сироватці крові хворих загальної кількості лейкоцитів, рівня С-реактивного білка (С-РБ), фібриногену, плазміногену, прозапальних цитокінів.

Нині з'явилось чимало публікацій, які надають значну роль розвитку ендотеліальної дисфункції у прогресуванні ІХС. Одним з патофізіологічних стимулів дисфункції ендотелію є його активація цитокінами – плейотропними медіаторами імунітету і запалення [161]. Деякі дослідники, навіть, вважають, що ендотеліальна дисфункція може забезпечувати потенційний зв'язок між запаленням і гострим коронарним синдромом [155]. Однак, результати визначення цитокінів у хворих на ІХС суперечливі [163, 169].

Цитокіни відносяться до групи гістогормонів, а ті в свою чергу – до групи міжклітинних сигнальних речовин. Характерною особливістю гістогормонів є те, що вони виділяються не ендокринними клітинами у поза судинний простір і мають локальний паракринний і/або аутокринний характер дії на розташовані неподалік клітини-мішені або навіть на саму клітину-продуцент [187]. Лише при інтенсивному і тривалому запальному процесі в крові відбувається нагромадження прозапальних цитокінів, (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-α), які можуть впливати на клітини дистантних органів. У нормі цитокіни, утворені при первинній імунній відповіді, практично не надходять у кровотік. У сироватці вони присутні у дуже низьких кількостях (пг/мл). Підвищення рівня цитокінів

свідчить про наявність активного патологічного процесу і може використовуватися як один із критеріїв діагностики ряду захворювань і оцінки ефективності проведеної терапії [90, 113, 125].

Цитокіни розподілені на кілька груп: інтерлейкіни (interleukins), туморнекротизуючі фактори (tumor necrosis factors), інтерферони, колонієстимулюючі фактори, хемокіни; мають різноманітні властивості, іноді – протилежні, які часто залежать від концентрації даного цитокіну. Умовно за характером участі в запальних реакціях цитокіни поділяють на про- та протизапальні. В цьому огляді ми торкнемося лише двох цитокінів – ІЛ-6 та ТНФ-α, оскільки вони відіграють досить значну роль в патогенезі запальних змін в судинній стінці при ІХС [78, 139, 170, 178].

Провідна роль в ініціації і підтримці запалення належить ІЛ-6 [198, 214], який відноситься до прозапальних цитокінів, виробляється стимульованими Т-хелперами, моноцитами/макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитами, кератиноцитами та іншими клітинами під дією антигенів, ТНФ, ІЛ-1, інтерферону-γ. Збільшення концентрації ІЛ-6 у сироватці виявлено при багатьох запальних захворюваннях і корелює з лабораторними маркерами активності процесу. Деякі дослідники називають його "дволиким цитокіном" через його подвійну (анти- і прозапальну) участь у запальних реакціях [22, 130]. Біологічний сенс цього парадоксального явища полягає у тому, що ІЛ-6 починає "роботу" у розпал запального процесу і, з рештою, завершує його формування [125].

ІЛ-6 впливає на систему гемостазу, зокрема на синтез фібриногену і функцію тромбоцитів [203]; поряд з ТНФ-α і ІЛ-1β він стимулює синтез і активацію металопротеїназ, експресію молекул клітинної адгезії на клітинах ендотелію, а також пригнічує транскрипцію ендотеліальної NO-синтетази [127]. Таким чином, підвищення рівня ІЛ-6 призводить до ендотеліальної дисфункції, залучення клітин запалення до атеросклеротичної бляшки з наступною деградацією екстрацелюлярного матриксу і формуванням слабких місць у її покришці.

ТНФ-α відноситься до прозапальних цитокінів. Виробляється активованими макрофагами (моноцитами) та В- і Т-клітинами, менше – ендотеліальними клітинами. Посилює дію ІЛ-1 і діє у синергізмі з ним, бере участь в імунних і запальних реакціях, стимулює продукцію білків гострої фази запалення, посилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, продукцію простагландинів E_2 та I_2 (простацикліну), ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферону-γ, посилює фагоцитоз, дегрануляцію, продукцію супероксид-радикалів у відповідь на хемоатрактанти, активацію макрофагів та секрецію ними факторів з прокоагулянтною активністю на стадії фагоцитозу. На систему зсідання крові діє двояко: активує коагуляцію, пригнічуючи синтез тромбомодуліну та пригнічує її, посилюючи синтез інгібітору активатора плазміногену [113, 125, 200].

ТНФ-α може бути як важливим медіатором захисної реакції організму на різні види інфекцій, так і білком, що має згубні для організму властивості. В низьких концентраціях ТНФ-α підвищує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах (ICAM-1, VCAM-1 та інших), що дозволяє нейтрофілам прикріплюватись до стінок судин в місцях запалення, активує "респіраторний вибух" і експресію рецепторів комплементу в нейтрофілах, посилює синтез лімфокінів Т-хелперами і стимулює ріст В-клітин. У високих концентраціях він являється важливим медіатором, який призводить до розвитку септичного шоку, пригнічує ліпопротеїнову ліпазу жирової тканини, отже, і зменшує утилізацію ЖК, що призводить до розвитку кахексії. Пригнічення ліпопротеїнової ліпази також сприяє утворенню пінистих клітин і порушенню обміну ЛП [77, 177].

Цитокінові ефекти супроводжують практично всі етапи запального процесу при атеросклерозі: адгезію лімфоцитів і моноцитів до ендотелію, їх хемотаксис в субінтимальний шар артерій, підвищення проліферації гладеньких міоцитів і ендотеліоцитів, фіброз і кальциноз зрілої атеросклеротичної бляшки [76]. При цьому медіатором гострого запального процесу виступають ІЛ-1 та ТНФ-α, а підгострого і хронічного – ІЛ-6 та інтерферон-γ [90]. Хронічний процес характеризується переважними ефектами макрофагів і індукованою ТНФ-α

експресією на їх поверхні адгезивних молекул ICAM-1 у формуванні гранульоматозної реакції організму. На цьому етапі втрачає своє значення рівень ліпідів в крові: оскільки імунозапальний процес запущено, то він буде прогресувати [77].

Клінічні дослідження підтвердили наявність зв'язку між ІХС і рівнем ІЛ-6. Відзначено залежність між рівнем цього цитокіну і ризиком розвитку ІХС у здорових людей [166], а його концентрація була істотно вище в хворих з нестабільною стенокардією в порівнянні зі стабільними формами ІХС [135]. У проведених дослідженнях рівень ІЛ-6 (поряд з концентрацією С-РБ) визначав ризик розвитку смерті в здорових добровольців [166].

Високий рівень ІЛ-6 в плазмі крові є достовірними і незалежним предиктором розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у здорових осіб, а також смерті у осіб похилого віку. Рівень його підвищується при розвитку гострого коронарного синдрому і має несприятливе прогностичне значення [134]. Heinisch зі співавторами [170] досліджували рівень ІЛ-6 і ТНФ-α у хворих з гострим коронарним синдромом та стабільною стенокардією. Вони відмітили достовірне підвищення рівня цитокінів у хворих з гострим коронарним синдромом порівняно з хворими зі стабільною стенокардією і здоровими. При цьому ризик коронарної смерті і розвитку ІМ корелював з рівнем цих показників при привалому спостереженні. Інші вчені [178] досліджували рівень ІЛ-6 і його розчинних рецепторів у хворих з гострим ІМ і спостерігали достовірне підвищення рівня показників порівняно з хворими на стабільну стенокардію і здоровими.

Однак, визначення сироваткового рівня ІЛ-6 не дозволяє з упевненістю судити про характер запальних процесів у судинному руслі, тому що в сироватці крові існує велика кількість так званих "пасток" у вигляді цитокінових рецепторів. З появою в сироватці молекул цитокіну вони фіксуються на поверхнях різних клітин (гладкі міоцити, ендотеліоцити). Через рецептор цитокін

проводить сигнал усередину клітини, а потім комплекс цитокін-рецептор "злущується" з поверхні клітини і "зникає" із сироватки.

Встановлено, що рівень ІЛ-6 має прямий кореляційний зв'язок з рівнем С-реактивного білка [139]. Такі фактори ризику ІХС як куріння, психологічні перевантаження, надмірна фізична праця зумовлюють підвищення рівня цього цитокіну [186]. Нині обговорюється гіпотеза про те, що ІЛ-6, визначаючи інтенсивність запальних реакцій у відповідь на різні стимули, може відповідно визначати ризик виникнення і прогресування ІХС.

В дослідах на експериментальних тваринах виявлено вплив цитокінів на ліпідний обмін. Зокрема, встановлено, що ТНФ-α та ІЛ-1 підвищують сироватковий ХС, ХС ЛПДНГ, знижують ХС ЛПВГ [165]. Підтвердженням цьому можуть служити дані Jovinge S. зі співавторами [177], які отримали докази значимості ТНФ-α у виникненні гіпертригліцеридемії і зниженні рівня ЛПВГ при ІХС. ЛП також можуть впливати на експресію цитокінів і модулювати їх ефекти [142]. Хоча інші роботи не виявили кореляційних зв'язків між цитокіновими та ліпідними показниками [25, 27].

Цитокіни також знижують рівень ЛПВГ, посилюють процес переміщення ефірів ХС з ЛПВГ на ЛПДНГ при обміні на ТГ [214]. Рівень ефірів ХС знижується, тоді як вміст вільного ХС збільшується. Ймовірно, цитокіни індукують істотні зміни в ліпідному метаболізмі, які приводять до гіперліпідемії, що є частиною неспецифічної імунної відповіді[43].

Слід зауважити й те, що ІХС є однією з найбільш частих причин розвитку синдрому серцевої недостатності (СН). Нині активно дискутується питання про роль прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення у патогенезі СН. Підвищена експресія медіаторів запалення (ІЛ-6, ТНФ-α, молекул адгезії) спостерігається не тільки в плазмі крові, але і в міокарді при порушенні його функцій [145]. ТНФ-α може індукувати ремоделювання і гіпертрофію міокарда, сприяти зниженню його скоротливості [217], ініціює апоптоз кардіоміоцитів та посилює процеси окислювального стресу в них [84, 190]. Дослідження VEST

(Vesnarinone Trial) показало, що ТНФ-α та ІЛ-6 є незалежними пре дикторами смертності у хворих з прогресуючою СН [149]. Ось чому оцінка рівня цитокінів стала актуальним питанням в контексті диференційованого підходу до призначення комплексної терапії при серцево-судинних захворюваннях [182].

Тривалий час вважали, що лейкоцити мігрують у вогнище запалення завдяки дії хемоатрактантів, які виділяються мікроорганізмами та власними клітинами організму, а роль ендотелію в цьому процесі пасивна. Зараз доведено, що головною подією, яка індукує міграцію лейкоцитів є підвищення адгезивності ендотелію у місці запалення. Причому ендотелій є ключовим учасником компонентів судинної реакції при запаленні завдяки експресії на своїй поверхні молекул клітинної адгезії, серед яких виділяють інтегрини, селектини, кадгерини та адгезивні імуноглобуліни. Адгезивні молекули присутні на мембрані постійно або утворюються під дією специфічних стимулів, забезпечують прикріплення лейкоцитів до ендотелію, трансміграцію через ендотелій і прикріплення до екстрацелюлярного матриксу. Цей механізм здійснюється завдяки взаємодії позаклітинних (надмембранних) ділянок адгезивних молекул з наступною передачею сигналів усередину клітини, зміною її форми і функцій [122].

Група адгезивних імуноглобулінів і імуноглобуліноподібних білків (надсімейство імуноглобулінів) знаходиться на поверхні лейкоцитів і ендотеліоцитів, має схожу будову зі звичайними "класичними" імуноглобулінами. До цього класу входять імуноглобуліни на поверхні В-лімфоцитів, Т-клітинний рецептор лімфоцитів та імуноглобуліноподібні білки, які зовсім не мають імуноспецифічності. Такими, наприклад, є білки ICAM-1 (intercellular adhesion molecule, молекула міжклітинної адгезії) та VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule, молекула адгезії судинного ендотелію) на ендотеліоцитах. Такі неспецифічні білки відіграють роль звичайних адгезивних білків і беруть участь, зокрема, в процесах взаємодії клітин крові з ендотелієм. У спокої на ендотелії ICAM-2 експресуються постійно і ця експресія не посилюється при активації, ICAM-1 виявляються погано, VCAM-1 відсутні. При

активації експресія ICAM-1, VCAM-1 швидко підсилюється і виходить на стабільний рівень експресії через 24 години після початку запалення. Прозапальні цитокіни здатні підсилювати транскрипцію генів ICAM-1, VCAM-1 [122, 188].

Основною функцією ICAM-1 є забезпечення адгезії нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів до активованого судинного ендотелію з наступної їх екстравазацією і міграцією у вогнище запалення. Молекула утворюється при активації клітин, взаємодіє з інтегрином LFA-1 (limphocyte function-associated antigen, антиген, асоційований з функцією лімфоцитів) на лейкоцитах. Утворюється зв'язок ICAM-1 – LFA-1, який забезпечує дуже сильну адгезію лейкоцитів до ендотелію.

В результаті протеолітичного розщеплення ICAM-1 виникає її розчинна форма – sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule), яка являє собою екстрацелюлярну частину клітинно-зв'язаної ICAM-1. sICAM-1 секретується моноцитами і ендотеліальними клітинами, її можна знайти в плазмі здорових людей. Медіаторами експресії, синтезу чи секреції sICAM-1 є тромбін, гістамін і прозапальні цитокіни ІЛ-1, ТНФ-α, інтерферон-γ та окислені ЛПНГ. Свої фізіологічні ефекти розчинна фракція ICAM-1 здійснює за наступними напрямками [160, 205]:

- з одного боку, маючи можливість зв'язувати LFA-1 на лімфоцитах і моноцитах, молекула конкурує з мембранною ICAM-1 на ендотеліальних клітинах і тим самим знижує адгезію лейкоцитів до ендотелію;
- з іншого боку, в експериментальній роботі Rothlein R. та співавторів була продемонстрована її здатність зв'язувати антитіла до LFA-1, що блокує LFA-1/ICAM-1-залежну адгезію, і в такий спосіб індукувати адгезію лейкоцитів до ендотелію.

Щодо ролі ICAM-1 та sICAM-1 в патогенезі ІХС, то даних поки що накопичено небагато. Зокрема, дослідниками [24] спостерігалась підвищена експресія sICAM-1 у хворих зі стабільною стенокардією порівняно з контролем, яка досягала максимуму в фазу дестабілізації захворювання, при цьому одним із

факторів, що сприяли підвищенню циркуляції молекули була гіперліпідемія. У дослідженнях ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), Physicians' Health Study, APSI (Angina Prognosis Study in Stockholm) [174, 202, 212] встановлено, що, на відміну від інших розчинних молекул адгезії, sICAM-1 є незалежним предиктором гострого ІМ як у здорових осіб, так і у хворих зі стабільною стенокардією, а підвищена експресія sICAM-1 спостерігалася на ендотеліальних клітинах, що вкривали атеросклеротичну бляшку. Рівень sICAM-1 не залежав від класичних факторів ризику (за винятком куріння) і помірно корелював з рівнем С-РБ. При максимальному підвищенні базального рівня sICAM-1 спостерігалося суттєве підвищення ризику розвитку ІХС і атеросклеротичного ураження сонних артерій. У пацієнтів з ІХС підвищення базального рівня sICAM-1 мало прогностичне значення щодо розвитку ІМ у майбутньому. У здорових чоловіків, що обстежувалися в рамках програми British Regional Heart Study [167] збільшення базального рівня sICAM-1 також достовірно корелювало з наступним розвитком ІМ.

Вітчизняними дослідниками також виявлено збільшення вмісту sICAM-1 у хворих зі стабільною стенокардією і його подальше збільшення при дестабілізації плину ІХС. При цьому підвищення концентрацій у сироватці sICAM-1 асоційовано зі збільшенням кількості циркулюючих імунних комплексів, частотою гіперліпідемії [96]. За даними інших досліджень для хронічного перебігу ІХС характерне достовірне підвищення рівня ICAM-1 [189].

Узагальнюючи літературні дані, можна визначити спільну позицію більшості дослідників. Вона полягає в тому, що запальні процеси і, зокрема, запуск цитокінового каскаду є одним з факторів прогресування та дестабілізації перебігу ІХС.

Незважаючи на низку досліджень, які присвячені вивченню імунних змін, в доступній літературі не виявлено даних щодо індивідуальної здатності клітин імунної системи до вироблення цитокінів та молекул адгезії при ІХС, зокрема, при стабільній стенокардії. Вирішення цих питань є актуальне, тому що дозволяє

з нових позицій розглядати причини та механізми виникнення ІХС, оптимізувати методи її патогенетичної терапії з врахуванням молекулярно-клітинних механізмів, які спричинюють і супроводжують атеросклеротичне ураження судин.

Оскільки цитокіни є регуляторами клітинних функцій, можуть впливати на метаболічні процеси як в середині клітин, так і на поверхні мембран, актуальним є вивчення питання зв'язку між їх рівнем і основними показниками, що характеризують властивості та функціональну активність клітинних мембран внутрішніх органів, їх ролі у патогенезі ІХС.

1.3. Мембранна проникність та енергетичний обмін при ішемічній хворобі серця

Ліпіди з високим вмістом ненасичених ЖК (ННЖК) займають важливе місце в структурі біомембран, що відіграють вирішальну роль у життєздатності клітин, зокрема, кардіоміоцитів. У дослідах [131, 159] на штучних мембранах та біомембранах, які були виділені з клітин, показана значна детергентна дія вільних радикалів та вторинних продуктів пероксидації ліпідів. Активація ПОЛ супроводжується деформацією мембранного ліпопротеїнового комплексу, підвищенням проникності мембран, пригніченням активності мембранозв'язуючих ферментів, появою "пор" в структурі, а, з рештою, цитолізом. Слід підкреслити, що дистрофічні зміни біомембран при цьому пропорційні ступеню ішемії [21, 23, 52].

При патологічних процесах, зокрема ІХС, дуже рано змінюються фізико-хімічні характеристики еритроцитів [59], встановлена висока кореляція між змінами властивостей мембран форменних елементів крові і клітин внутрішніх органів [25]. Деякі автори [7, 99] пояснюють наявність тісного зв'язку між змінами властивостей мембран внутрішніх органів та еритроцитів спільністю їх будови. Це дозволяє використовувати клітини крові як найбільш адекватну і

коректну модель для прижиттєвого дослідження клітинних структур інших органів і систем організму.

У ряді робіт [7, 92] доведений тісний зв'язок між станом біомембран клітин органів, які пошкоджені патологічним процесом, і змінами проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ). Таким чином, дані про зміни ПЕМ можуть з певною достовірністю розглядатися як показники загальної клітинної проникності. Відносна простота організації зрілих еритроцитів (відсутність органел) і можливість виділення їх з крові в достатній кількості роблять еритроцити унікальним об'єктом для вивчення різних властивостей плазматичних біомембран. Зміни мембран еритроцитів можуть сприяти розвитку внутрішньосудинного тромбоутворення, розладам коронарного кровообігу і збільшувати прояви гіпоксії [10].

У зв'язку з цим ПЕМ виступає в ролі адекватного і коректного маркера оцінки стану мембранного апарату організму в цілому [39, 114]. Вивчення цього показника є доцільним і з точки зору безпосередньої участі еритроцитів у перенесенні кисню і підтриманні реологічних властивостей крові, що визначає їх важливу роль у патогенезі ІХС [47, 70].

Методами вивчення ПЕМ є визначення ОРЕ та СЗЕ [93]. Порівняльний аналіз даних цих показників з іншими біохімічними тестами і клінічними ознаками ІХС підтвердили їх високі діагностичні і прогностичні можливості, що обумовлює доцільність їх застосування як один з універсальних критеріїв діагностики [20]. Ці методи відносяться до основних показників, які використовуються для оцінки морфофункціонального стану еритроцитів і відомі давно, однак, до останнього часу вони не розглядалися в контексті вивчення загальної проникності. Разом з тим ряд авторів вказують на тісний зв'язок між органною патологією і змінами ПЕМ за даними цих тестів. Зміни ОРЕ та СЗЕ є інформативним тестом для виявлення початкових стадій порушення кровообігу і мають важливе значення не тільки для розуміння фундаментальних механізмів розвитку ІХС, але і цінні в прогностичному значенні.

Однак зміни ОРЕ при ІХС вивчені недосконало. У літературі є лише поодинокі роботи, які свідчать про те, що у таких хворих відмічається значне зниження гемолітичної стійкості еритроцитів, котре пов'язане із збільшенням ПЕМ по відношенню до гіпотонічних розчинів натрію хлориду в зв'язку із посиленням процесів ПОЛ [10, 55]. Переважання в еритроцитах вмісту важкоокисних ліпідів сприяє зменшенню стійкості мембран і зниженню плинності ліпідів, які входять до їх складу [70, 99]. Еритрограми характеризуються підвищенням вмісту низько- і зниженостійких еритроцитів за рахунок зменшення рівня середньо- і підвищеностійких, скороченням часу гемолізу. Основними чинниками таких порушень можуть бути, з однієї сторони, обмеження надходження в кров молодих форм еритроцитів, яке обумовлене якісним порушенням в гемопоезі в умовах гіпоксемії, з іншої – зміни фізико-хімічної структури еритроцитів [20, 59, 70].

Можливо, що в цих порушеннях мікро- і макрореологічних властивостей крові чимала роль належить інтенсифікації вільнорадикальних процесів. Так, активація в еритроцитах цих процесів зменшує плинність і деформацію еритроцитарних мембран і морфологію еритроцитів, що змінює агрегаційну і деформаційну властивості цих клітин [48, 92, 99]. Є.В.Ройтман із співавторами [92] вважають, що еритроцитарна ланка першою реагує на підвищення активності ВРО і першою вичерпує свої компенсаторні можливості. А, як відомо, до активації ВРО та процесів ПОЛ можуть приводити різноманітні причини, зокрема, активація системного запального процесу, детергентна дія надлишку вільних ЖК [85, 140, 159, 164].

Ще одну важливу роль у прогресуванні та дестабілізації ІХС відіграють процеси порушення енергозабезпечення клітин, зокрема клітин ендотелію та ішемізованого міокарда [15, 71, 180].

Головне місце в енергетичних процесах належить пірофосфатному зв'язку у структурах АТФ, що у клітинах відіграє роль акумулятора енергії. Збереження вільної енергії відбувається завдяки сполученому синтезу АТФ з

аденозиндифосфорної кислоти (АДФ) і неорганічного фосфату ($Ф_Н$), при цьому АТФ займає центральне місце у процесах перетворення енергії. У формі цієї сполуки в організмі використовується 60%-70% всієї енергії. Інша частина перетворюється в теплову енергію і використовується організмом у процесі теплообміну [95, 199]. АТФ, АДФ, аденозинмонофосфорна кислота (АМФ) і $Ф_Н$ присутні у всіх клітинах організму в досить значних кількостях і складають універсальну систему, яка здійснює перенос енергії [83]. За умов нормоксії головними енергетичними субстратами є ЖК (до 67%), глюкоза (до 17,9%) і лактат (до 16,5%). Роль інших метаболітів в енергетиці у фізіологічних умовах відносно невелика[40].

О.В.Шаблін та Ю.П.Нікітін [119] підкреслюють, що в нормальних умовах існує два основних шляхи вироблення енергії в кардіоміоцитах – за рахунок окиснення глюкози та ЖК. Відомо, що гідроліз АТФ відбувається з дуже великою інтенсивністю, тому серцевий м'яз надзвичайно чутливий до його дефіциту. Більша частина АТФ, що є необхідною для нормального функціонування серцевої діяльності, утворюється при окисному фосфорилюванні в мітохондріях. Креатинфосфат забезпечує підтримку рівня АТФ, фосфорилюючи аденозиндифосфат у циклі Кребса [47, 207]. При аналізі співвідношення виробленої енергії АТФ і витраченого для цього вироблення кисню підраховано, що найбільш вигідним шляхом виробництва АТФ є аеробний гліколіз; окиснення ЖК вимагає більших витрат кисню для виробництва рівної кількості АТФ у порівнянні з окисненням глюкози. Близько 5-10% АТФ, що міститься в міокарді, може витратитися за одне серцеве скорочення. Однак, рівень АТФ, як правило, залишається відносно постійним. Окисне фосфорилювання регулюється концентрацією АДФ, іншими високоенергетичними фосфатами і киснем [195]. Рівні глюкози в крові і ЖК відносно великі, "захоплення" кисню міокардом з коронарного русла навіть у стані спокою близьке до максимального, тому подальше його збільшення обмежене. Встановлено, що оптимальним парціальним тиском у коронарних

артеріях, при якому мітохондрії можуть виконувати свої функції, є 20 мм рт. ст., при величині 5 мм рт. ст. мітохондрії не можуть повноцінно функціонувати [119].

Відомо [6, 14, 23], що при ІХС активуються процеси, які супроводжуються переходом обміну енергії на клітинному рівні на енергетичне забезпечення функцій для виживання органу і виконання необхідних функцій, проте, на жаль, на шкоду пластичній функції [88]. Це призводить до посилення дії факторів, котрі пошкоджують клітину. Першочергово зміни розвиваються в мітохондріях, основному джерелі енергії в клітині [95]. Пошкодження мітохондрій призводить до порушення синтезу АТФ. У літературі достатньо висвітлена роль АТФ як основного макроергу, який використовується для забезпечення скорочення міофібрил, численних процесів біосинтезу, транспорту та інших функцій [47].

Важливу роль у формуванні і прогресуванні ІХС відіграють численні метаболічні порушення в міокарді, серед яких провідна роль належить енергозабезпеченню ішемізованого міокарда [28, 30, 47], котрий зумовлений пригніченням аеробного та активації анаеробного шляхів окиснення. Зниження коронарного кровоплину призводить до зменшення постачання серця киснем, метаболічними субстратами і накопиченню відпрацьованих метаболітів у міокарді. Гіпоксія міокарда спричинює гальмування енергетичних процесів, зниження утворення макроергічних фосфатів і активацію анаеробного гліколізу з накопиченням лактату і пірувату [94], при якому ефективність використання глюкози для вироблення АТФ майже в 13 разів нижча, ніж при аеробному.

Дані В.А.Сакс [94] свідчать про те, що ішемія супроводжується не тільки порушенням синтезу макроергічних сполук, але й утрудненим транспортом макроергічного зв'язку АТФ до ділянок її утилізації. Ішемія міокарда різко гальмує темп синтезу макроергів, що незважаючи на посилення малоефективної гліколітичної енергопродукції, веде до порушення енергозабезпечення функцій ішемізованих кардіоміоцитів [58].

Зниження енергетичного потенціалу клітин викликає зміни також в ліпідному обміні. Це проявляється дефіцитом ПНЖК, що в свою чергу призводить до порушення синтезу простагландинів, які беруть участь у процесах адаптації міокарда до навантаження [6, 105, 126].

Отже, під час періоду ішемії/реперфузії у серці накопичуються токсичні речовини, що посилюють пошкодження серця [126]. Різного роду впливи на серце в першу чергу відбиваються на енергетичних процесах у ньому, а внаслідок цього і на метаболізмі і функції органа в цілому. Це в значній мірі визначає великий інтерес дослідників до вивчення механізмів порушень енергетичних процесів і систем їх регуляції при ушкодженні міокарда, а також можливостей корекції виникаючих зрушень [28, 29, 94].

Аналізуючи вищезазначені літературні дані, слід відмітити, що енергетичний метаболізм при ІХС до кінця не вивчений. У літературі ми зустріли поодинокі дані щодо стану енергетичного обміну при ІХС. Для більшості експериментальних моделей ІХС характерним є виражене зниження вмісту АН як у міокарді, так і в організмі в цілому, здебільшого за рахунок АТФ. Звертає на себе увагу недостатність даних щодо стану всіх компонентів аденілової системи. У літературі не знайдено також даних стосовно поєднаного дослідження ліпідних, імунних змін, стану мембранної проникності та процесів енергозабезпечення. Зважаючи на актуальність проблеми, важливе значення має комплексне вивчення стану ліпідного обміну, імунних, енергетичних та мембранно-функціональних порушень, як поєднаного патогенетичного комплексу при ІХС, що було основним предметом і напрямом наших досліджень.

РОЗДІЛ 2
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для виконання поставлених завдань нами було обстежено 60 хворих на хронічну ІХС у віці від 46 до 66 років (у середньому 54,4±7,1 роки), які знаходилися під диспансерним наглядом в поліклініці №2 для дорослих Шевченківського району м. Києва. Клінічною формою ІХС була стабільна стенокардія напруги I-IV ФК. Діагноз встановлювали на основі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних (ЕКГ, ВЕМ) методів дослідження згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ-МТГ (1999) і Українського товариства кардіологів (2002). Усіх пацієнтів було детально проінформовано про методи обстеження й отримано їх добровільну згоду на проведення досліджень.

Розподіл обстежених контингентів за віковими групами зроблено відповідно до класифікації, прийнятої на міжнародному (Київ, 1963) симпозіумі з проблем геронтології (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за статтю та віком

Групи обстежених	Стать	В і к				Всього	
		45-59 років		60 і старше		абсол. к-сть	%
		Кількість хворих					
		абсол. к-сть	%	абсол. к-сть	%		
Хворі	чоловіки	16	27	12	20	28	47
	жінки	22	36	10	17	32	53
	Всього	38	63	22	37	60	100

Серед обстежених хворих робітники промислових підприємств склали 21,7%, службовці – 46,6%, пенсіонери – 31,7%; особи розумової праці склали 41,7%, спосіб життя яких характеризувався низькою фізичною активністю і тривалою психоемоційною напругою.

У всіх хворих діагностовано стабільну стенокардію напруги I-IV ФК відповідно до критеріїв Канадської асоціації кардіологів у модифікації ВКНЦ АМН СРСР (1984) [80] із відтворюваною ішемією міокарда під час проведення ВЕМ. Тривалість захворювання становила від 5 до 19 років; середня тривалість – 10-12 років. Частота нападів стенокардії була в межах 2-3-х за добу, кількість вживаних таблеток нітрогліцерину – від 2-х до 4-х. Стабільна стенокардія напруги I ФК мала місце у 7-и хворих (12%), II ФК – у 23-х хворих (38%), III ФК – у 20-и хворих (33%), IV ФК – у 10-и хворих (17%), як показано на табл. 2.2.

Для оцінки функціонального класу СН користувалися класифікацією хронічної СН Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA (New-York Heart Association, 1973 р.), яка затверджена на VI Національному конгресі кардіологів України (2000) і базується на клінічній оцінці наявності і вираженості обмеження функціонального стану хворих, тобто їх толерантності до повсякденного фізичного навантаження. Основними симптомами, що обумовлюють обмеження фізичної активності, є задишка, серцебиття, втома і фізична слабкість. У всіх хворих виявлена СН (I ФК – у 12%, II ФК – у 71%, III ФК – у 17% хворих, табл. 2.2). Ці класи відповідали стадіям ХНК за класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х. Василенка (1935), які відображають етап клінічної еволюції синдрому таким чином: I стадії відповідав II ФК, IIА стадії відповідав III ФК.

До дослідження не були залучені хворі з нестабільним перебігом стенокардії, з ХСН IIБ і вище стадій, після перенесеного інфаркту міокарда, з важкими порушеннями ритму і провідності (миготлива аритмія, пароксизмальна тахікардія), пацієнти з цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями, важкою супутньою патологією внутрішніх органів та опорно-

рухового апарату, а також за наявності протипоказань до проведення ВЕМ. Не були включені до дослідження також хворі з набряковим синдромом, вираженими застійними явищами в малому та великому колах кровообігу, з хронічною нирковою недостатністю.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика хворих, які були залучені в дослідження

Показник	Абсолютна кількість	%
ФК стенокардії		
I ФК	7	12
II ФК	23	38
III ФК	20	33
IV ФК	10	17
ФК СН		
ФК I	7	12
ФК II	43	71
ФК III	10	17

Стенокардію напруги верифікували з урахуванням наступних критеріїв:

1. Наявність ангінозних нападів, котрі виникали при фізичному навантаженні (без варіабельності толерантності до навантаження) та зникали при прийомі нітрогліцерину чи припиненні навантаження.

2. Позитивна проба з дозованим фізичним навантаженням (виникнення ангінозного болю 3 бали і/або горизонтальної депресії сегменту ST на 1 мм і більше на одній із сходинок навантаження) з відтворенням результату.

Серед обстежених осіб у 53 (88%) були виявлені фактори ризику ІХС. Як видно із наведених в табл. 2.3 даних, найчастішим фактором ризику виникнення та розвитку ІХС була гіперхолестеринемія – у 65%. Другим за частотою виявлення фактором ризику були стресові ситуації – 60%. Гіподинамія і спадкова

схильність до ІХС зустрічалися однаково часто – у 47% хворих, ожиріння – у 45%. Поєднання двох факторів ризику зустрічалося в 45%, трьох – у 32%, понад трьох чинників – у 12% пацієнтів.

Таблиця 2.3

Частота і характер чинників ризику ІХС в обстежених хворих в % від загальної кількості хворих та абсолютних числах

Фактори ризику	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абсол. к-сть	%	абсол. к-сть	%	абсол. к-сть	%
Гіперхолестеринемія	18	30	21	35	39	65
Стресові ситуації	15	25	21	35	36	60
Спадкова схильність	16	27	12	20	28	47
Гіподинамія	11	19	17	28	28	47
Ожиріння	13	22	14	23	27	45
Артеріальна гіпертензія	9	15	17	28	26	43
Паління	19	32	1	2	20	34

Обстежені були розподілені на дві групи: перша група – 30 хворих на стабільну стенокардію напруги І-ІІ ФК і друга група – 30 хворих на стабільну стенокардію напруги ІІІ-IV ФК. Виділені групи спостереження були порівнянні й ідентичні за такими показниками, як співвідношення за статтю, середнім віком, тривалістю і тяжкістю перебігу захворювання, чинниками ризику, що дозволило вважати дані параметри базисними і в подальшому порівнювати ці групи.

Контрольну групу склали 24 практично здорові особи з "від'ємним" опитувальником Роуза, від'ємною пробою з фізичним навантаженням при проведенні ВЕМ. При ретельному обстеженні (клінічне дослідження, ЕКГ, ехокардіографія) ішемії міокарда не виявлено. Особи контрольної групи не мали ураження клапанного апарату серця, артеріальної гіпертензії, захворювань міокарда. Серед обстежених було 11 (46 %) чоловіків та 13 (54 %) жінок. Вік

обстежених складав в середньому 47,3±1,5 роки (45 – 66 років), достовірних відмінностей за віком з групою хворих не було.

При клінічному обстеженні досліджуваних контингентів ми використовували методи, адекватні поставленим завданням: вивчали та аналізували скарги, анамнез захворювання та життя, спадковий анамнез, наявність шкідливих звичок, проводили об'єктивне обстеження, загальноклінічні лабораторні дослідження крові і сечі, біохімічне дослідження крові.

На основі скарг хворого визначали кількість нападів стенокардії чи її еквівалентів за добу і за тиждень, характер болю за грудиною та в ділянці серця, його виразність, іррадіацію, тривалість, зв'язок з фізичним навантаженням, добову кількість спожитих таблеток нітрогліцерину, відсутність кардіалгії і задишки залежно від висоти підйому сходами.

Основною скаргою хворих на стенокардію був напад болю у загрудинній ділянці. Характерною особливістю болю було те, що у 68% хворих він виникав під час фізичного навантаження і змушував його припинити. 10% обстежених скаржилися на біль за грудиною при емоційних навантаженнях, а 20% обстежених відмічали відчуття важкості, стиснення за грудиною. У 60% випадків біль супроводжувався відчуттям страху смерті, у 53% – відчуттям нестачі повітря, а у 47% – психосоматичними розладами. Як правило, тривалість болю не перевищувала 5-8 хвилин. Характерна іррадіація болю – у ліву руку, плече, лопатку, нижню щелепу відзначалася в 40 (66,7%) хворих на стенокардію.

Діагноз хвороби підтверджувався і даними об'єктивного обстеження. При об'єктивному обстеженні хворих особливу увагу звертали на стан серцево-судинної системи (характер серцевої діяльності, пульсу, визначали межі серця, аускультативні дані, величину артеріального тиску (АТ) за Коротковим). Як видно із даних табл. 2.4, найчастіше з цієї групи ознак визначалися такі: приглушеність тонів серця у 40 (67%), підвищення АТ – у 32 (53%), зміщення меж відносної серцевої тупості вліво – у 25 (42%) хворих. Дещо рідше виявлялися: тахікардія – у 23 (38%), акцент II тону над аортою – у 21 (35%),

серцеві шуми – у 13 (22%) хворих. У поодиноких випадках встановлені: задишка – у 5 (8%) та акроціаноз – у 3 (5%) хворих.

Таблиця 2.4

Частота та характер об'єктивних змін серцево-судинної системи у хворих на стабільну стенокардію напруги

Об'єктивні ознаки	Кількість випадків	Відсотки
Приглушеність тонів серця	40	67
Підвищення АТ	32	53
Зміщення меж серцевої тупості	25	42
Тахікардія	23	38
Акцент II тону над аортою	21	35
Серцеві шуми	13	22
Задишка	5	8
Акроціаноз	3	5

Крім змін зі сторони серцево-судинної системи, у 33 (55%) хворих виявлені порушення в діяльності інших органів і систем, зокрема, органів дихання – у 13 (22%), органів травлення – у 9 (15 %), опорно-рухового апарату – у 7 (12%), інших систем – у 3 (5%) хворих.

У комплексному об'єктивному обстеженні використовували інструментальні методи, зокрема, ЕКГ в стані спокою у 12 класичних відведеннях – для виявлення можливих гострих вогнищевих, ішемічних і рубцевих змін міокарда, порушень ритму і провідності, а також ВЕМ дослідження.

При ЕКГ дослідженні у 47 % обстежених хворих у спокої виявлені ознаки гіпертрофії лівого шлуночка і відхилення електричної осі серця вліво, у 38% – минущі зміни зубця Т (двохфазний, зі зниженою амплітудою), у 35% – минущі зміни сегмента ST у вигляді його горизонтального зміщення, у 8% – порушення

ритму у вигляді поодиноких передсердних екстрасистол, у 15% – у вигляді поодиноких шлуночкових екстрасистол. Майже постійно зустрічалося зниження вольтажу основних зубців ЕКГ.

Ступінь важкості стабільної стенокардії оцінювали за ФК, який встановлювався з урахуванням даних клініки (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів) і в подальшому об'єктивізувався результатами навантажувальних тестів. Оцінку коронарного резерву здійснювали шляхом ВЕМ, яку проводили всім хворим. При цьому кожний хворий виконував не менше 1-2-х контрольних велоергометричних проб, що давало можливість адаптувати пацієнта до навантаження, оцінити співвідношення між систематичною динамікою та випадковим коливанням показників. Проводилася велоергометрична проба з дозованим фізичним навантаженням за сходинковою безперервно наростаючою методикою [8]. Потужність першої сходинки навантаження складала 25 Вт із збільшенням на 25 Вт на кожному наступному рівні. Тривалість педалювання на кожній сходинці – 3 хвилини. Запис ЕКГ проводився в 12-ти загальноприйнятих відведеннях на кожній хвилині навантаження і протягом 8-ми хвилин відновного періоду. На цих же етапах вимірювали АТ за Коротковим. Для забезпечення достовірності проби перед її проведенням відміняли всі призначення, при цьому нітрати пролонгованої дії відміняли за 6-8 годин, а решту препаратів (β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, антиаритмічні препарати) відміняли, враховуючи фармакодинамічні особливості препарату. Хворим заборонялося курити за декілька годин до проведення проби. ВЕМ проводили в першій половині дня не раніше, ніж через 2-3 години після вживання їжі.

Аналізуючи результати ВЕМ проби до початку навантаження в спокої, на стандартному (50 Вт) та на пороговому навантаженні, враховували частоту серцевих скорочень (ЧСС) в уд/хв., систолічний АТ (САТ) в мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) в мм рт. ст., середній АТ в мм рт. ст., пульсовий АТ в мм

рт. ст. Також розраховували подвійний добуток (ПД) в ум.од. (показник, що відображає потребу міокарда в кисні) за формулою:

$$ПД = \frac{САТ \times ЧСС}{100},$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск на останній сходинці;

ЧСС – частота серцевих скорочень на останній сходинці.

Фіксувалися максимальна потужність, відхилення сегменту ST від ізоелектричної лінії. Критеріями приросту толерантності до фізичного навантаження за результатами ВЕМ проб вважали приріст потужності навантаження (ΔW) не менше 25 Вт загального часу виконуваного навантаження (Δ T) не менше 3 хвилин.

Критеріями припинення проби були напади стенокардії, які оцінювалися за трьохбальною модифікованою шкалою суб'єктивної оцінки, виражена задишка, неадекватне підвищення АТ (до 240/130 мм рт. ст.) або зниження САТ більше, ніж на 20 мм рт. ст. від вихідного рівня, досягнення субмаксимальної ЧСС, при виникненні больового синдрому чи його еквіваленту та/або ішемічного зміщення сегменту ST більше, як на 1 мм (проба позитивна), наявності частих екстрасистол (>1:10), порушення атріовентрикулярної чи внутрішньошлуночкової провідності, падіння АТ при подальшому підвищенні потужності навантаження в порівнянні з попередньою сходинкою, поява вираженої задишки, різкої слабкості.

Результат проби оцінювали як позитивний чи негативний за загальноприйнятими клінічними і ЕКГ-критеріями. До позитивних результатів проби відносили виникнення ангінозного болю, нападу вираженої задишки, зниження АТ більш ніж на 10 мм рт. ст., досягнення субмаксимальної ЧСС, зміщення сегменту ST більше, як на 1 мм, порушення збудливості чи провідності. У випадках, коли субмаксимальна ЧСС не була досягнута внаслідок підвищення АТ вище гранично припустимого рівня (230/130 мм рт. ст.), розвитку аритмії або порушення провідності, вираженої задишки, раптової загальної слабкості, оцінювали результат проби як сумнівний.

Підсумовуючи дані клінічного обстеження та інструментальних методів верифікації діагнозу стабільної стенокардії, нами отримані наступні результати.

У хворих на стабільну стенокардію I ФК (7 осіб) напади стенокардії виникали лише при незвично інтенсивному або тривалому фізичному навантаженні. Потужність граничного навантаження склала в них 119,5±5,1 Вт, ПД – 280,0±4,5 умовних одиниць.

У хворих на стабільну стенокардію II ФК (23 особи) напади стенокардії виникали при швидкій ходьбі і підйомі сходами більше, ніж на один поверх, при ходьбі по рівній поверхні в нормальному темпі на відстань більше 500 м. Потужність граничного навантаження склала в них (89,6±2,7) Вт, ПД – 248,2±3,1 умовних одиниць.

У хворих із стабільною стенокардією III ФК (20 осіб) помітно обмежена звичайна фізична активність. Напади стенокардії викликала ходьба по рівній поверхні на відстань у середньому (232±24) м, або підйом сходами на 1 поверх. Деякі хворі могли пройти без приступу до 500 м, але для подолання такої відстані їм було потрібно більше часу, ніж до захворювання. У 75% випадків відзначений виражений позитивний ефект прийому нітрогліцерину. Для зняття нападів хворі застосовували в середньому (5,6±0,8) таблеток нітрогліцерину на добу. На ЕКГ у спокої в 65% хворих виявлені ознаки рубцево-осередкових змін міокарда, практично у всіх хворих – зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. Гранична потужність навантаження при ВЕМ склала в хворих зі стабільною стенокардією III ФК 53,7±2,1 Вт, ПД – 186,1±3,6 умовних одиниць.

Хворі із стабільною стенокардією IV ФК (10 осіб) здатні виконувати лише незначне фізичне навантаження. Протягом доби напади стенокардії напруги і спокою розвивалися багаторазово – у середньому відзначалося 8,4±0,9 нападів на добу, приблизно 3,1±0,4 – у спокої. У зв'язку з цим виникала значна потреба в нітрогліцерині. Середня кількість нітрогліцерину, яку вживали хворі, склала 10,4±1,4 таблеток на добу. Лише трьом хворим стабільною стенокардією IV ФК була проведена проба з дозованим фізичним навантаженням при відсутності в

них відносних і абсолютних протипоказань до проведення ВЕМ. При цьому потужність останньої сходинки навантаження склала 41,1±3,3 Вт, ПД – 145,2±2,3 умовних одиниць.

Згідно з даними ВЕМ, наведеними в табл. 2.5, усі показники статистично достовірно відрізнялися від показників у контрольній групі.

Таблиця 2.5

Характеристика хворих на стабільну стенокардію напруги за результатами проби з фізичним навантаженням (ВЕМ)

Показники	Контроль, n=24	ФК стенокардії напруги			
		I, n=7	II, n=23	III, n=20	IV, n=10
Потужність останнього навантаження, Вт	165,0±6,8	119,5±5,1*	89,6±2,7*	53,7±2,1*	41,1±3,3*
Подвійний добуток, ум. од.	287,3±6,9	280,0±4,5*	248,2±3,1*	186,1±3,6*	145,2±2,3*
Середнє відхилення ST, мм	0,22±0,06	1,2±0,04*	1,54±0,09*	1,65±0,11*	1,8±0,07*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Як зазначалося вище, при обстеженні хворих ми використовували дані лабораторних методів дослідження. Загальний аналіз крові в обстежених хворих характеризувався нормальними віковими показниками гемоглобіну, еритроцитів, кольорового показника, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули. Загальний аналіз сечі не мав відхилень від фізіологічної норми.

Зміни ліпідних показників крові в обстежених хворих на стабільну стенокардію представлені в табл. 2.6. Для хворих обох груп було характерно

достовірне підвищення ЗХ, ХС ЛПНГ, ЛПДНГ, ТГ, коефіцієнт атерогенності (КА) порівняно з групою контролю та спостерігалася тенденція то зниження ЛПВГ. Отримані дані нами були використані для обґрунтування діагнозу в комплексі з клініко-інструментальними даними.

Таблиця 2.6

Показники ліпідного обміну у хворих на стабільну стенокардію напруги

Показник	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
ЗХ, ммоль/л	3,20±0,5	5,40±0,10*	6,23±0,19*
ЛПВГ, ммоль/л	1,10±0,05	1,07±0,02	0,98±0,04
ЛПНГ, ммоль/л	3,09±0,01	3,27±0,07*	4,09±0,17*
ЛПДНГ, ммоль/л	0,80±0,03	1,05±0,06*	1,16±0,06*
ТГ, ммоль/л	2,20±0,9	2,28±0,13*	2,52±0,13*
КА	3,10±0,7	4,03±0,07*	5,42±0,33*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

2.2. Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети у хворих усіх груп був застосований комплекс методів, що дозволяє оцінити стан ліпідного обміну, жирнокислотного спектру ліпідів, рівня прозапальних цитокінів та молекул адгезії, проникності еритроцитарних мембран, енергетичного обміну.

У дослідженні використовувалася кров, взята з кубітальної вени у хворих на стабільну стенокардію напруги та у практично здорових осіб. Забір крові проводився зранку, натще через 15-18 годин після прийому їжі. Безпосередньо перед узяттям крові для дослідження хворий знаходився 10-15 хвилин у стані повного спокою в положенні сидячи.

При виборі методів дослідження ми виходили з того, що вони повинні бути достатньо чутливими, інформативними та точними, а отримані показники повинні об'єктивно характеризувати досліджувані процеси. В той же час вони повинні бути легкодоступними для клінічних лабораторій, а також інформативними при впровадженні в лікарську щоденну практику.

2.2.1. Визначення загального холестерину та ліпідних фракцій.

Дослідження проводили на базі лабораторії поліклініки №2 для дорослих Шевченківського району м. Києва. Вміст ЗХ та ТГ визначали ферментним методом, ХС ЛПВГ – в супернатанті після преципітації інших класів поліетіленгліколем [103]. Рівень ХС ЛПНГ розраховували за формулою Фрідвальда [157]:

$$ЛПНГ = ЗХ – ЛПВГ – ТГ.$$

Вміст ЛПДНГ розраховували із співвідношення:

$$ЛПДНГ = \frac{ТГ}{2,18}.$$

Для оцінки співвідношення атерогенних і антиатерогенних ЛП використовували КА, що розраховувався за формулою, запропонованою А.Н. Клімовим [49]:

$$КА = \frac{(ЗХ – ЛПВГ)}{ЛПВГ}.$$

2.2.2. Газохроматографічне визначення вищих жирних кислот.

Визначення вищих ЖК здійснювали методом газорідинної хроматографії [57], принцип якого полягає в екстракції ліпідів, подальшому гідролізі та метилюванні ліпідних комплексів з наступним газохроматографічним аналізом жирнокислотного складу ліпідів. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча, гідроліз та метилювання вищих ЖК ліпідів здійснювали за методом

К.М.Синяк, газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювався на газових хроматографах серії Цвет-500 в ізотермічному режимі з полум'я-іонізаційним детектором. Кількісну оцінку спектру ЖК ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали долі кислот в процентах. Похибка визначення ± 10 %.

2.2.3. Визначення туморнекротизуючого фактору альфа, інтерлейкіну-6 та молекули міжклітинної адгезії-1.

Рівень ІЛ-6 визначали в сироватці крові та в супернатантах МНК периферичної крові (лімфоцитів і моноцитів), ТНФ-α – лише в супернатантах, sICAM-1 – в сироватці крові. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі STATFAX-303. Супернатанти МНК отримували з гепаринізованої крові (25 ОД гепарину на 1 мл крові), яку стерильно брали з ліктьової вени) за методом Bojum в градієнті густини фіколл-верографіну (1,076 см^3) [66]. Фітогемаглютинін (PHA-P, "Difco") додавали в концентрації 10 мкг/мл в індуковані проби.

Для визначення ІЛ-6, ТНФ-α використовували імуноферментні тест-системи "ProCon" ("Протеиновый контур", Росія). Для визначення sICAM-1 використовували імуноферментну тест-систему "Diaclone"(Франція). Тестування проводили за методикою виробника.

Після визначення спонтанного та індукованого мітогеном рівня цитокінів, як різницю між цими двома рівнями визначали показник функціонального резерву (ФР) у відсотках. В нормі ФР становить 30-55%, при гіперфункції імунної системи – 25-40%, при гіпофункції – менше 20%.

2.2.4. Визначення осмотичної резистентності та сорбційної здатності еритроцитів.

Для вивчення ОРЕ застосовували метод Дейсі, принцип якого полягає у вимірі ступеня гемолізу еритроцитів у забуферених гіпотонічних розчинах NaCl концентрації, що зменшується, використовуючи фотоелектроколориметр ФЕК-2 [93].

СЗЕ оцінювали за методом А.А. Тогайбаєва зі співавторами (1988) за інтенсивністю сорбції мембраною еритроцита розчину метиленового синього, кількість якого реєстрували фотоелектроколориметром ФЕК-2. В основі способу лежить уявлення про еритроцит як про універсальний адсорбент [110].

2.2.5. Визначення аденілових нуклеотидів.

Вибір еритроцитів та їх мембран в якості об'єкта дослідження визначається тим, що процеси, які протікають у мембранах еритроцитів, адекватно відображають особливості функціонування клітинних мембран інших тканин із загальним ембріогенетичним походженням [89, 100]. В основу дослідження покладена методика J.R. Sato та співавторів (1963), що полягає у здатності паперорозчинного електрофорезу в цитратному буфері розділятися за ступенями фосфорисцирування на моно- і дифосфатні з'єднання [69, 209]. Електрофорез проводили у камерах ЕФ-2 в цитратному буфері.

Для більш повної характеристики стану енергетичного балансу клітин периферичної крові обчислювали:

а) загальний аденілатний пул (суму нуклеотидів) = АТФ + АДФ + АМФ;

б) відношення АТФ/АДФ;

в) аденілатний енергетичний заряд Аткінсона (АЕЗ), величина якого є мірою "насичення" всієї аденілнуклеотидної системи високоенергетичними фосфатними групами:

$$АЕЗ = \frac{АТФ + 0,5АДФ}{АТФ + АДФ + АМФ}.$$

2.2.6. Статистична обробка результатів дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерної статистичної програми SPSS for Windows 10.0.5 (SPSS Inc., USA) [19, 62, 91, 98].

Розраховували середнє арифметичне значення кожного із показників (M), їх середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку середньої арифметичної (m). Далі в дисертації отримані результати представлені у вигляді M±m. Кількість осіб у вибірковій сукупності позначали n.

До початку проведення статистичних розрахунків перевірялися гіпотези про нормальність розподілу ознак у вибіркових сукупностях і про рівність дисперсій. Припущення про нормальність перевіряли, досліджуючи розподіл варіант у вибірковій сукупності візуально за допомогою гістограми та за тестом Колмогорова-Смірнова. Перевірку рівності дисперсій здійснювали за F-критерієм Фішера та за тестом Левена.

Достовірність різниці між кількісними показниками двох вибіркових сукупностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента при нормальному розподілі ознак. При розподілі ознак, що не підлягали закону нормального розподілу, або коли змінні представлені в напівкількісному вигляді використовували U-тест Манна-Уїтні-Вілкоксона для порівняння двох вибіркових сукупностей та H-тест Крускала-Уолліса при порівнянні трьох і більше вибіркових сукупностей.

Зв'язок між показниками визначали за допомогою коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона r. Сила зв'язків оцінювалася за величиною коефіцієнта кореляції: сильна – при r=0,7-0,99; середня – при r=0,3-0,69; слабка – при r=0,01-0,29. Спрямованість зв'язків оцінювалася за знаком коефіцієнтів кореляції, достовірність – за критерієм t.

Показники, які були отримані на різних етапах, порівнювалися з контрольною групою. Відмінності між показниками, що порівнювалися, вважали достовірними, якщо значення довірчої імовірності було більшим або рівним 95% (рівень значимості $p<0,05$), що в таблицях позначалося знаком “*”.

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

3.1. Жирнокислотний спектр ліпідів плазми та еритроцитів у хворих на ішемічну хворобу серця (стабільну стенокардію напруги)

У задачу нашого дослідження входило вивчення жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів крові при ІХС (стабільній стенокардії напруги) методом газорідинної хроматографії. Ми не вивчали жирнокислотний склад ЛП (оскільки вже існують роботи, присвячені їх дослідженню) та сироватки (вона не являється біологічною мембраною). Підготовку біологічного матеріалу та газохроматографічний аналіз ліпідів плазми та еритроцитів крові проводили за методикою [37]. У спектрі ЖК ліпідів плазми та еритроцитів крові було ідентифіковано 8 найбільш інформативних кислот: міристинову ($C_{14:0}$), пальмітинову ($C_{16:0}$), маргаринову ($C_{17:0}$), стеаринову ($C_{18:0}$), олеїнову ($C_{18:1}$), лінолеву ($C_{18:2}$), ейкозотрієнову ($C_{20:3}$), арахідонову ($C_{20:4}$). Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів плазми та еритроцитів крові проводили методом нормування площин метильованих похідних ЖК і визначали їх вміст у відсотках. Обчислювали суми НЖК, ННЖК та ПНЖК.

У хворих зі стенокардією напруги I-II ФК спостерігалася тенденція до зниження вмісту в плазмі насичених пальмітинової і стеаринової ЖК (табл. 3.1), але значно зостав рівень міристинової кислоти, яка в нормі не зустрічається, за рахунок чого достовірно підвищувалася насиченість ліпідного комплексу. Такі ж зміни, але більш виражені і достовірні спостерігалися у хворих з важким клінічним станом (III-IV ФК), проте рівень НЖК знижувався. Це може пояснюватися тим, що у хворих з більш легким клінічним станом спостерігається

інтенсифікація процесів енергообміну, а при важчих ФК стабільної стенокардії відмічається виснаження енергетичних запасів.

Таблиця 3.1

Жирнокислотний склад ліпідів плазми крові (в %) у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напруги)

Назва ЖК	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
$C_{14:0}$	-	11,0±1,0	9,2±0,8
$C_{16:0}$	37,1±1,6	32,0±2,5	28,4±2,1*
$C_{17:0}$	-	-	-
$C_{18:0}$	13,4±0,7	10,8±0,7	10,2±1,0
$C_{18:1}$	16,3±0,5	13,0±0,5	11,2±0,8*
$C_{18:2}$	29,1±1,5	23,1±1,3*	27,4±2,0
$C_{20:3}$	сліди	0,7±0,1	0,8±0,05
$C_{20:4}$	3,9±0,4	9,4±1,0*	12,8±1,0*
Сума НЖК	50,5±0,6	53,8±0,5*	47,8±0,8*
Сума ННЖК	49,5±0,5	46,2±0,4*	52,2±0,9*
Сума ПНЖК	33,3±1,5	33,2±1,6	41,0±1,6*

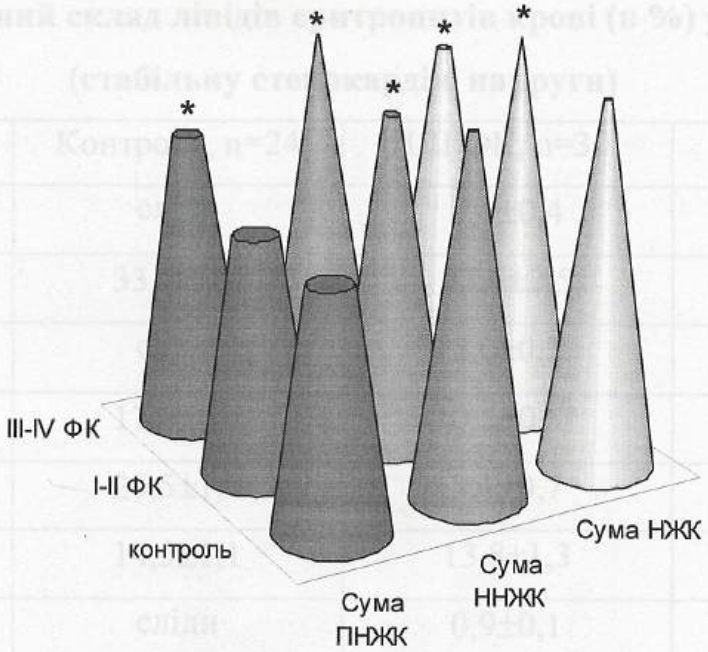
Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

У хворих I-II ФК порівняно з групою контролю спостерігалося достовірне зниження вмісту лінолевої ЖК на тлі достовірно підвищеного вмісту арахідонової ЖК більше ніж у 2 рази, у зв'язку з чим рівень ПНЖК достовірно не відрізнявся від показників контролю, навіть спостерігалося достовірне зниження суми ННЖК. Така зміна жирнокислотного складу ліпідів плазми крові при ІХС може бути реакцією адаптаційно-компенсаторного механізму при

активації процесів ліпідної пероксидації, які викликають порушення метаболізму вищих ЖК плазми крові.

Для хворих III-IV ФК була характерна достовірно підвищена ненасиченість ліпідного комплексу плазми крові за рахунок достовірно зниженого вмісту насиченої пальмітинової ЖК та тенденції до зниження вмісту стеаринової ЖК, що може свідчити про деструкцію лецитинової фракції ФЛ крові, обумовлену порушенням ліпідного обміну в печінці. Рівень ПНЖК підвищувався за рахунок достовірно підвищеного вмісту арахідонової ЖК майже в 3 рази на тлі достовірно зниженого вмісту олеїнової ЖК, тенденції до зниження ессенціальної лінолевої ЖК. Така зміна жирнокислотного складу ліпідів плазми крові хворих на ІХС в другій групі може служити свідченням порушення метаболізму ессенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів у результаті активації процесу ліпідної пероксидації і узгоджується з літературними даними [104, 105]. Збільшення вмісту ессенціальної ω-6 лінолевої кислоти у хворих зі стенокардією напруги III-IV ФК також свідчить про інтенсифікацію утворення ейкозаноїдів зі зміненими властивостями: тромбоксану з вираженими агрегаційними властивостями, лейкотрієнів, що активно індукують локальне запалення і хемотаксис МНК у вогнище запалення, та простагландинів зі слабкими вазодилятаторними властивостями [108]. Ці зміни проявляються клінічно у більш важкому перебігу стабільної стенокардії та можуть призводити до дестабілізації захворювання.

При порівнянні жирнокислотного складу ліпідів плазми у хворих обох груп показниками контролю було встановлено, що відмінністю між обома групами було співвідношення насичених і ненасичених ЖК. Наочне зображення значених змін представлене на рис. 3.1. У хворих I-II ФК сума НЖК була вищою за 50%, а у хворих III-IV ФК – нижчою 50%, що є додатковим свідченнями більш важкого перебігу захворювання у хворих другої групи.



Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з контролем.

Рис. 3.1. Рівень НЖК, ННЖК та ПНЖК в ліпідах плазми крові.

При порівнянні ліпідних показників еритроцитів крові (табл. 3.2) у хворих на ІХС обох груп з даними контролю можна відзначити загальні характерні відмінності вмісту окремих ЖК, зокрема, стеаринової, олеїнової та арахідонової, а також особливості суми НЖК, ННЖК і ПНЖК. ЖК. Так, для хворих зі стенокардією І-ІІ ФК зміна жирнокислотного складу ліпідів еритроцитів пов'язана з достовірним підвищенням насиченості ліпідного комплексу за рахунок достовірного зниження олеїнової ЖК та тенденції до зниження вмісту лінолевої ЖК і підвищених рівнів миристинової та маргаринової ЖК. Проте, поряд з цим спостерігалося підвищення суми ПНЖК за рахунок достовірно підвищеного рівня арахідонової ЖК. Така зміна насиченості ЖК може служити свідченням реакції адаптаційно-компенсаторного механізму в результаті активації процесів ПОЛ [38].

Таблиця 3.2

Жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів крові (в %) у хворих ІХС (стабільну стенокардію напруги)

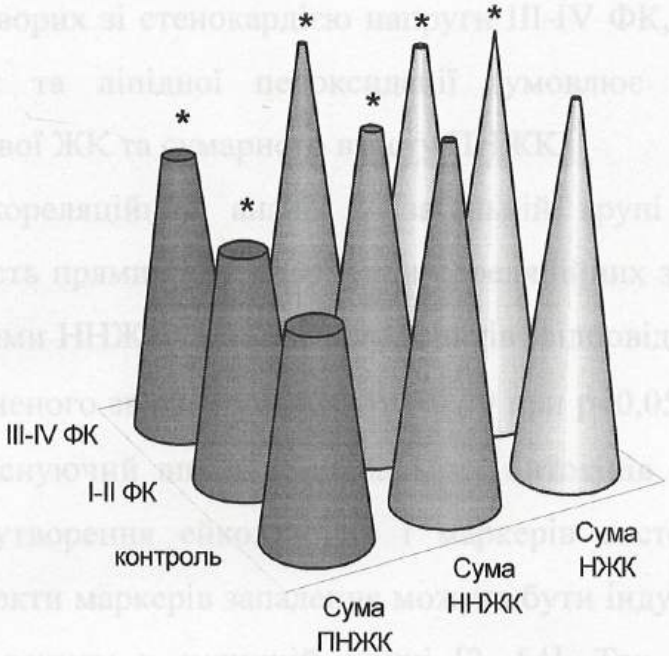
Назва ЖК	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
$C_{14:0}$	сліди	9,1±0,4	4,9±0,5
$C_{16:0}$	33,6±0,8	33,6±2,5	30,7±0,2*
$C_{17:0}$	сліди	2,0±0,2	2,3±0,3
$C_{18:0}$	17,6±0,6	10,5±0,5*	10,6±0,7*
$C_{18:1}$	20,5±1,9	13,1±0,7*	12,8±0,9*
$C_{18:2}$	14,5±1,1	13,8±1,3	15,9±1,3
$C_{20:3}$	сліди	0,9±0,1	0,8±0,1
$C_{20:4}$	13,9±0,7	17,0±0,8*	22,0±1,0*
Сума НЖК	51,2±0,4	55,2±0,5*	48,5±0,8*
Сума ННЖК	48,8±0,5	44,8±0,5*	51,5±0,9*
Сума ПНЖК	28,4±1,0	31,7±0,6*	38,7±0,7*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

При порівнянні вмісту ессенціальних ЖК плазми та еритроцитів крові у хворих обох груп було встановлено, що достовірні односпрямовані зміни спостерігаються в рівні арахідонової ЖК (збільшення в 1,4 та в 1,3 рази відповідно). Такі односпрямовані зміни спостерігаються у вмісті і інших ЖК, а також суми НЖК, ННЖК, ПНЖК, що свідчить про схожість процесів, які протікають в ліпідах еритроцитів та плазми при ІХС, отже, для спрощення діагностики можна використовувати визначення змін жирнокислотного спектру лише в одному з цих об'єктів. Ми вважаємо, що цим об'єктом мають бути еритроцити, оскільки в плазмі присутні тромбоцити, які можуть впливати на результат аналізу за рахунок власних ліпідів. Тому, зміни, що зареєстровані в

еритроцитах відображають реальний стан жирнокислотного спектру, результати можна потім екстраполювати на плазму, що відповідає літературним даним [11, 105, 141].

Характерні відмінності у співвідношенні насичених, ненасичених і поліненасичених ЖК еритроцитів крові представлені на рис. 3.2.



Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з контролем.

Рис. 3.2. Рівень НЖК, ННЖК та ПНЖК в еритроцитах плазми крові.

Виявлена цікава особливість, яка стосується суми ПНЖК: вона збільшується як в ліпідах плазми, так і еритроцитів, за рахунок збільшення ейкозотрієнової та арахідонової ЖК, особливо у хворих зі стенокардією III-IV ФК. Однак, у хворих першої групи відмічається достовірне зниження лінолевої ЖК в плазмі та тенденція до її зниження в еритроцитах. Це можна трактувати як прояв дефіциту ПНЖК в клітинах на фоні активації синтезу ейкозаноїдів. Як відомо, арахідонова кислота синтезується в клітинах з лінолевої кислоти і у відповідь на різноманітні стимули вивільнюється з клітинних ФЛ під дією фосфоліпаз. Після цього

запускаються циклооксигеназний або ліпоксигеназний шляхи її перетворення, або можливе реацетилювання [83]. Рівень арахідонової кислоти деякі автори вважають інформативним показником порушення метаболізму ліпідів при ІХС: підвищення її рівня передує напруженню метаболізму в міокарді, падіння або повне зникнення внаслідок використання спостерігається при ішемії [132].

На основі результатів проведених досліджень можна зробити висновок про те, що в ліпідах еритроцитів та плазми крові максимальні порушення спостерігаються у хворих зі стенокардією напруги III-IV ФК, у яких активність процесів запалення та ліпідної пероксидації зумовлює збільшення рівня арахідонової, лінолевої ЖК та сумарного вмісту ПНЖК.

Ми провели кореляційний аналіз у загальній групі хворих на ІХС. Встановлено наявність прямих середньої сили кореляційних зв'язків між рівнем ІЛ-6 in vitro та рівнями ННЖК і ПНЖК еритроцитів (відповідно r=0,49 та r=0,48 при p<0,05) та оберненого зв'язку з НЖК (r= –0,49 при p<0,05). Наявність таких зв'язків вказує на існуючий вплив прозапальних цитокінів на ліпідний обмін шляхом активації утворення ейкозаноїдів і маркерів системного запалення. Ліпідмодулюючі ефекти маркерів запалення можуть бути індуковані інфекціями, неінфекційним запаленням в судинній стінці [2, 54]. Так, вітчизняні автори встановили наявність у вірусів Коксаки В властивості індукувати підвищення вмісту ПНЖК, що призводить до змін ліпідного складу клітинних мембран, у тому числі мембран ендотеліоцитів. Можливо, що ці зміни можуть сприяти збільшенню вираженості дисфункції ендотелію і, як наслідок, зменшенню здатності судинної стінки до розслаблення, збільшенню прилипання моноцитів до ендотелію, адгезії тромбоцитів, ризику тромбоутворення [54].

Що до взаємозв'язку енергетичного і ліпідного обмінів, то встановлена наявність прямих середньої сили кореляційних зв'язків між сумою АН і АЕЗ та сумою НЖК в еритроцитах (відповідно r=0,42 та r=0,37 при p<0,05). Цей зв'язок пояснюється енергетичною функцією, яку виконують НЖК в організмі (особливо пальмітинова кислота) і трактується так: при збільшенні рівня НЖК

(енергетичного субстрату) збільшується рівень енергозабезпечення клітин і зростають показники суми АН та АЕЗ. Такий висновок підтверджується і даними, наведеними в табл. 3.1 та 3.2. При більш важкому перебігу ІХС, коли спочатку інтенсифікуються, а потім виснажуються процеси енергозабезпечення, спостерігається зменшення суми НЖК в основному за рахунок пальмітинової кислоти – основного енергетичного субстрату клітин. Це підтверджують і дані оцінки жирнокислотного спектру у хворих з таким фактором ризику ІХС як ожиріння. Встановлено, що у хворих з ожирінням сума НЖК була достовірно вищою, ніж у хворих без ожиріння і склала відповідно 53,0±0,4 та 51,5±0,5 ($p<0,05$). Таким чином, може скластися хибна думка про протекторний вплив ожиріння на енергетичне забезпечення клітин, проте, які відомо, жирова тканина є джерелом прозапальних цитокінів, котрі нівелюють позитивні ефекти. На цьому ми детальніше зупинимось в п'ятому розділі.

3.2. Оцінка ступеня важкості клінічного стану на основі змін показників жирних кислот при ішемічній хворобі серця

З метою обґрунтованого підходу до терапевтичного впливу у хворих на стабільну стенокардію напруги нами було запропоновано вираховування коефіцієнту, який характеризує рівень ННЖК (олеїнової та арахідонової) і на основі порівняння з контрольними показниками дає змогу визначити ступінь важкості клінічного стану у хворих:

$$k = \frac{C_{20:4}}{C_{18:1}},$$

де k – коефіцієнт важкості клінічного стану;

$C_{20:4}$ – вміст арахідонової жирної кислоти;

$C_{18:1}$ – вміст олеїнової жирної кислоти.

Результати визначення коефіцієнту у хворих представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Значення розрахованого коефіцієнта важкості клінічного стану у хворих на ІХС

Коефіцієнт важкості стану k	Плазма			Еритроцити		
	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
– середні значення	0,2±0,1	0,7±0,2*	1,1±0,1*	0,7±0,2	1,3±0,1*	1,7±0,1*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої імовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Спостерігалося підвищення коефіцієнта k при більш важкому перебігу захворювання (III-IV ФК), причому зміни були односпрямовані як в еритроцитах, так і в плазмі. Одержані дані свідчать про те, що порушення ліпідного метаболізму поглиблюються і стають більш вираженими при погіршенні клінічного стану. Такі хворі мали клінічно ІХС, стабільну стенокардію напруги III-IV ФК, для зняття нападів хворі застосовували в середньому від 5,6 до 10,4 таблеток нітрогліцерину в добу. На ЕКГ у спокої в 65% хворих виявлені ознаки рубцево-осередкових змін міокарда, практично у всіх хворих – зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу.

Отже, розрахунок коефіцієнта k може бути додатковим критерієм оцінки важкості клінічного стану у хворих на ІХС.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що оцінка важкості клінічного стану за показниками ліпідного метаболізму та вивчення закономірностей змін ліпідного спектру мембран еритроцитів у хворих на ІХС може бути важливим діагностичним показником та служити критерієм обґрунтованого призначення ліпідмодулюючих препаратів.

Відомо, що якщо рівень ПНЖК у мембранах залишається високим, то спостерігається порушення біоенергетики в клітинах, оскільки вищі ЖК

спричиняють виражену дію і порушують процеси окисного фосфорилюванн Крім того, зміни ліпідного складу плазми – наслідок порушення в систе транспорту ЖК, а їх "дзеркалом" є мембрани клітин. Отже, отримані результат не слід пояснювати відокремлено від процесів, що відбуваються у біомембрана тому актуальним є вивчення змін енергетичного обміну та стану клітинни мембран при ІХС, на якому ми детально зупинимося в наступному розділі.

Основні положення даного розділу висвітлені у статтях:

1. Лебединська М.Р. Роль запалення та перекисного окислення ліпідів розвитку атеросклеротичних процесів при ішемічній хворобі серця Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №2-3. – С. 159-160.

2. Гиріна О.М., Брюзгіна Т.С., Лебединська М.Р. Оцінка ступеня важкос патологічного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця // Медична хімія. 2004. – №4. – С. 84-87. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* проводил клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувал роботу до друку, брала участь у визначенні концентрації жирних кислот.

3. Гиріна О.М., Брюзгіна Т.С., Лебединська М.Р., Глущенко А.В., Карлов О.О. Визначення співвідношення жирних кислот у хворих на ішемічну хвороб серця // Матеріали конференції "Сучасні питання кардіології". – Чернівці, 4- жовтня 2004. – С. 342.

4. Гиріна О.М., Брюзгіна Т.С., Лебединська М.Р., Глущенко А.В Особливості жирнокислотного складу мембран еритроцитів та плазми пр ішемічній хворобі серця // Матеріали конференції "Сімейна медицина в Україні наукові дослідження та практика впровадження". – Київ, 17-18 лютого 2005. – С 91.

5. Деклараційний патент на корисну модель №3906, Україна, "Спосі оцінки важкості патологічного стану у хворих на ішемічну хворобу серця" Гиріна О.М., Брюзгіна Т.С., Лебединська М.Р.; 20040403202. Заявл. 28.04.2004 опубл. 15.12.2004: Промислова власність. Офіційний бюлетень №12, с. 5.104

Конкретний особистий внесок дисертанта: проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку, брала участь у визначенні концентрації жирних кислот.

РОЗДІЛ 4
ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН І ПРОНИКНІСТЬ КЛІТИННИХ МЕМБРАН ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ (СТАБІЛЬНІЙ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ)

4.1. Стан енергетичного обміну при стабільній стенокардії напруги

Зважаючи на те, що основною ланкою утворення і постачання енергії в організмі є аденілова система, то у вивченні енергетичного обміну при ІХС інтерес представляє кількісне визначення всіх її компонентів – АТФ, АДФ, АМФ [9, 28], що й лягло в основу нашої роботи. Ми проводили дослідження системи енергообміну шляхом визначення концентрації АН в еритроцитах крові пацієнтів за методом J.R.Sato та співавторів (1963) [209]. Методика заснована на розділенні окремих фракцій за допомогою високовольтного електрофорезу, з наступним визначенням їх концентрації спектрографічно та розрахунком похідних показників (суми АН, відношення АТФ до АДФ, енергетичного заряду Аткінсона).

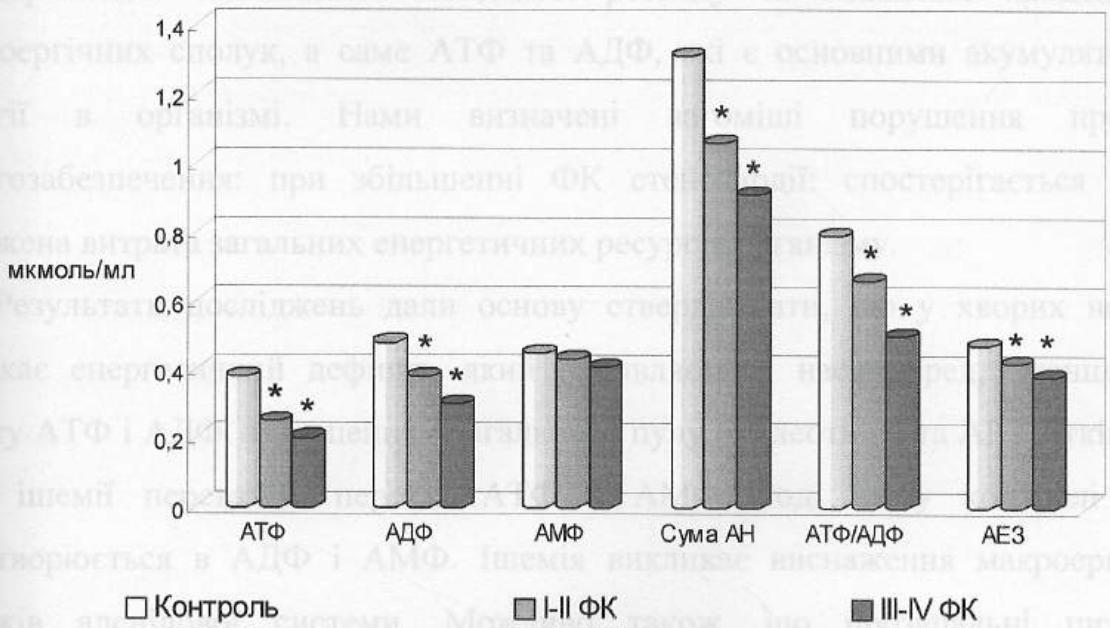
Як свідчать дані проведених досліджень (табл. 4.1), при ІХС (стабільній стенокардії напруги) має місце достовірне зниження сумарного вмісту АН в еритроцитах периферичної крові: на 19% у пацієнтів І-ІІ ФК (абсолютна величина 1,06±0,05 мкмоль/мл), на 31% у пацієнтів ІІІ-IV ФК (абсолютна величина 0,91±0,05 мкмоль/мл) порівняно із здоровими особами. Таке зниження відбувалося за рахунок зменшення рівня досліджуваних компонентів аденілової системи (рис. 4.1). Зокрема, у хворих з І-ІІ ФК вміст АТФ був достовірно знижений ($p<0,05$) на 34% (абсолютна величина 0,25±0,03 мкмоль/мл), АДФ – на 21% (абсолютна величина 0,38±0,03 мкмоль/мл). У хворих з ІІІ-IV ФК виявлено ще більш виразне достовірне зниження як АТФ на 47% (абсолютна величина 0,20±0,02 мкмоль/мл), так і АДФ – на 38% (абсолютна величина 0,30±0,02 мкмоль/мл).

Таблиця 4.1

Вміст аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові у хворих на стабільну стенокардію напруги в залежності від ФК, мкмоль/мл

Показники	Групи пацієнтів		
	Контроль, n=24	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
АТФ	0,38±0,03	0,25±0,03*	0,20±0,02*
АДФ	0,48±0,02	0,38±0,03*	0,30±0,02*
АМФ	0,45±0,03	0,43±0,02	0,41±0,03
Сума АН	1,31±0,06	1,06±0,05*	0,91±0,05*
АТФ/АДФ	0,79±0,05	0,66±0,05*	0,50±0,05*
АЕЗ Аткінсона	0,47±0,02	0,42±0,02*	0,38±0,02*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).



Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з контролем.

Рис. 4.1. Рівень показників енергозабезпечення в залежності від функціонального класу стабільної стенокардії.

Рівень АМФ в еритроцитах крові у пацієнтів обох груп також зменшувався, проте незначно, і зміни були не достовірні. Однак, відносний вміст АМФ у хворих на ІХС збільшувався, причому більш виражено у пацієнтів другої групи і становив: в групі контролю 34%, в першій групі 40%, в другій – 45%. Отримані дані могли свідчити про депресію аденілового заряду системи, що є ознакою дисбалансу в реакціях енергозабезпечення. Так, енергетичний заряд системи у наших хворих достовірно зменшився ($p<0,05$): на 11% (0,42±0,02 мкмоль/мл) у пацієнтів зі стенокардією I-II ФК і на 19% (0,38±0,02 мкмоль/мл) у пацієнтів зі стенокардією III-IV ФК. При цьому співвідношення АТФ/АДФ також достовірно зменшувалося: відповідно на 16% (0,66±0,05 мкмоль/мл) і на 37% (0,50±0,05 мкмоль/мл) (див. табл. 4.1, рис. 4.1). Такі зміни свідчать про глибокі (як кількісні, так і якісні) зміни енергетичного забезпечення клітин.

Порівнюючи отримані нами дані із показниками контрольної групи, ми отримали чіткі зміни досліджуваних величин: у хворих обох груп спостерігається підвищення швидкості розпаду та зниження концентрації макроергічних сполук, а саме АТФ та АДФ, які є основними акумуляторами енергії в організмі. Нами визначені вагоміші порушення процесів енергозабезпечення: при збільшенні ФК стенокардії: спостерігається більш виражена витрата загальних енергетичних ресурсів організму.

Результати досліджень дали основу стверджувати, що у хворих на ІХС виникає енергетичний дефіцит, який проявляється, насамперед, зменшенням вмісту АТФ і АДФ, зменшенням загального пулу нуклеотидів та АЕЗ Аткінсона. При ішемії переважає перехід АТФ в АМФ, тоді як у контролі АТФ перетворюється в АДФ і АМФ. Ішемія викликає виснаження макроергічних зв'язків аденілової системи. Можливо також, що прозапальні цитокіни активуючи пластичну функцію викликають виснаження енергетичних запасів в клітинах.

Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів [31, 94, 119], які вивчали енергетичний обмін при ІХС в клінічних та експериментальних

умовах. Зниження продукції АТФ при ІХС може бути пов'язане з гіпоксичним пригніченням процесу окисного фосфорилювання та ацидотичним інгібуванням гліколізу, а також пошкодженням мембран та ферментів клітин міокарда продуктами ПОЛ. Можливо, при активації ПОЛ порушуються процеси транспорту енергії АТФ з мітохондрій до ефекторного апарату клітин та її утилізації.

Ми провели кореляційний аналіз у загальній групі хворих на ІХС, достовірні результати ($p<0,05$) якого представлені в таблиці 4.2. Про взаємозв'язок всіх компонентів аденілової системи та їх похідних показників із клінічним станом хворих на ІХС свідчить наявність достовірних зворотних кореляційних зв'язків з ФК стабільної стенокардії напруги.

Таблиця 4.2

Кореляційні зв'язки між показниками енергозабезпечення, клінічними та біохімічними показниками в загальній групі пацієнтів

Показники	АТФ	АДФ	Сума АН	АТФ/АДФ	АЕЗ
ФК стенокардії	-0,30	-0,27		-0,36	-0,28
ІЛ-6 in vivo	0,56			0,35	0,49
НЖК еритроцитів	0,47	0,31	0,42	0,41	0,37
ННЖК еритроцитів	-0,47	-0,31	-0,42	-0,41	-0,37
ПНЖК еритроцитів	-0,42		-0,37	-0,35	-0,35
ОРЕ 0,4	-0,56	-0,29	-0,57	-0,37	-0,45
СЗЕ		-0,50	-0,38		

При прогресуванні ІХС спостерігається інтенсифікація процесів ПОЛ, утворення ейкозаноїдів. Це супроводжується виснаженням енергетичних запасів клітин і підтверджується наявністю зворотних кореляційних зв'язків з компонентами аденілової системи та її похідними з одного боку та ННЖК і ПНЖК (субстратами ейкозаноїдів) з іншого.

Наявність прямого зв'язку між ІЛ-6 in vivo свідчить про можливий вплив прозапальних цитокінів на енергетичний обмін за рахунок інтенсифікації процесів ліполізу та транспорту ЖК до печінки [197], посилення утворення в печінці ЛПДНГ, які є основними носіями НЖК [214].

Енергетичний дефіцит впливає і на структурну організацію клітинних мембран. При зниженні енергозабезпечення пригнічуються репаративні процеси в клітинах, і біомембрани стають більш проникними, що підтверджується зворотними кореляційними зв'язками між показниками СЗЕ і ОРЕ при 0,4% розчині натрію хлориду та показниками енергозабезпечення.

Як вже зазначалося в попередньому розділі, нами встановлена наявність прямих середньої сили зв'язків між усіма показниками енергетичного обміну і основним субстратом енергозабезпечення клітин – НЖК. Цей висновок підтверджується і тим, що у хворих зі стабільною стенокардією напруги І-ІІ ФК, які мають такий фактор ризику як ожиріння рівні основних макроергів АТФ та АДФ і суми АН були достовірно вищими, ніж у хворих без ожиріння (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівні АТФ, АДФ та суми АН в залежності від наявності чи відсутності факторів ризику в загальній групі хворих на ІХС

Показники		АТФ	АДФ	Сума АН
Контроль		0,38±0,03	0,48±0,02	1,31±0,06
Ожиріння	немає	0,24±0,01*	0,34±0,01*	0,9±0,03*
	є	0,30±0,01*	0,39±0,01*	1,01±0,02*
Стресові ситуації	немає	0,28±0,02*	0,4±0,01*	1,1±0,02*
	є	0,25±0,01*	0,34±0,03*	1,0±0,03*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Дефіцит енергозабезпечення клітин може викликати і такий фактор ризику як стресові ситуації за рахунок активації метаболічних, пластичних процесів, які йдуть із затратами енергії і призводять до виснаження енергетичних запасів.

Таким чином, вивчення стану енергетичного обміну може служити додатковою характеристикою клінічного стану хворого і використовуватись для диференційованого терапевтичного підходу у хворих на ІХС.

На наш погляд, використані методики інформативні та важливі для розуміння патогенезу ІХС, проте, є досить технічно складними та неекономічними, їх не можна використовувати для експрес-оцінки (дослідження триває 3 доби). Це стимулює пошук діагностичних методів, які не мають перерахованих недоліків і є інтегративними.

4.2. Мембранна проникність при стабільній стенокардії напруги

З огляду на те, що патогенетичний каскад реакцій на молекулярно-клітинному рівні супроводжується структурними порушеннями мембран, які змінюють ряд їх ферментних систем і функції клітини в цілому та є одним із патогенетичних факторів атерогенезу та ІХС [21, 117], ми також вивчали функціональний стан клітинних мембран еритроцитів шляхом вивчення ОРЕ та СЗЕ.

ОРЕ визначали за методом Дейсі [93], який полягає у зміні ступеня гемолізу еритроцитів у забуферених гіпотонічних розчинах NaCl в розведеннях від 0,5% до 0,1% з кроком 0,05 %. СЗЕ оцінювали за методом А.А. Тогайбаєва (1988) за інтенсивністю сорбції мембраною еритроцита розчину метиленового синього, кількість якого реєстрували фотоелектроколориметром [110].

Результати досліджень морфофункціонального стану мембран на моделях еритроцитів представлені в табл. 4.4 та на рис. 4.2. При вивченні стану еритроцитарних мембран були виявлені суттєві порушення їх функції. Так, при ІХС (стабільній стенокардії напруги) початок гемолізу еритроцитів виявляється

навіть в 0,5% розчині натрію хлориду як наслідок руйнування в даній концентрації найменш стійких клітин, натомість, еритроцити здорових осіб майже не руйнуються. Так, при ІХС гемоліз становив 12,5±0,6% (p<0,05) у групі хворих зі стабільною стенокардією напруги I-II ФК і 19,5±0,4% (p<0,05) у групі хворих зі стабільною стенокардією напруги III-IV ФК. Це так звана мінімальна резистентність. При подальшому зниженні концентрації (до 0,45-0,35%) руйнуються більш стійкі форми еритроцитів.

Таблиця 4.4

Стан проникності еритроцитарних мембран у хворих на стабільну стенокардію напруги в залежності від ФК

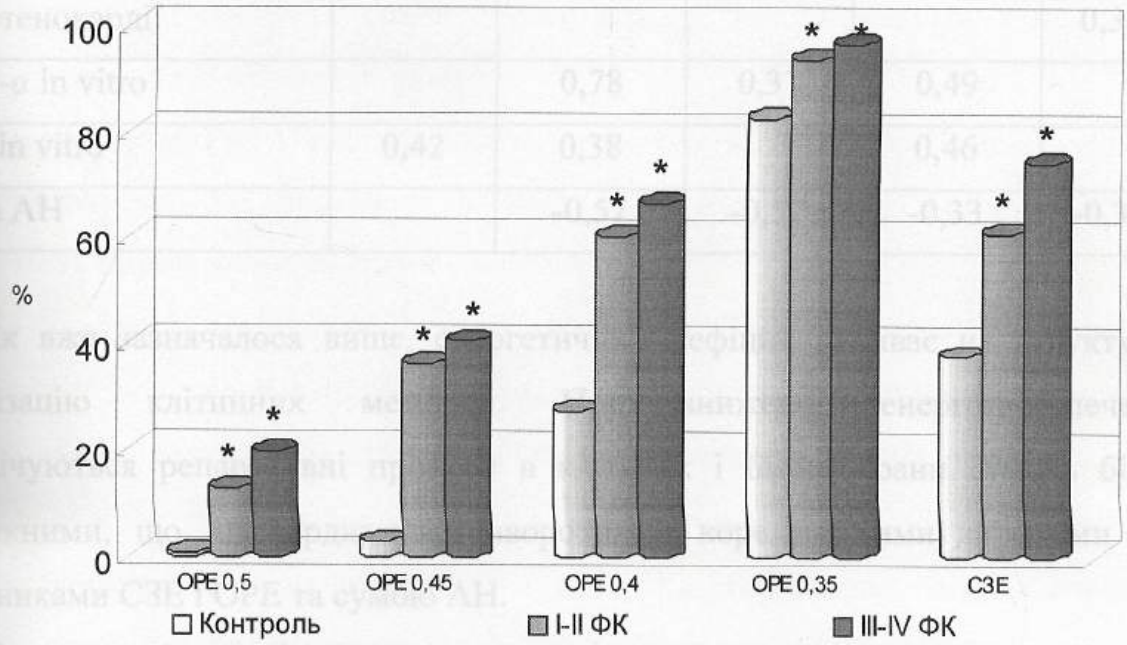
Показники		Контроль	I-II ФК, n=30	III-IV ФК, n=30
ОРЕ при концентрації NaCl, (%)	0,5	0,8±0,2	12,5±0,6*	19,5±0,4*
	0,45	2,8±1,0	36,4±0,8*	40,5±2,9*
	0,4	27,3±3,6	60,4±7,7*	66,6±6,5*
	0,35	82,5±2,5	93,8±2,1*	96,7±2,3*
	0,1	100±0	100±0	100±0
СЗЕ, %		38,0±1,1	61,0±4,5*	74,5±7,2*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості p<0,05).

Перші сліди гемолізу у здорових осіб з'являються в 0,45 % розчині натрію хлориду, що становило 2,8±1,0%, тоді як у групі хворих I-II ФК гемоліз дорівнював 36,4±0,8% (p<0,05), а у хворих III-IV ФК – 40,5±2,9% (p<0,05).

Показник резистентності в 0,4% розчині NaCl є найбільш інформативним показником, оскільки тут гемолізуються стійкі форми еритроцитів. ОРЕ в 0,4 % розчині натрію хлориду складала у групі хворих з I-II ФК стенокардії 60,4±7,7%, (p<0,05), перебільшуючи на 121% норму (27,3±3,6%), при III-IV ФК – 66,6±6,5% (p<0,05), що на 144% більше, ніж у групі контролю.

Найстійкіші еритроцити гемолізувалися в 0,35%–0,1% розчині натрію хлориду (максимальна резистентність). У здорових осіб це значення рівне 82,5±2,5, тоді як обох групах показник збільшувався і становив 93,8±2,1% при I-II ФК та 96,7±2,3% при III-IV ФК.



Примітка. * – p<0,05 порівняно з контролем.

Рис. 4.2. Показники OPE та СЗЕ у хворих на ІХС.

СЗЕ також достовірно відрізнялася від групи контролю і становила 61,0±4,5% у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги I-II ФК та 74,5±7,2% у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги III-IV ФК.

Ми провели кореляційний аналіз у загальній групі хворих на ІХС, достовірні результати якого представлені в таблиці 4.5. Встановлено наявність прямих зв'язків між СЗЕ та ФК стабільної стенокардії напруги, тривалістю захворювання та показниками OPE, які характеризують максимальну і мінімальну резистентність. Це може трактуватися як погіршення стану біомембран при прогресуванні захворювання та з часом при тривалому плині патологічного процесу.

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки між показниками мембранної проникності, клінічними та біохімічними показниками в загальній групі пацієнтів

Показники	ОРЕ 0,5	ОРЕ 0,45	ОРЕ 0,4	ОРЕ 0,35	СЗЕ
Тривалість хвороби		0,38		0,41	
ФК стенокардії					0,37
ТНФ-α in vitro		0,78	0,37	0,49	
ІЛ-6 in vitro	0,42	0,38		0,46	
Сума АН		-0,57	-0,57	-0,33	-0,38

Як вже зазначалося вище, енергетичний дефіцит впливає на структурну організацію клітинних мембран. При зниженні енергозабезпечення пригнічуються репаративні процеси в клітинах і біомембрани стають більш проникними, що підтверджується зворотними кореляційними зв'язками між показниками СЗЕ і ОРЕ та сумою АН.

Прозапальні цитокіни також можуть впливати на клітинну проникність на мембранно-рецепторному рівні. Зокрема, наявність прямих зв'язків між показниками ПЕМ та ТНФ-α in vitro трактується нами як можливість активації цитокіном апоптозу і запуску цитотоксичного аргінін-залежного шляху утворення NO, таким чином опосередковано впливати на біомембрани [77].

Отже, у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напруги) відмічене статистично достовірне підвищення ступеню гемолізу по відношенню до контролю, можливо через дію на мембрану біологічно активних речовин різноманітного походження, які підвищують проникність клітинних мембран, зокрема, прозапальних цитокінів або в результаті змін її жирнокислотного складу. Превалювання в мембранах НЖК сприяє підвищенню крихкості мембран і зниженню плинності її ліпідів. Крім того, при руйнуванні клітин судинної стінки, яке має місце при прогресуванні атеросклеротичного ураження, із мембран вивільняється ряд агентів з гемолітичною активністю.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що на фоні ІХС розвивалися мембранодеструктивні процеси, які викликають порушення мембранної проникності клітин, більш виражені при погіршенні клінічного стану хворих (III-IV ФК стабільної стенокардії напруги). Причиною цих розладів, напевно, є порушення енергетичного гомеостазу клітин, зміни їх функціонального стану та рецепторного складу, які виникають в результаті прогресування патологічного процесу.

Дослідження ПЕМ можна використовувати в комплексі методів оцінки стану хворих на ІХС, зважаючи на його відносну простоту, економічність та можливість експрес-діагностики.

У складному патогенезі змін в судинній стінці запальний та ліпідний компоненти почергово займають провідні позиції, доповнюючи та змінюючи один одного, кожен з компонентів може викликати інший або бути його наслідком. Крім того, на біоенергетику клітини та стан її клітинної мембрани можуть впливати клітинні медіатори – цитокіни. Тому актуальним є вивчення впливу прозапальних цитокінів на жирнокислотний спектр та систему енергообміну при ІХС, на якому ми детально зупинимося в наступному розділі.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях:

1. Гиріна О.М., Антоненко Л.І., Аршинникова Л.Л., Лебединська М.Р. Стан енергозабезпечення та проникності еритроцитарних мембран в залежності від перебігу ішемічної хвороби серця // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2004. – випуск 13, книга 3. – С. 86-91. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку, брала участь у дослідженні проникності еритроцитарних мембран та визначенні концентрації аденілових нуклеотидів.

2. Гиріна О.М., Аршинникова Л.Л., Лебединська М.Р., Глущенко А.В., Шеревера Г.В., Карлова О.О. Зміни енергообміну у хворих на стабільну

стенокардію // Матеріали конференції "Сучасні питання кардіології". – Чернівці, 4-5 жовтня 2004. – С. 341-342.

3. Гиріна О.М., Аршинникова Л.Л., Лебединська М.Р., Глущенко А.В., Шеревера Г.В. Вивчення патогенетичних основ ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби при підготовці сімейних лікарів // Матеріали конференції "Сімейна медицина в Україні: наукові дослідження та практика впровадження". – Київ, 17-18 лютого 2005. – С. 92.

4. Гиріна О.М., Антоненко Л.І., Лебединська М.Р., Глущенко А.В., Шеревера Г.В. Особливості проникності еритроцитарних мембран у хворих на ішемічну хворобу серця // Матеріали конференції "Сімейна медицина в Україні: наукові дослідження та практика впровадження". – Київ, 17-18 лютого 2005. – С. 92.

5. Деклараційний патент на корисну модель №3909, Україна, "Спосіб оцінки важкості патологічного стану у хворих на ішемічну хворобу серця" / Гиріна О.М., Лебединська М.Р.; 2000403205. Заявл. 28.04.2004, опубл. 15.12.2004: Промислова власність. Офіційний бюлетень №12, с. 5.104.

Конкретний особистий внесок дисертанта: проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку.

РОЗДІЛ 5
ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРКЕЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА РІВЕНЬ sICAM-1 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК МАРКЕРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

В останні роки в літературі з'явилися дані про те, що атеросклероз супроводжується хронічним запальним процесом, де основну роль відіграють фактори, що формують, ініціюють і беруть участь у розвитку імунозапальної реакції. До них відносяться імунокомпетентні клітини (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити) і продукти їхньої життєдіяльності, фактори активації імунітету (прозапальні цитокіни), дисфункції ендотелію (молекули адгезії) і протизапальні цитокіни. Це дало підставу розглядати атеросклероз як своєрідну форму хронічного запального процесу [162, 204].

Прозапальні цитокіни ТНФ-α і ІЛ-6 збільшують експресію рецепторів адгезії на ендотелії, підсилюють міграцію фагоцитів у тканини, викликають дисфункцію ендотелію, активують утворення медіаторів запалення. Під дією гіпоксії відбувається не тільки індукція синтезу прозапальних цитокінів в імунокомпетентних клітинах (моноцитах, нейтрофілах, макрофагах) і ендотелії судин, але і посилення експресії рецепторів цих цитокінів на клітинах. Крім того, велику участь в адгезії МНК до ендотелію при розвитку атеросклеротичної бляшки бере молекула міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1), оскільки вона не тільки сприяє залученню й утриманню лейкоцитів у межах бляшки, але і причетна до їхньої активації [216]. Ось чому нашою задачею було визначення рівня прозапальних цитокінів ТНФ-α і ІЛ-6 та sICAM-1 у хворих на ІХС в залежності від важкості клінічного стану, біохімічних змін та наявності факторів ризику.

Під нашим спостереженням знаходилося 60 хворих на стабільну стенокардію напруги I-II та III-IV ФК, у яких визначали рівень секреції ТНФ-α і ІЛ-6 у супернатантах МНК (тобто in vitro), а також сироваткові рівні ІЛ-6 та sICAM-1 (in vivo). Одночасне визначення рівня ІЛ-6 у супернатантах МНК і

сироватці здійснювалося тому, що за численними літературними даними лише за сироватковим рівнем цитокіну дати адекватну оцінку його вмісту в конкретного хворого неможливо, бо в сироватці крові міститься безліч "пасток" для цитокіну (наприклад, рецептори на клітинах), які зв'язуються з ним і знижують його рівень у крові. Значно більше показовим є визначення спонтанної секретуючої здатності МНК, за якою можна судити про реальну продукцію цитокіну, а значить і про ступінь запального процесу в судинному руслі [124].

Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "ProCon" для визначення ІЛ-6, ТНФ-α та тест-системи "Diaclone" для визначення sICAM-1. Тестування проводили за методикою виробника. Крім спонтанної продукції МНК прозапальних цитокінів, ми додатково визначали індуковану мітогеном фітогемаглютиніном їх продукцію. Після визначення спонтанного та індукованого мітогеном рівня цитокінів, як різницю між цими двома рівнями визначали показник функціонального резерву (ФР) у відсотках.

5.1. Особливості функціонування системи прозапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця

Існує чимало досліджень рівня прозапальних цитокінів та sICAM-1 у хворих на ІХС в залежності від клінічної форми захворювання, перебігу, рівня ЗХ та ін. [24, 26, 63]. За результатами цих досліджень спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів та sICAM-1 у хворих при підвищенні ФК стабільної стенокардії напруги, дестабілізації перебігу ІХС.

У зв'язку з тим, що системна запальна відповідь є неспецифічною реакцією організму на вплив різних стресових стимулів, було продемонстроване підвищення рівня маркерів системного запалення при багатьох станах, що часто виявляються як супутні захворювання в цієї категорії хворих. Так, у роботах останніх років було показано їх підвищення в курців [143, 146, 152], хворих з

наявністю артеріальної гіпертензії [150, 179, 218] та надлишковою масою тіла [150, 152, 179, 218]. Адипоцити жирової тканини є місцем синтезу ІЛ-6, тому в людей з надлишковою масою тіла його рівень у крові значно вищий. Подібна закономірність спостерігається і для інших маркерів системного запалення [150, 152, 179, 218]. Механізм системного запалення в курців, очевидно, непрямий і не обумовлений впливом нікотину. Він з більшою імовірністю зв'язаний з токсичною дією паління на тканини бронхолегеневої системи, а також підвищеною схильністю курців до розвитку інфекцій дихальних шляхів [208]. Можливо також, що паління модифікує вже змінену регуляцію судинного тонусу за рахунок підвищення рівня окислених ЛПНГ, що погіршує вазорелаксуючу здатність ендотелію і підвищує ризик виникнення ішемічних станів [171]. Оскільки необхідний певний період часу для відновлення ушкоджених структур, відмова від паління не приводить до негайної нормалізації маркерів запалення [143]. Таким чином, у даному дослідженні курцями вважалися всі обстежені хворі, що кинули палити менше 1 року тому.

У зв'язку з вище викладеним нашою задачею було виявлення індивідуальної здатності МНК до вироблення прозапальних цитокінів, їхній взаємозв'язок з факторами ризику, клінічними проявами, ліпідним спектром у пацієнтів з ІХС.

На думку А.А. Яриліна [124] існує 3 рівні функціонування системи цитокінів:

1. Мінімальний, обумовлений міжклітинними сигналами і необхідний для підтримки безупинних процесів типу кровотворення.

2. "Нормальний", який функціонує у зв'язку з біологічною агресією і достатній для боротьби з нею, характерний для просторово обмежених запальних і імунних процесів.

3. Гіперіндукція при запальних і імунних процесах, які можна розглядати як прояв імунопатології.

Обстежувані пацієнти розподілялися на підгрупи, у залежності від рівня (зниженого, "нормального" чи підвищеного) кожного показника – ТНФ-α in vitro,

ІЛ-6 in vitro, ІЛ-6 in vivo і sICAM-1 in vivo (табл. 5.1). За такими критеріями в подальшому і проходив аналіз отриманих результатів.

Таблиця 5.1

Рівні прозапальних цитокінів та sICAM-1 у хворих на ІХС

Показники		Контроль	Зниження	Норма	Підвищення
ТНФ-α in vitro, пг/мл	коливання	50–260	0–50	50–260	>260
	спонтанний	122,3±11,93	36,6±1,24*	100,7±4,42*	335±6,67*
	індукований	206,2±20,46	42,5±1,64*	150,9±6,49*	443,9±15,81*
	ФР	68,6±2,26	15,1±0,97*	50,0±0,99*	32,5±1,00*
ІЛ-6 in vitro, пг/мл	коливання	100–450	0–100	100–450	>450
	спонтанний	293,2±13,49	23,2±3,6*	251,2±23,86	720±44,87*
	індукований	470,3±22,34	25,3±4,23*	372,6±38,47*	910,48±51,2*
	ФР	60,1±1,72	5,6±0,86*	47,0±1,36*	27,0±1,36*
ІЛ-6 in vivo, пг/мл	коливання	2–9	0–2	2–9	>9
		5,5±0,39		7,4±1,07	11,22±1,19*
sICAM -1, нг/мл	коливання	500–780	0–500	500–780	>780
		647,5±19,29		657,8±18,25	971±30,94*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої імовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Для наочної характеристики виявлених змін у підгрупах ми використовували підхід, що дозволяє визначати ступінь відхилення від норми (СВН) показників, які достовірно відрізнялися від таких у контрольній групі (ступінь імунних розладів). Ступінь відхилення показника визначали у відсотках за формулою Земскова А.М. [50]:

$$СВН = \left(\frac{Д}{К} - 1\right) \times 100\%,$$

де СВН – ступінь відхилення показника від норми;

Д – значення показника, отримане в досліді;

К – значення показника, отримане в контролі.

Якщо отримана величина знаходилася в інтервалі від 1 до 33, то це відповідало першому ступеню імунних розладів, 34-66 – другому, 67-99 – третьому, 100-150 – четвертому, 150% і вище – п'ятому. На думку Земскова, застосування імунокоректорів доцільно при третьому і вище СВН. При цьому, якщо розрахована величина має знак "мінус", у пацієнта визначається імунна недостатність, при знаку "плюс" – гіперфункція імунної системи.

5.1.1. Особливості рівня ТНФ-α у хворих на ІХС.

Рівні ТНФ-α у загальній групі коливалися від 19 до 443 пг/мл і складали в середньому 72,5±16,38 пг/мл. Однак, через те, що група була неоднорідна, ми розподілили загальну групу пацієнтів на 3 підгрупи в залежності від рівня секреції ТНФ-α (табл. 5.2). При аналізі підгруп використовували анамнестичні, клінічні дані, результати дослідження найбільш інформативних показників ліпідного, жирнокислотного спектру, енергозабезпечення та ПЕМ. Вивчали наявність та відсутність таких факторів ризику як ожиріння, паління та артеріальна гіпертензія (АГ).

Для пацієнтів зі зниженим рівнем секреції ТНФ-α in vitro (0–50 пг/мл) були характерні достовірно знижений рівень ІЛ-6 in vitro та підвищений – sICAM-1 in vivo. Рівень ІЛ-6 у сироватці був у межах норми. При визначенні СВН встановлено (табл. 5.3), що секреторна здатність МНК відносно ТНФ-α і ІЛ-6 in vitro була знижена (-3 СВН), рівень siCAM-1 – підвищений (1 СВН). Після індукції мітогеном спостерігалася дуже слабка секреторна активність МНК, що свідчить про їх знижені резервні можливості у цієї категорії хворих.

Таблиця 5.2

Рівень прозапальних цитокінів, sICAM-1, біохімічних показників в залежності від вихідного рівня ТНФ-α, що секретується МНК

Показники	Контроль, n=24	Зниження, n=36	Норма, n=18	Підвищення, n=6
ТНФ-α in vitro спонтанний, пг/мл	122,3±11,93	36,6±1,24*	100,7±4,42	335±6,67*
ТНФ-α in vitro індукований, пг/мл	206,2±20,46	42,5±1,64*	150,9±6,49*	443,9±15,81*
ТНФ-α in vitro ФР, %	68,6±2,26	15,1±0,97*	50,0±0,99*	32,5±1,00*
ІЛ-6 in vitro спонтанний, пг/мл	293,2±13,49	78,1±16,45*	576±67,67*	672,0±77,2*
ІЛ-6 in vitro індукований, пг/мл	470,3±22,34	107,1±24,46*	747,4±78,7*	873,6±53,65*
ІЛ-6 in vitro ФР, %	60,1±1,72	15,4±2,98*	34,2±3,00*	30,0±1,56*
ІЛ-6 in vivo, пг/мл	5,5±0,39	8,9±1,3*	7,6±0,92*	5,0±2,3
sICAM-1 in vivo, нг/мл	647,5±19,29	862,3±37,09*	735±41,45*	872,0±54,4*
ЗХ, ммоль/л	3,8±0,04	5,5±0,09*	6,2±0,09*	6,9±0,02*
ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,02	0,9±0,05*	1,1±0,02*	0,9±0,03*
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,02	3,4±0,08*	3,9±0,11*	4,8±0,01*
сума ПНЖК еритроцитів, %	28,4±1,0	34,4±1,5*	37,2±1,3*	38,0±0,01*
Сума АН, мкмоль/мл	1,3±0,02	1,1±0,02*	1,0±0,04*	0,8±0,04*
ОРЕ при 0,4, %	27,3±1,83	35,4±3,53	48,7±4,73*	70,8±0,02*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Таблиця 5.3

СВН прозапальних цитокінів, sICAM-1, інформативних біохімічних показників в залежності від вихідного рівня ТНФ-α, що секретується МНК

Показники	Зниження	Норма	Підвищення
ТНФ-α in vitro спонтанний	-3	-1	4
ТНФ-α in vitro ФР	-3	-1	-2
ІЛ-6 in vitro спонтанний	-3	3	4
ІЛ-6 in vitro ФР	-3	-2	2
ІЛ-6 in vivo	2	2	-1
sICAM-1 in vivo	1	1	2
ЗХ	2	2	3
ЛПВГ	-1	-1	-1
ЛПНГ	1	1	2
ПНЖК еритроцитів	1	1	1
Сума АН	-1	-1	-2
ОРЕ 0,4	1	3	4

Характерна відсутність ожиріння у 92% хворих, 67% хворих не палили та у 83% пацієнтів не було такого фактору ризику як АГ, пацієнтів з І-ІІ ФК стенокардії було 58%, ІІІ-IV ФК – 42%.

Рівні ЗХ, ЛПНГ в цій групі були достовірно вище, а ЛПВГ – нижче, ніж у групі контролю, що свідчить про наявність дисліпідемічних порушень, які запускають активацію ендотеліальних клітин. Спостерігалося також достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю.

Для більшої наочності отримані дані СВН імунологічних і біохімічних змін ми оформили у вигляді пелюсткової діаграми (рис. 5.1).

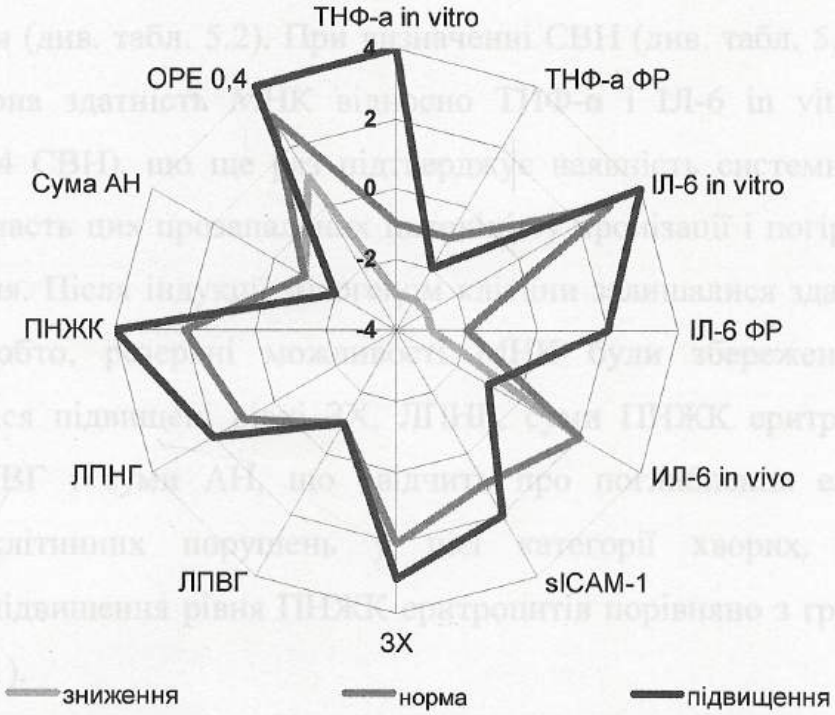


Рис. 5.1. Профіль СВН показників в залежності від рівня секреції ТНФ-α.

Для пацієнтів з нормальним рівнем секреції ТНФ-α (50-260 пг/мл) були характерні достовірно підвищені рівні ІЛ-6 in vitro і sICAM-1 in vivo. Рівень ІЛ-6 in vivo був у межах норми (див. табл. 5.2). При визначенні СВН (див. табл. 5.3) встановлено, що була значно підвищена секреторна здатність МНК відносно ІЛ-6 in vitro (3 СВН), що говорить про можливу активацію запального процесу. Після індукції фітогемаглютиніном спостерігалася адекватна секреторна активність клітин, тобто резервні функціональні можливості МНК у цій групі хворих були збережені. Пацієнтів з I-II ФК стенокардії було 50%, III-IV ФК – 50%. У 83% пацієнтів цієї групи було ожиріння, 50% палили і 67% мали АГ. Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю. Рівні ЗХ, ЛПНГ у хворих цієї групи були достовірно вище, ніж у пацієнтів зі зниженим рівнем секреції ТНФ-α, але нижче, ніж у пацієнтів з підвищеним рівнем секреції ТНФ-α (див. рис. 5.1).

Для пацієнтів з підвищеним рівнем секреції ТНФ-α (260 пг/мл і вище) були характерні високі рівні ІЛ-6 in vitro і sICAM-1 in vivo. Рівень ІЛ-6 in vivo був у межах норми (див. табл. 5.2). При визначенні СВН (див. табл. 5.3) встановлено, що секреторна здатність МНК відносно ТНФ-α і ІЛ-6 in vitro була значно підвищена (4 СВН), що ще раз підтверджує наявність системного запального процесу й участь цих прозапальних цитокінів у хронізації і погіршенні перебігу захворювання. Після індукції мітогеном клітини залишалися здатні секретувати цитокіни, тобто, резервні можливості МНК були збережені. Крім цього, спостерігалися підвищені рівні ЗХ, ЛПНГ, суми ПНЖК еритроцитів, ОРЕ та знижені ЛПВГ і суми АН, що свідчить про поглиблення енергетичних та мембранно-клітинних порушень у цієї категорії хворих. Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю (див. рис. 5.1).

Загалом підвищені рівні цитокінів характерні для системного запального процесу. Це підтверджується і тим, що тривалість захворювання в цій групі була більше 10 років (в середньому 11,2±1,1 років), спостерігався більш важкий клінічний стан (III-IV ФК стенокардії у 83% хворих) та висока частота факторів ризику: у 100% пацієнтів цієї групи відзначалося ожиріння, палили 67%, мали АГ 100% пацієнтів.

5.1.2. Особливості секреції ІЛ-6 у хворих на ІХС.

При вивченні рівня секреції ІЛ-6 у загальній групі встановлено, що показники коливалися від 10,4 до 1000 пг/мл і складали в середньому 256,6±71,45 пг/мл. Через те, що група була неоднорідна, ми розподілили пацієнтів на 3 підгрупи в залежності від рівня секреції ІЛ-6 (табл. 5.4). При аналізі підгруп використовували анамнестичні, клінічні дані, результати дослідження найбільш інформативних показників ліпідного, жирнокислотного

спектру, енергозабезпечення та ПЕМ. Вивчали наявність та відсутність таких факторів ризику як ожиріння, паління та АГ.

Таблиця 5.4

Рівень прозапальних цитокінів, sICAM-1, біохімічних показників в залежності від вихідного рівня ІЛ-6, що секретується МНК

Показники	Контроль, n=24	Зниження, n=30	Норма, n=15	Підвищення, n=15
ІЛ-6 in vitro спонтанний, пг/мл	293,2±13,49	23,2±3,6*	251,2±23,86	720±44,87*
ІЛ-6 in vitro індукований, пг/мл	470,3±22,34	25,3±4,23	372,6±38,47	910,48±51,20
ІЛ-6 in vitro ФР, %	60,1±1,72	5,6±0,86 *	47,0±1,36*	27,0±1,36*
ТНФ-α in vitro спонтанний, пг/мл	122,3±11,93	37,1±1,46*	56,4±8,25*	152,5±24,57
ТНФ-α in vitro індукований, пг/мл	206,2±20,46	43,1±1,94*	77,5±13,69*	216,7±30,50
ТНФ-α in vitro ФР, %	68,6±2,26	15,0±1,22*	40,2±4,61*	46,5±2,22*
ІЛ-6 in vivo, пг/мл	5,5±0,39	8,2±1,63	8,8±1,24*	7,7±1,11*
sICAM-1 in vivo, нг/мл	647,5±19,29	858,7±37,48*	824,0±69,2*	756,4±41,89*
ЗХ, ммоль/л	3,8±0,04	5,6±0,11*	5,4±0,08*	6,5±0,1*
ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,02	1,0±0,05*	0,9±0,11*	1,0±0,02*
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,02	3,5±0,1*	3,3±0,05*	4,2±0,13*
сума ПНЖК, %	28,4±1,0	32,8±1,5*	37,4±1,8*	38,2±1,1*
Сума АН, мкмоль/л	1,3±0,02	1,1±0,03*	1,0±0,03*	0,85±0,04*
ОРЕ при 0,4, %	27,3±1,83	38,5±4,15*	41,6±6,36*	46,7±5,41*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості $p<0,05$).

Для пацієнтів зі зниженим рівнем секреції ІЛ-6 in vitro (0-100 пг/мл) були характерні достовірно низька секреторна здатність МНК щодо вироблення ІЛ-6 і ТНФ-α, помірно підвищений рівень sICAM-1 (in vivo). Рівень ІЛ-6 у сироватці крові був у межах норми. При визначенні СВН встановлено (табл. 5.5), що у пацієнтів цієї підгрупи секреторна здатність МНК відносно ТНФ-α in vitro і ІЛ-6 in vitro була значно знижена (-3 СВН).

Таблиця 5.5

СВН прозапальних цитокінів, sICAM-1, інформативних біохімічних показників в залежності від вихідного рівня ІЛ-6, що секретується МНК

Показники	Зниження	Норма	Підвищення
ІЛ-6 in vitro спонтанний	-3	-1	4
ІЛ-6 in vitro ФР	-3	-1	-2
ІЛ-6 in vivo	2	2	2
ТНФ-α in vitro спонтанний	-3	-2	1
ТНФ-α in vitro ФР	-3	-2	-1
sICAM-1 in vivo	1	1	1
ЗХ	2	2	3
ЛПВГ	-1	-1	-1
ЛПНГ	1	1	2
ПНЖК еритроцитів	1	1	1
Сума АН	-1	-1	-2
ОРЕ 0,4	2	2	3

Низька секреторна здатність МНК може свідчити про виснаження їхньої функціональної активності, що підтверджується тривалим перебігом патологічного процесу (у середньому 9,0±0,72 років). Після індукції фітогемаглютиніном спостерігалася дуже слабка секреторна активність клітин,

що говорить про знижені резервні можливості МНК у цієї категорії хворих. Помірне збільшення sICAM-1 in vivo у цій підгрупі свідчить про незначну активацію і клітин ендотелію. Подібна картина була описана вище, у підгрупі хворих зі зниженим рівнем секреції ТНФ-α in vitro.

Пацієнтів з I-II ФК було 43%, III-IV ФК – 57% пацієнтів. У всіх пацієнтів цієї групи ожиріння було відсутнє, 43% пацієнтів палили, не мали АГ 93% хворих. Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю. Показники ліпідного обміну в хворих цієї підгрупи в порівнянні з іншими достовірно не відрізнялися.

Для більшої наочності отримані дані СВН імунологічних і біохімічних змін ми оформили у вигляді пелюсткової діаграми (рис. 5.2).

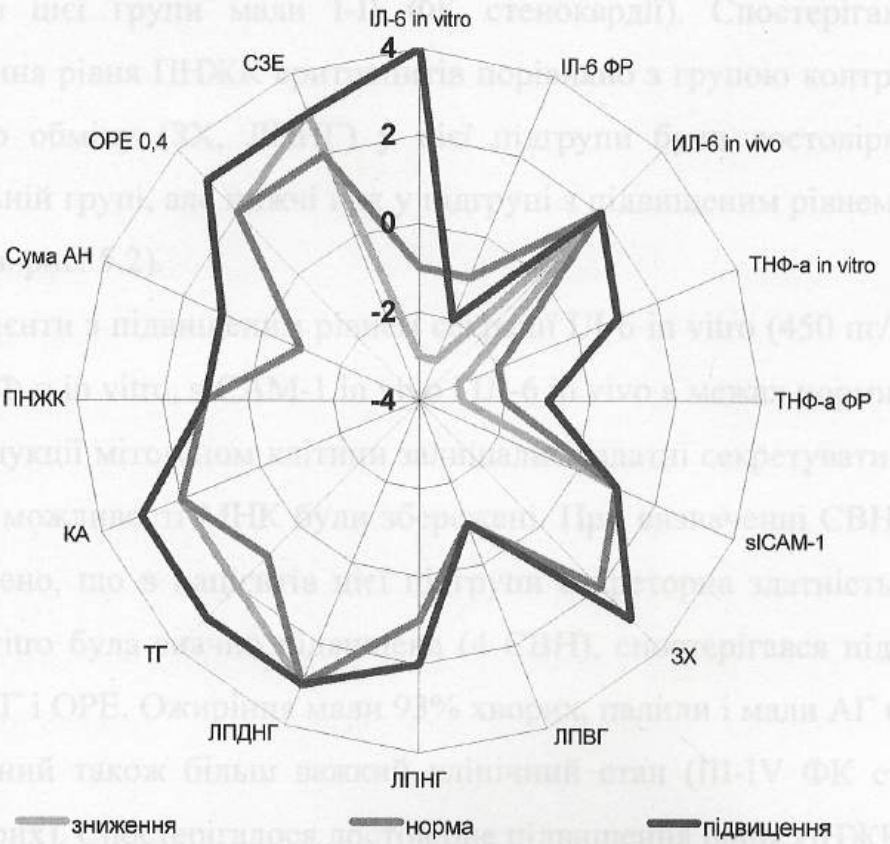


Рис. 5.2. Профіль СВН показників в залежності від рівня секреції ІЛ-6 in vitro.

В підгрупі пацієнтів з нормальним рівнем секреції ІЛ-6 in vitro (100-450 пг/мл) були характерні помірно підвищений рівень sICAM-1 in vivo, а рівні ТНФ-α in vitro і ІЛ-6 in vivo були в межах норми (див. табл. 5.4). Після індукції фітогемаглютиніном спостерігалася адекватна секреторна активність клітин, тобто резервні функціональні можливості МНК у цій групі хворих були збережені. При визначенні ступеня відхилення від норми встановлено, що в пацієнтів цієї підгрупи були підвищені рівні ЗХ та ОРЕ (див. табл. 5.5).

Така картина характерна для початку локального запального процесу, що супроводжується активацією клітин ендотелію. Тривалість захворювання була нижче, ніж в інших підгрупах і складала 3,4±0,13 років. У 53% пацієнтів цієї групи ожиріння не виявлено, палили 93% пацієнтів, мали такий фактор ризику як АГ 53% хворих та відзначався більш легкий клінічний стан хворих (87% пацієнтів цієї групи мали І-ІІ ФК стенокардії). Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю. Показники ліпідного обміну (ЗХ, ЛПНГ) у цієї підгрупи були достовірно вище, ніж у контрольній групі, але нижчі ніж у підгрупі з підвищеним рівнем секреції ІЛ-6 in vitro (див. рис. 5.2).

Пацієнти з підвищеним рівнем секреції ІЛ-6 in vitro (450 пг/мл і вище) мали рівні ТНФ-α in vitro, sICAM-1 in vivo і ІЛ-6 in vivo в межах норми (див. табл. 5.4). Після індукції мітогеном клітини залишалися здатні секретувати цитокіни, отже, резервні можливості МНК були збережені. При визначенні СВН (див. табл. 5.5) встановлено, що в пацієнтів цієї підгрупи секреторна здатність МНК відносно ІЛ-6 in vitro була значно підвищена (4 СВН), спостерігався підвищений рівень ЗХ, ЛПНГ і ОРЕ. Ожиріння мали 93% хворих, палили і мали АГ 60% хворих, був характерний також більш важкий клінічний стан (ІІІ-IV ФК стенокардії мали 80% хворих). Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів та показників ліпідного обміну (ЗХ, ЛПНГ) порівняно з групою контролю (див. рис. 5.2).

5.1.3. Особливості сироваткового рівня ІЛ-6 у хворих на ІХС.

Рівні ІЛ-6 в сироватці у загальній групі коливалися від 2,1 до 30,5 пг/мл і становили середньому 8,3±1,55 пг/мл. Однак, через те, що група була неоднорідна, ми також розподілили загальну групу пацієнтів на 2 підгрупи в залежності від рівня даного цитокіну в сироватці (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Рівень прозапальних цитокінів, sICAM-1, біохімічних показників в залежності від вихідного рівня ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ІХС

Показники	Контроль, n=24	Норма, n=44	Підвищення, n=16
ІЛ-6 in vivo, пг/мл	5,5±0,39	7,4±1,07	11,22±1,19*
ІЛ-6 in vitro спонтанний, пг/мл	293,2±13,49	289,3±52,35	203,0±45,53*
ТНФ-α in vitro спонтанний, пг/мл	122,3±11,93	80,8±12,22*	49,6±6,3*
sICAM-1 in vivo, нг/мл	647,5±19,29	808,2±32,3*	863,0±54,81*
ЗХ, ммоль/л	3,8±0,04	5,9±0,1*	5,6±0,12*
ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,02	1,0±0,01*	0,8±0,1*
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,02	3,7±0,1*	3,5±0,08*
сума ПНЖК еритроцитів, %	28,4±1,0	34,9±1,3*	37,1±1,5*
Сума АН, мкмоль/л	1,3±0,02	1,0±0,02*	1,1±0,04*
ОРЕ при 0,4, %	27,3±1,83	46,4±3,4*	27,56±4,09

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої ймовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості p<0,05).

Для пацієнтів з нормальним рівнем ІЛ-6 in vivo (2-9 пг/мл) були характерні достовірно підвищений рівень sICAM-1 in vivo, рівні ТНФ-α in vitro і ІЛ-6 in vitro були в межах норми. У 64% пацієнтів цієї групи ожиріння не було, палили 66% пацієнтів та мали АГ 30%. І-ІІ ФК стабільної стенокардії напруги мали 50%, ІІІ-

IV ФК – 50% пацієнтів. Спостерігалося достовірне підвищення рівня ПНЖК еритроцитів порівняно з групою контролю. Показники ліпідного обміну, енергетичного забезпечення і проникності еритроцитарних мембран у цій підгрупі достовірно не відрізнялися.

У пацієнтів з підвищеним рівнем ІЛ-6 in vivo (9 пг/мл і вище) рівні ТНФ-α in vitro, sICAM-1 in vivo і ІЛ-6 in vivo були в межах норми (див. табл. 5.6). У 56% пацієнтів цієї групи ожиріння не було, палили 50% пацієнтів та мали АГ 56%. I-II ФК стабільної стенокардії напруги мали 62% пацієнтів. Показники ліпідного обміну, енергетичного забезпечення і проникності еритроцитарних мембран у цій підгрупі достовірно не відрізнялися.

За даними літератури ІЛ-6 впливає на рівень сироваткових ліпідів і індукує гіпертригліцеридемію. Гіперекспресія ІЛ-6 спостерігається в кардіоміоцитах на тлі гіпоксичного стресу [215]. Різні вихідні рівні ліпідів можуть по-різному впливати на здатність лейкоцитів продукувати хемокіни і тоді результати реакції гальмування міграції лейкоцитів будуть відбивати тільки різні ефекти ліпідів на імунокомпетентні клітини. Непрямим підтвердженням цьому є виявлені у хворих на ІХС кореляційні зв'язки між синтезом ТНФ-α із ТГ і ЛПДНГ, а також підвищені рівні ТНФ-α.

5.2. Особливості сироваткового рівня молекули міжклітинної адгезії-1 у хворих на ішемічну хворобу серця.

При вивченні рівня sICAM-1 у сироватці встановлено, що у хворих зі стабільною стенокардією напруги I-II ФК концентрація молекули була достовірно вищою, ніж у групі контролю і становила 769,8±27,11 нг/мл ($p<0,05$). У хворих зі стабільною стенокардією напруги III-IV ФУ рівень sICAM-1 був ще більший, становив 847,13±23,45 нг/мл ($p<0,05$), достовірно відрізнявся від контрольної групи та від групи пацієнтів з I-II ФК стенокардії. Крім того, встановлений прямий взаємозв'язок між рівнем sICAM-1 і ТНФ-α in vitro (r=0,4

при p<0,05), що, імовірно, зв'язано зі стимуляцією цитокінами експресії sICAM-1 на пошкодженому ендотелії, яка призводить до підвищення адгезивності ендотеліальних клітин для лейкоцитів і опосередковано характеризується погіршенням клінічного стану хворих. Отримані результати узгоджуються з літературними даними [1].

Рівні сироваткової концентрації sICAM-1 у загальній групі коливалися від 570 до 1260 нг/мл і складали в середньому 822,6±48,98 нг/мл. Однак, через те, що група була неоднорідна, ми розподілили загальну групу пацієнтів на 2 підгрупи в залежності від рівня sICAM-1 у сироватці (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівень прозапальних цитокінів та біохімічних показників в залежності від вихідного рівня sICAM-1 в сироватці крові хворих на ІХС

Показники	Контроль, n=24	Норма, n=32	Підвищення, n=28
sICAM-1 in vivo, нг/мл	647,5±19,29	657,8±18,25	971±30,94*
ІЛ-6 in vivo, пг/мл	5,5±0,39	10,3±1,54*	6,4±0,81
ІЛ-6 in vitro спонтанний, пг/мл	293,2±13,49	294,2±55,61	241,8±58,99
ТНФ-α in vitro спонтанний, пг/мл	122,3±11,93	68,0±6,58*	76,7±16,78*
ЗХ, ммоль/л	3,8±0,04	5,8±0,11*	5,7±0,13*
ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,02	1,1±0,01*	0,9±0,05*
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,02	3,6±0,09*	3,7±0,11*
сума ПНЖК еритроцитів, %	28,4±1,0	37,1±1,3*	34,0±0,2*
Сума АН, мкмоль/л	1,3±0,02	1,1±0,03*	1,0±0,03*
ОРЕ при 0,4, %	27,3±1,83	35,3±3,42	47,1±4,44*
ЗХ, ммоль/л	37,9±1,08	73,1±3,41*	62,2±3,31*

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з контролем при значенні довірчої імовірності більшому або рівному 95% (рівень значимості p<0,05).

Для пацієнтів з нормальним рівнем sICAM-1 in vivo (500-780 нг/мл) були характерні достовірно підвищений рівень ІЛ-6 in vivo, рівні ТНФ-α in vitro, ІЛ-6 in vitro були в межах норми. У 44% пацієнтів цієї групи ожиріння не було, 56% не палили, 47% не мали АГ. У залежності від ФК стенокардії розподілилися на дві приблизно рівні групи: I-II ФК – 56%, III-IV ФК – 44% пацієнтів. Показники ліпідного обміну (ЗХ, ЛПНГ) в цій підгрупі були достовірно вище, ніж у групі контролю.

Підгрупа пацієнтів з підвищеним рівнем sICAM-1 in vivo (780 нг/мл і вище) мала рівні ТНФ-α in vitro, ІЛ-6 in vitro і ІЛ-6 in vivo в межах норми (табл. 5.7). У 86% пацієнтів цієї групи ожиріння не було, палили 21% пацієнтів, мали АГ 18%. Відзначався більш легкий клінічний стан хворих (60% пацієнтів цієї групи мали I-II ФК стенокардії). Показники ліпідного обміну (ЗХ, ЛПНГ) у цієї групи були достовірно вище, ніж у групі контролю.

За літературними даними підвищена експресія sICAM-1 спостерігалася у хворих зі стабільною стенокардією, порівняно з контролем і досягала максимуму при прогресуванні захворювання, при цьому одним з факторів, що сприяли підвищенню циркуляції молекули була гіперліпідемія [24]. При максимальному підвищенні базального рівня sICAM-1 спостерігалося значне підвищення ризику розвитку ІХС і атеросклеротичного ураження сонних артерій. Вітчизняними дослідниками також виявлено збільшення вмісту sICAM-1 у хворих зі стабільною стенокардією і його подальше збільшення при дестабілізації плину ІХС [96]. При цьому підвищення концентрації в сироватці sICAM-1 асоціювалося зі збільшенням кількості циркулюючих імунних комплексів, частотою гіперліпідемії, що спостерігалося й у наших хворих.

Ми провели кореляційний аналіз у загальній групі хворих на ІХС, достовірні результати якого представлені в таблиці 5.8. Нами встановлено закономірні зв'язки між показниками ліпідного обміну – ЗХ, ЛПВГ, ЛПНГ та прозапальними цитокінами, що може бути зумовлено здатністю цитокінів підвищувати вміст ЗХ та проатерогенних ЛП і знижувати вміст ЛПВГ [43, 144, 165, 177]. Встановлено

також наявність прямих середньої сили кореляційних зв'язків між рівнем ІЛ-6 in vitro та рівнями ННЖК і ПНЖК еритроцитів (відповідно r=0,49 та r=0,48 при p<0,05) та оберненого зв'язку з НЖК (r= –0,49 при p<0,05). Наявність таких зв'язків вказує на існуючий вплив прозапальних цитокінів на ліпідний обмін шляхом активації утворення ейкозаноїдів, інтенсифікації процесів ліполізу та утворення основних енергосубстратів клітин – НЖК.

Таблиця 5.8

Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру, біохімічними показниками і рівнями прозапальних цитокінів у загальній групі.

Показники	ТНФ-α in vitro	ІЛ-6 in vitro	ІЛ-6 in vivo
Тривалість захворювання	0,48		
ФК стенокардії	0,39		
ЗХ	0,64	0,58	
ЛПВГ			-0,31
ЛПНГ	0,64	0,54	
ЛПДНГ	0,34	0,33	
ТГ	0,34	0,33	
КА	0,56	0,38	
НЖК еритроцитів		-0,49	
ННЖК еритроцитів		0,49	
ПНЖК еритроцитів		0,48	
Сума АН	-0,39		
ОРЕ 0,4	0,37		

Прозапальні цитокіни також можуть впливати на клітинну проникність на мембранно-рецепторному рівні. Зокрема, наявність зв'язку між ОРЕ та ТНФ-α in vitro (r=0,37 при p<0,05) трактується нами як можливість опосередкованого впливу на біомембрани [77].

Крім того, встановлено зв'язок між тривалістю ІХС, клінічним станом хворих та рівнем ТНФ-α in vitro, що дає можливість використовувати цей показник для уточнення діагностики та, можливо, для прогнозу дестабілізації захворювання.

Результати досліджень, які висвітлені в цьому розділі вказують на особливості секреції МНК прозапальних цитокінів, наявність взаємозв'язків між рівнями цитокінів та показниками жирнокислотного, енергетичного обмінів та мембранної проникності. Детальніше на аналізі отриманих в дисертаційній роботі даних ми зупинимось в наступному розділі.

Основні положення даного розділу висвітлені у статтях:

1. Лебединська М.Р. Роль запалення та перекисного окислення ліпідів у розвитку атеросклеротичних процесів при ішемічній хворобі серця // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №2-3. – С. 159-160.

2. Гиріна О.М., Лебединська М.Р. Роль деяких цитокінів та адгезивних молекул при ішемічній хворобі серця // Медичний всесвіт. – 2004, №2. – С. 45-49. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* провела огляд і аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, підготувала роботу до друку.

3. Гиріна О.М., Гавриленко Т.І., Лебединська М.Р. Індивідуальна здатність мононуклеарних клітин до секреції туморнекротизуючого фактору альфа у хворих на ішемічну хворобу серця // Буковинський медичний вісник – 2004. – Т.8, №3-4. – С. 24-27. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку, брала участь у визначенні прозапальних цитокінів.

4. Лебединська М.Р., Гиріна О.М., Гавриленко Т.І., Гирін В.В. Особливості секреції прозапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця // Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини". – Харків, 23 листопада 2004. – С. 51.

5. Лебединська М.Р. Вивчення рівня sICAM-1 в сироватці крові у хворих на стабільну стенокардію напруги // Сімейна медицина. – 2004. – №3. – С. 93-95.

6. Гиріна О.М., Гавриленко Т.І., Лебединська М.Р., Корніліна О.М. Індивідуальна здатність мононуклеарних клітин секретувати інтерлейкін-6 у хворих на ішемічну хворобу серця // Сімейна медицина. – 2004. – №3. – С. 106-108. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку, брала участь у визначенні прозапальних цитокінів.

7. Деклараційний патент на корисну модель №3909, Україна, "Спосіб оцінки функціонування системи прозапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця" / Гиріна О.М., Гавриленко Т.І., Лебединська М.Р.; 20040404303. Заявл. 04.06.2004, опубл. 15.12.2004: Промислова власність. Офіційний бюлетень №12, с. 5.103. *Конкретний особистий внесок дисертанта:* проводила клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготувала роботу до друку, брала участь у визначенні прозапальних цитокінів.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Однією з актуальних проблем сучасної кардіології є вивчення механізмів ураження серцево-судинної системи, зокрема, на мембранно-клітинному рівні, при різних патологічних станах, і в першу чергу, при ІХС [60, 71, 117]. Інтерес до даної проблеми обумовлений великою частотою виникнення ІХС, що є причиною високого ступеня зниження працездатності, інвалідизації і смертності населення [4, 42, 75]. Актуальність проблеми визначається також прогресуючою тенденцією до ураження цим захворюванням все більше молодих, працездатних груп населення [56].

Як показали раніше проведені дослідження [16, 86], патофізіологічною основою функціональних зрушень при ІХС є зміни в метаболічних і обмінних клітинних процесах, які розвиваються при ішемії міокарда, зокрема, при стабільній стенокардії напруги. Результати дослідження метаболічних процесів та механізмів їх регуляції як на рівні кардіоміоцитів, так і всього організму [89] сформували парадигму сучасної мембранопатології, як основи більшості хворобливих процесів, зокрема, й ІХС.

У сучасній літературі існує багато даних про участь прозапальних цитокінів у механізмах атерогенезу та їх впливу на клітинні структури [78, 142, 144, 165, 177]. Однак питання про механізм цієї участі при ІХС залишається відкритим. Зокрема, лишається недостатньо вивчена їх дія на мембранно-клітинні механізми ІХС, а також системи імунного захисту. Останнє зумовлено тим, що на сьогодні велика увага приділяється вивченню імунологічних аспектів розвитку ІХС [5, 73]. Імунні чинники, згідно із сучасними уявленнями [72], вважаються важливою патогенетичною ланкою виникнення різноманітних патологічних станів серця і судин, зокрема ІХС. Це може бути пов'язане з імунізацією міокарда і судин антигенами, які можуть бути розташовані

внутрішньоклітинно або видозмінені в результаті патологічного процесу. Тому нині ІХС розглядається як захворювання з імунним компонентом [13, 53].

Сучасними дослідженнями [60, 64, 109, 172] доведена важлива роль мембранних порушень при ІХС, що обумовило наш інтерес до цієї проблеми. Факторами, що можуть визначати зміни кількісного і якісного складу ліпідних структур, виступають зміни енергетичного обміну та імунні впливи [14, 61, 112].

Відомо, що ЖК є сильними хемоаттрактантами, тому підсилюють запалення, стимулюють міграцію фагоцитів, активують комплемент і продукцію білків гострої фази. Формується замкнений патологічний ланцюг пов'язаних порушень ліпідного та імунного гомеостазу. Відбувається додаткова активація протеаз, фосфоліпаз, утворення вільних ЖК, продукція простагландинів і лейкотрієнів [12, 68, 164].

Тісний анатомо-функціональний зв'язок систем організму і складні механізми їх взаємозалежної регуляції зумовлюють розвиток співдружніх метаболічних, структурних і функціональних порушень в них при патологічних процесах. Це зумовлює необхідність комплексного підходу до вивчення патогенетичних змін при стабільній стенокардії напруги, визначення переліку досліджень і спектру біохімічних параметрів.

Експериментальними і клінічними дослідженнями останніх років [9, 97] встановлена висока кореляція між змінами властивостей мембран форменних елементів крові, насамперед еритроцитів, як адекватних моделей, що відображають показники гомеостазу клітин внутрішніх органів Тому еритроцити і вибрані нами як найбільш доступна модель для прижиттєвого дослідження характеристик енергетичного та структурно-функціонального стану клітинних мембран.

Дослідження патогенетичних механізмів регуляції мембранної проникності, ролі ліпідних структур клітинних мембран, а також цитокінові впливи є перспективним напрямком у подальшому вивченні патогенезу ІХС, а також у розробці ефективних методів профілактики і лікування цього

захворювання. Важливим є також виявлення взаємозв'язків між станом клітин імунної системи, ліпідним та енергетичним обміном, структурно-функціональним станом клітинних мембран, що у своїй сукупності є комплексними і пов'язаними між собою патогенетичними чинниками ІХС (стабільної стенокардії напруги).

Недостатня повнота на сьогоднішній день даних спостережень, а також наявність протилежних поглядів щодо впливу цитокінів на стан ПЕМ, жирнокислотний склад ліпідів і енергетичний обмін як патогенних чинників ІХС визначили напрям наших досліджень. Мета дисертаційної роботи була спрямована на удосконалення діагностики стабільної стенокардії напруги шляхом вивчення особливостей енергетичного та клітинного гомеостазу, ліпідного обміну та рівня прозапальних цитокінів.

Для реалізації цієї мети обстежено 60 хворих на ІХС у віці від 46 до 66 років. Контрольну групу складали 24 практично здорові особи відповідного віку і статі. Всі хворі знаходилися під диспансерним наглядом в поліклініці № 2 Шевченківського району м. Києва. Діагноз захворювання встановлювали на основі анамнезу, даних фізикального обстеження, а також лабораторних та інструментальних (ЕКГ, ВЕМ) методів згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ-МТГ (1999) і Українського товариства кардіологів (2002).

У всіх обстежених встановлено діагноз стабільної стенокардії напруги I-IV ФК, тривалість захворювання складала 5-19 років. Крім того, у всіх хворих була виявлена СН I-III ФК за NYHA (I-IIA стадії за класифікацією М.Д.Стражеска-В.Х.Василенка).

За ФК стабільної стенокардії напруги хворих розподілили на 2 групи: перша група – хворі I-II ФК (30 хворих) та друга група – хворі III-IV ФК (30 хворих). Хворим проводили загальноклінічні обстеження, ЕКГ, ВЕМ.

До дослідження не були залучені хворі з нестабільним перебігом стенокардії, з ХНК IIБ і вище стадій, після перенесеного інфаркту міокарда, з важкими порушеннями ритму і провідності (миготлива аритмія, пароксизмальна

тахікардія), пацієнти з цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями, вагомою супутньою патологією внутрішніх органів та опорно-рухового апарату, а також при наявності протипоказань до проведення ВЕМ. Не були включені в дослідження також хворі з набряковим синдромом, вираженими застійними явищами в малому та великому колах кровообігу, з хронічною нирковою недостатністю.

Перший етап наших досліджень полягав у вивченні наступних явищ у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напруги):

1) особливостей стану ліпідного обміну та ступеня ліпідних порушень;
2) особливостей стану системи аденілових нуклеотидів;
3) особливостей функціонального стану мембран еритроцитів;
4) стану секреції мононуклеарними клітинами прозапальних цитокінів та рівня sICAM-1.

На основі вивчення показників ліпідного обміну встановлено, що у хворих на ІХС існують особливості жирнокислотного спектру в залежності від ФК стабільної стенокардії напруги; в обох групах виявляються порушення метаболізму ессенціальних ЖК.

У хворих на стенокардію напруги I-II ФК спостерігається достовірне підвищення насиченості ліпідного комплексу за рахунок значного підвищення рівня міристинової кислоти; у хворих з важким клінічним станом (III-IV ФК), проте, рівень НЖК знижувався за рахунок виявлених низьких рівнів міристинової кислоти. Це може пояснюватися тим, що у хворих з більш легким клінічним станом спостерігається інтенсифікація процесів енергообміну, а при погіршенні стану відбувається виснаження енергетичних запасів.

У хворих на стабільну стенокардію напруги спостерігається підвищення ненасиченості ліпідного комплексу плазми крові, зокрема збільшення суми ПНЖК за рахунок достовірно підвищеного вмісту арахідонової ЖК, причому зміни були більш виражені у хворих з III-IV ФК. Така зміна жирнокислотного складу ліпідів плазми крові хворих на ІХС в другій групі може служити

свідченням порушення метаболізму ессенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів у результаті активації процесу ліпідної пероксидації. Ці зміни проявляються клінічно у більш важкому перебігу стабільної стенокардії та можуть призводити до дестабілізації захворювання.

При порівнянні вмісту ессенціальних ЖК плазми та еритроцитів крові у хворих обох груп було встановлено, що достовірні односпрямовані зміни спостерігаються в рівні як окремих ЖК, так і в сумі НЖК, ННЖК, ПНЖК, що свідчить про схожість процесів, які протікають в ліпідах еритроцитів та плазми при ІХС. Отже, для спрощення діагностики жиронокислотних порушень доцільно, на наш погляд, використовувати визначення показників лише в одному з цих об'єктів – в еритроцитах, оскільки в плазмі присутні тромбоцити, які можуть впливати на результат аналізу за рахунок власних ліпідів. Тому, зміни, що відбуваються в еритроцитах відображають реальний стан жирнокислотного спектру в біологічних мембранах.

При проведенні кореляційного аналізу в загальній групі хворих встановлено прямі середньої сили кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 in vitro та рівнями ННЖК і ПНЖК еритроцитів та обернений зв'язок з НЖК. Наявність таких зв'язків вказує на існуючий вплив прозапальних цитокінів на ліпідний обмін шляхом активації утворення ейкозаноїдів і маркерів системного запалення.

Встановлена також наявність прямих середньої сили кореляційних зв'язків між сумою АН і АЕЗ та сумою НЖК в еритроцитах, які пояснюються енергетичною функцією НЖК в організмі і трактуються так: при збільшенні рівня НЖК збільшується рівень енергозабезпечення клітин і зростають показники суми АН та АЕЗ. При більш важкому перебігу ІХС, коли спочатку інтенсифікуються, а потім виснажуються процеси енергозабезпечення, спостерігається зменшення суми НЖК в основному за рахунок пальмітинової кислоти – основного енергетичного субстрату клітин.

З метою опрацювання обґрунтованого підходу до терапевтичної корекції метаболічних змін у хворих на стабільну стенокардію напруги нами було

запропоновано вираховування коефіцієнту, який дає змогу оцінити ступінь важності клінічного стану. Підвищення коефіцієнта k свідчить про більш важкий перебіг захворювання (спостерігалося при III-IV ФК), причому зміни були односпрямовані як в еритроцитах так і в плазмі. Одержані дані свідчать про те, що порушення ліпідного метаболізму поглиблюються і стають більш вираженими при погіршенні клінічного стану. Розрахунок коефіцієнта k може бути також критерієм обґрунтованого призначення ліпідмодулюючих препаратів.

Особливо важливу роль у прогресуванні ІХС відіграють метаболічні процеси, які відбуваються в міокарді, і як наслідок, порушення енергозабезпечення ішемізованого міокарда [88, 123].

Як зазначалося вище, еритроцити є універсальною моделлю, котра адекватна в біохімічному відношенні до більшості клітин організму. Нами показано, що енергетичні процеси в еритроцитах і, відповідно, в організмі суттєво порушуються при ІХС, що проявляється зниженням сумарного вмісту АН, головним чином за рахунок високоенергетичної фракції – АТФ, яка виконує роль коферменту в реакціях перенесення енергії. Зменшення суми АН – інтегрального показника інтенсивності процесів енергоутворення свідчить про те, що для даної патології характерне прогресивне пригнічення енергетичного потенціалу еритроцитів, порушення збалансованості процесів окислювального фосфорилювання і гліколізу, зниження активності метаболічних процесів у клітині та ферментів клітинного дихання і термінального окиснення.

В обстежених пацієнтів спостерігалося зменшення відношення АТФ/АДФ, ДЕЗ Аткінсона, що свідчить про дисбаланс в енергозабезпеченні. Відомо, що величина відношення АТФ/АДФ є одним із показників швидкості транспорту електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій. Це може свідчити як про значні енергетичні затрати тканини міокарда при ІХС (стабільній стенокардії напруги), так і про порушення синтезу АТФ, "поломку" механізмів підтримання рівноважних процесів синтезу і деградації макроергічних сполук. При

підвищенні ФК стабільної стенокардії відмічена більш виражена витрата загальних енергетичних ресурсів.

Про взаємозв'язок всіх компонентів аденілової системи та їх похідних показників із клінічним станом хворих на ІХС свідчить наявність встановлених нами достовірних зворотних кореляційних зв'язків з ФК стабільної стенокардії напруги. При прогресуванні ІХС спостерігається інтенсифікація процесів ПОЛ, утворення ейкозаноїдів. Це супроводжується виснаженням енергетичних запасів клітин і підтверджується наявністю зворотних кореляційних зв'язків з компонентами аденілової системи та її похідними з одного боку та ННЖК і ПНЖК (субстратами ейкозаноїдів) з іншого.

При вивченні стану еритроцитарних мембран також були виявлені суттєві порушення їх функції. Так, при ІХС (стабільній стенокардії) початок гемолізу еритроцитів було виявлено навіть в 0,5 % розчині натрію хлориду, як наслідок руйнування в даній концентрації найменш стійких клітин, натомість, еритроцити здорових осіб майже не руйнувалися; ступінь гемолізу еритроцитів в обох групах хворих в 0,4% розчині натрію хлориду був майже в 2 рази вищим, ніж у контрольній групі; СЗЕ також зростала в обох групах порівняно з контролем.

Встановлено наявність прямих зв'язків між СЗЕ та ФК стабільної стенокардії напруги, тривалістю захворювання та показниками ОРЕ, які характеризують максимальну і мінімальну резистентність. Це може трактуватися як погіршення стану біомембран при прогресуванні захворювання та з часом при тривалому плині патологічного процесу.

Як вже зазначалося вище, енергетичний дефіцит впливає на структурну організацію клітинних мембран. При зниженні енергозабезпечення пригнічуються репаративні процеси в клітинах і біомембрани стають більш проникними, що підтверджується зворотними кореляційними зв'язками між показниками СЗЕ і ОРЕ та сумою АН.

Прозапальні цитокіни також можуть впливати на клітинну проникність на мембранно-рецепторному рівні. Зокрема, наявність прямих зв'язків між

показниками ПЕМ та ТНФ-α in vitro трактується нами як можливість активації цитокіном апоптозу і запуску цитотоксичного аргінін-залежного шляху утворення NO, таки чином опосередковано впливати на біомембрани [77].

Отже, при ІХС розвиваються мембранодеструктивні процеси, які викликають порушення мембранної проникності клітин. Ці процеси є більш вираженими при збільшенні ФК стенокардії.

Прозапальні цитокіни можуть впливати на перебіг ІХС здійснюючи впливи на мембранно-клітинному рівні, тому вивчення індивідуальних особливостей секреції прозапальних цитокінів МНК було логічним продовженням нашої дисертаційної роботи.

Наші дослідження показали, що при "нормальному" рівні секреції ТНФ-α була значно підвищена секреторна здатність МНК відносно ІЛ-6 in vitro (3 СВН), що свідчить про можливу активацію запального процесу. У пацієнтів цієї групи також спостерігався високий рівень ЗХ, ЛПНГ. Ці атерогенні зрушення в ліпідному профілі можуть бути як наслідком так і причиною високого рівня секреції ІЛ-6 in vitro. Запальні процеси активізують і процеси ПОЛ, що підтверджується підвищенням проникності еритроцитарних мембран. Крім, того, 83% пацієнтів цієї підгрупи мали ожиріння, а 67% АГ – тобто фактори ризику, які доведено можуть впливати на рівень прозапальних цитокінів.

При "нормальному" рівні секреції ІЛ-6 навпаки була значно знижена секреторна здатність МНК відносно ТНФ-α in vitro. У цій групі також спостерігався високий рівень ЗХ, ЛПНГ, ОРЕ, однак, зміни були менш виражені, ніж у групі з "нормальним" рівнем секреції ТНФ-α. У 87% пацієнтів спостерігався і більш легкий клінічний стан (І-ІІ ФК).

Для підвищеного рівня секреції ТНФ-α було встановлено, що секреторна здатність МНК відносно ІЛ-6 in vitro була значно підвищена, що свідчить про наявність системного запального процесу та участь цих прозапальних цитокінів у хронізації й обтяженні клінічного стану хворих. Це підтверджується і тим, що тривалість захворювання в цій групі була більше 10 років, у всіх пацієнтів цієї

групи було ожиріння та АГ, 67% палили і 83% мали III-IV ФК стенокардії. Також був підвищений рівень sICAM-1, що свідчить про активацію адгезивних і запальних процесів. Крім цього, спостерігався значно підвищений рівень ЗХ, ЛПНГ, тобто поглиблення дисліпідемії у цієї категорії хворих. Підвищувалася і проникність еритроцитарних мембран.

У пацієнтів з підвищеним рівнем секреції ІЛ-6 рівні ТНФ-α і sICAM-1 були в межах норми. Висока здатність МНК секретувати ІЛ-6 може свідчити про прогресування запального процесу, де ІЛ-6 відіграє головну роль у посиленні продукції антитіл і наступному розвитку аутосенсибілізації [27]. Низький рівень sICAM-1 у даній групі хворих говорить про те, що на цьому етапі молекула свою "роботу" закінчує, і починають включатися інші адгезивні і хемоатрактантні фактори (ІЛ-8 та ін.) [74]. Також були значно підвищені атерогенні властивості сироватки і проникність мембран. Такі зрушення в проникності еритроцитарних мембран свідчать про посилення процесів ПОЛ, що виявляється в посиленні гемолізу і підвищенні СЗЕ. У цих хворих також спостерігалися такі фактори ризику ІХС як ожиріння (93% хворих), паління (60% хворих), АГ (60% хворих) та більш важкий клінічний стан (III-IV ФК стенокардії).

При низькому рівні секреції ТНФ-α відзначається низький рівень секреції ІЛ-6, і помірно підвищений – sICAM-1 in vivo. Низька секреторна здатність МНК може свідчити про виснаження їхньої функціональної активності, що підтверджується тривалим перебігом патологічного процесу (у середньому 7,7±0,66 років), а помірно підвищений рівень sICAM-1 – про активацію ендотеліальних клітин і наявність локального запального процесу в судинах. Подібна картина спостерігається і при низькому рівні секреції ІЛ-6. Що стосується клінічних показників, то тут також відзначалися однакові зміни. Ожиріння не було у відповідно 92% та 100% хворих, АГ – у 83% та 93% хворих, не палили 67% та 57% хворих. Відзначалося підвищення рівня ЗХ, ЛПНГ та ОРЕ.

Підсумовуючи проведені дослідження з вивчення особливостей індивідуальної секреції МНК прозапальних цитокінів, можна зробити наступні висновки.

Пацієнти з важким (III-IV ФК) і тривалим перебігом захворювання (більше 10 років), які мали такі фактори ризику як ожиріння, артеріальну гіпертензію, паління та клінічно підвищені рівні ЗХ, ЛПНГ, підвищення проникності еритроцитарних мембран, знижене енергозабезпечення клітин мали підвищені рівні секреції ТНФ-α та ІЛ-6, що може свідчити про загострення та прогресування хронічного запального процесу.

У хворих без факторів ризику, але з тривалим плином захворювання (у середньому 7,7±0,66 років), підвищеними рівнями ЗХ, ЛПНГ, СЗЕ спостерігалися низькі рівні секреції ТНФ-α і ІЛ-6 (як спонтанний так і індукований), зниження функціонального резерву МНК, і помірно підвищений рівень sICAM-1 in vivo. Низька секреторна здатність МНК може свідчити про виснаження їхньої функціональної активності в результаті тривалого плину патологічного процесу, а помірно підвищений рівень sICAM-1 – про активацію ендотеліальних клітин і превалювання локального запального процесу в місці атеросклеротичної бляшки.

Пацієнти з ожирінням, АГ, високим рівнем ЛПНГ та тривалістю захворювання у середньому 5,5±0,62 роки мали "нормальний" рівень секреції МНК ТНФ-α і значно підвищений – ІЛ-6, на фоні високого рівня молекул адгезії (sICAM-1), що свідчить про участь ІЛ-6 у хронізації запального процесу.

В п'ятому розділі ми навели схему функціонування системи цитокінів (за Яриліним, 1999) [124]. Такий розподіл, на наш погляд, характерний для розвитку гострого запального процесу, коли послідовно розвивається каскад утворення прозапальних медіаторів, які секретуються нейтрофілами, моноцитами та лімфоцитами. При хронічному запаленні, коли до процесу залучені багато інших клітин, які формують клубок прозапальних і антизапальних реакцій, схема функціонування МНК змінюється. У хворих з тривалістю захворювання більше 5

років доцільно представити рівні секреції прозапальних цитокінів за схемою, запропонованою нами:

1. "Нормальний" рівень секреції, який функціонує у зв'язку з біологічною агресією і достатній для боротьби з нею; характерний для просторово обмежених запальних реакцій і "нормального" реагування імунної системи.

2. "Підвищений" рівень секреції, при системних і дуже інтенсивних запальних і імунних процесах, які можна розглядати як імунопатологію з проявами гіперсекреції цитокінів. Цей рівень зв'язаний із тривалим перебігом патологічного процесу (більше 10 років).

3. "Знижений" рівень секреції, обумовлений виснаженням клітин, здатних до вироблення цитокінів не тільки за рахунок тривалого перебігу патологічного процесу (5-10 років), але через низькі резервні можливості МНК (лімфоцитів і моноцитів), що можна розглядати як прояв імунодепресії, яка сприяє більш важкому перебігу захворювання та його хронізації.

Така схема дозволить практичному лікареві краще оцінювати ступінь імунних розладів та може використовуватись при диференційному призначенні імунокоректорів в комплексній терапії стабільної стенокардії напруги.

Таким чином, нашими дослідженнями встановлено, що у патогенезі хронічної ІХС, зокрема, стабільної стенокардії, виникають зміни в системах ліпідного, імунного, енергетичного обмінів, проникності клітинних мембран, які є важливими діагностичними маркерами ранньої діагностики важкості клінічного стану хворого. Особливості жирнокислотного обміну у хворих на ІХС проявляються змінами у сумі НЖК та ПНЖК, розвитком односпрямованих змін в ліпідах плазми та еритроцитів, зниженням активності внутрішньоклітинного енергетичного обміну і підвищенням проникності клітинних мембран. Особливостями секреції прозапальних цитокінів є підвищення їх рівня при тривалому і важкому перебігу ІХС, зниження функціонального резерву МНК, що

дає додаткові дані для оцінки важкості стану хворого, призначення терапії, контролю за її ефективністю.

На основі отриманих результатів встановлено, що у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напруги) існують взаємопов'язані мембрано-клітинні порушення, які проявляються особливостями жирнокислотного, енергетичного обмінів, проникності клітинних мембран та секреції прозапальних цитокінів:

1. У хворих на стабільну стенокардію напруги І-ІІ ФК достовірно підвищується, а у хворих ІІІ-IV ФК знижується насиченість жирнокислотного спектру в результаті інтенсифікації процесів енергообміну з наступним їх виснаженням.

2. При стабільній стенокардії напруги спостерігається достовірне підвищення ненасиченості ліпідного комплексу за рахунок підвищення суми поліненасичених жирних кислот, що свідчить про порушення метаболізму жирних кислот на етапі утворення ейкозаноїдів.

3. У хворих на ІХС виникає енергетичний дефіцит, який проявляється достовірним зниженням за рахунок АТФ і АДФ загального пулу аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові, більш виражений при ІІІ-IV ФК стабільної стенокардії напруги.

4. При ІХС виникають мембранодеструктивні порушення у вигляді достовірного збільшення мембранної проникності (у більше, ніж у 2 рази, порівняно з контролем), які посилюються при підвищенні функціонального класу стабільної стенокардії напруги.

5. При важкому (ІІІ-IV ФК) і тривалому перебігу захворювання при наявності таких факторів ризику, як ожиріння, артеріальна гіпертенція, тютюнопаління спостерігається достовірне підвищення рівнів секреції ТНФ-α та ІЛ-6, що свідчить про загострення та прогресування хронічного запального процесу в судинах і поглиблює мембранодеструктивні порушення в клітинах.

6. За тривалого плину захворювання без факторів ризику превалює локальний запальний процес за рахунок підвищеного рівня sICAM-1 на фоні

ВИСНОВКИ

На основі отриманих результатів встановлено, що у хворих на ІХС (стабільну стенокардію напруги) існують взаємопов'язані мембрано-клітинні порушення, які проявляються особливостями жирнокислотного, енергетичного обмінів, проникності клітинних мембран та секреції прозапальних цитокінів:

1. У хворих на стабільну стенокардію напруги I-II ФК достовірно підвищується, а у хворих III-IV ФК знижується насиченість жирнокислотного спектру в результаті інтенсифікації процесів енергообміну з наступним їх виснаженням.

2. При стабільній стенокардії напруги спостерігається достовірне підвищення ненасиченості ліпідного комплексу за рахунок підвищення суми поліненасичених жирних кислот, що свідчить про порушення метаболізму жирних кислот на етапі утворення ейкозаноїдів.

3. У хворих на ІХС виникає енергетичний дефіцит, який проявляється достовірним зниженням за рахунок АТФ і АДФ загального пулу аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної крові, більш виражений при III-IV ФК стабільної стенокардії напруги.

4. При ІХС виникають мембранодеструктивні порушення у вигляді достовірного збільшення мембранної проникності (у більше, ніж у 2 рази, порівняно з контролем), які посилюються при підвищенні функціонального класу стабільної стенокардії напруги.

5. При важкому (III-IV ФК) і тривалому перебігу захворювання при наявності таких факторів ризику, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, тютюнопаління спостерігається достовірне підвищення рівнів секреції ТНФ-α та ІЛ-6, що свідчить про загострення та прогресування хронічного запального процесу в судинах і поглиблює мембранодеструктивні порушення в клітинах.

6. За тривалого плину захворювання без факторів ризику превалює локальний запальний процес за рахунок підвищеного рівня sICAM-1 на фоні

достовірно низьких рівнів секреції ТНФ-α, ІЛ-6 в результаті виснаження функціонального резерву мононуклеарних клітин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оскільки у хворих на ІХС в жирнокислотному спектрі ліпідів плазми і еритроцитів спостерігаються односпрямовані зміни, для спрощення діагностики доцільно використовувати визначення показників жирнокислотного спектру лише в еритроцитах периферичної крові, оскільки ці зміни відображають реальний стан жирнокислотного спектру в біологічних мембранах.

2. Запропонований біохімічний коефіцієнт співвідношення арахідонової та олеїнової жирних кислот доцільно використовувати для об'єктивізації клінічного стану та обґрунтованого лікування хворих на стабільну стенокардію напруги.

3. Зважаючи на відносну простоту, економічність та можливість експрес-діагностики, доцільно використовувати дослідження проникності еритроцитарних мембран в комплексі діагностичних заходів з метою оцінки важкості клінічного стану хворих на стабільну стенокардію напруги.

4. Розроблену нами схему функціонування прозапальних цитокінів доцільно використовувати для диференційованого підходу при призначенні імунокоректорів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аболмасов О.М. Дисфункція ендотелію та неспецифічні маркери запалення при гострому коронарному синдромі: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.11. – Х., 2001. – 19 с.
2. Амосова К.М., Кротенко О.В., Широбоков В.П., Конопльова Л.Ф. та ін. Ліпідкоригуюча та імуномодулююча ефективність нового вітчизняного препарату текому при лікуванні нестабільної стенокардії // Укр. кардіол. журнал. – 2000. – № 1-2. – С. 31-36.
3. Амосова Е.Н. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – №4. – С. 4-11.
4. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. В двух томах. – К.: Здоров'я, 1998. – Т. 1. – 704 с.
5. Ананченко В. Г., Гулевич Н.В., Грязнова Н.Л., Юраж Б. Я. Роль иммунологических механизмов в патогенезе атеросклероза, стенокардии и инфаркта миокарда // Сов. мед. – 1990. – № 4. – С. 77-81.
6. Антипенко А.Е., Калинский М.И., Лызлова С.Н. Метаболизм миокарда при различных функциональных состояниях. – Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 1992. – 216 с.
7. Антоненко Л.И., Французова С.Б., Аршинникова Л.Л. Влияние милдроната на проницаемость эритроцитарных мембран при экспериментальной патологии легких // Эксперим. и клин. фармакология. – 1992. – Т.55, №6. – С. 33-35.
8. Аронов В.И., Лупанов В.Г., Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии // Кардиология. – 1995. – №12. – С. 83-90.
9. Аршинникова Л.Л. Экспериментальные исследования по фармакодинамике тропафена и празозина: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.25. – К., 1990. – 20 с.

10. Атаманов В.М., Атаманова Л.И. Функциональные свойства эритроцитов и состояние микроциркуляции при различных формах ишемической болезни сердца / Актуальные вопросы организации и совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи населению, профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Тезисы II съезда терапевтов Пермской области. – Пермь, 1984. – С. 103-104.
11. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и имунный ответ. – Киев, 2000. – 287 с.
12. Афонина Г.Б. Участие липидов в регуляции продукции цитокинов // Імунологія та алергологія. – 2000. – № 2-3. – С. 7-15.
13. Бабов К.Д., Шумаков В.А., Братусь В.В. Особенности иммунного статуса больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца. I. Аутоиммунные реакции в дестабилизации ишемической болезни сердца и развитии острого инфаркта миокарда // Укр. кардіол. журнал. – 1995. – № 2. – С. 17-21.
14. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – Часть 1. – 232 с.
15. Бобров В.О., Пішикова Т. В. Динаміка аутоімунних реакцій до антигенів міокарду, ЛДТ, КФК у хворих дрібновогнищевим і великовогнищевим інфарктом міокарду // Тез. доп. Укр. з'їзду терапевтів. – Тернопіль, 1992. – С. 103.
16. Боев С.С. Состояние антиоксидантной системы крови у больных с хронической ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – № 2. – С. 19-21.
17. Брюзгіна Т.С., Гиріна О.М., Сорокіна І.О., Глущенко А.В., Пилипчак О.М., Лейн Л.Г. Вивчення жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові при дії сезонного фактора // Матеріали міжвузівської науково-практичної конференції вчених, студентів та практичних лікарів "Сімейна медицина та розвиток поліклінічної допомоги в Україні": Тези. – Луганськ, 2001. – С. 16.

18. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран // Биол. мембраны. – 1998. – Т.15, № 2. – С. 137-167.
19. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. – СПб.: ООО "ДиаСОФТЮП", 2001. – 608 с.
20. Визир А.Д., Островская С.В. Морфологические характеристики эритроцитов крови и их катехоламиносвязывающие свойства у больных гипертонической болезнью II стадии // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 1998. – № 1. – С. 44-46.
21. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1989. – № 4. – С. 7-19.
22. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.
23. Волгарев М.Н., Самсонов М.А., Покровский В.Б. Перекисное окисление липидов, полиненасыщенные жирные кислоты и артериальная гипертония // Вопр. мед. химии. – 1993. – № 2. – С. 4-11.
24. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2002. – №9. – С. 12-16.
25. Волков В.В., Серик С.А., Степанова С.В. Цитокины и функциональное состояние эндотелия при ишемической болезни сердца // Врачебная практика. – 1999. – №4. – С. 20-25.
26. Гавриленко Т.И., Лутай М.И., Корнилина Е.М., Якушко Л.В., Ломаковский А.Н., Лутай Я.М., Моисеенко О.И. Особенности антительного ответа на инфекционные агенты, цитокиновая активность и уровень sICAM-1 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией // Імунологія та алергологія. – 2002. – №4. – С. 43-45.

27. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Євстратова І.Н., Якушко Л.В., Тяжкова Н.С., Корніліна О.М. Фактори імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію в залежності від стану ліпідного обміну // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т.2, №2. – С. 688-690.
28. Гацура В. В., Сернов Л.Н. Высокоэнергетические субстраты гликолиза и макроэрги как противоишемические средства // Гериатрические средства. – К., 1990. - С. 44.
29. Гацура В.В. Современные аспекты энергообеспечения выживаемости ишемизированного миокарда // Международный мед. журнал. – 2000. – Т.6, №4. – С. 111-116.
30. Гацура В. В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. – М., 1993. - 256 с.
31. Гиріна О.М., Глущенко А.В., Брюзгіна Т.С. Вплив дилтіазему на жирнокислотний склад ліпідів ліпопротеїдів сироватки при ішемічній хворобі серця // Доповіді НАН України. – 2003. – № 7. – С. 193-195..
32. Гиріна О.М., Глущенко А.В. Важливість вивчення деяких аспектів мембранної патології при ішемічній хворобі серця на сучасному етапі // Матеріали Першого Міжнародного конгресу-круїзу "Медицина третього тисячоліття" – Одеса-Київ, 2003. – С. 30-31
33. Гиріна О.М., Новицький О.В., Брюзгіна Т.С. Вивчення впливу зимово-весняного сезону на жирно-кислотний склад ліпопротеїдів плазми крові при ішемічній хворобі серця // Матеріали першого Українського з'їзду сімейних лікарів. – Львів, 2001. – С. 151-153.
34. Гиріна О.М., Новицький О.В., Брюзгіна Т.С. Вивчення впливу лазерної терапії та кверцитину на жирно-кислотний склад ліпідів крові при ішемічній хворобі серця // Історія та перспективи розвитку післядипломної освіти лікарів. Тези доповідей. – Одеса, 2002. – С. 63-64.

35. Гиріна О.М., Пилипчак О.М., Брюзгіна Т.С. Варіабельність жирнокислотних спектрів ліпопротеїдів як аварійна адаптація у хворих з постінфарктним кардіосклерозом // Доповіді НАН України. – 2002. – № 5. – С. 197-200.
36. Гиріна О.М. Імуногенетичні та ендокринні зміни при різних формах ішемічної хвороби серця в умовах вірусної інфекції і їх терапевтична корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. – К., 1995. – 46 с.
37. Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Т.М., Рева С.Н. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. – 1998. – №7-8. – С. 50-52.
38. Гичка С.Г. Патологічна морфологія легень у гострому періоді інфаркту міокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.02. – К., 2001. – 34 с.
39. Горячева І.П. Оптимізація лікування хронічного гастродуоденіту у дітей (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.10. – К., 2000. – 20 с.
40. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 507 с.
41. Гуревич В.С., Плесков В.М., Левая М.В., Банников А.И., Митрофанова Л.Б., Уразгильдеева С.А. Инфекция вирусами гриппа при прогрессирующем атеросклерозе // Кардиология. – 2002. – №7. – С. 38-41.
42. Дорогой А.П. Динаміка та структура смертності від серцево-судинної патології в Україні // Укр. кардіол. журнал. – 1996. – №3 (додаток). – С. 245.
43. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – №3. – С. 6-15.
44. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца // Тер. архив. – 1996. – Т.68, №9. – С. 37-40.

45. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевтический архив. – 1997. – №6. – С. 75-78.
46. Ишемическая болезнь сердца / Под ред. Ю.Ю. Елисеева. – М.: Крон-пресс, 2000. – 170 с.
47. Капелько В.И., Куприянов В.В., Новикова Н.А. и др. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах // Кардиология. – 1992. – №4. – С. 71-73.
48. Китаева Н.Д., Шабанов В.А., Левин Г.Я. Костров В.А. Микрореологические нарушения эритроцитов у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1991. – №1. – С. 51-54.
49. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
50. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
51. Коблянская А.В., Смирнова И.П. Роль дислипопротеидемий в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журнал. – 1995. – №1. – С. 75-79.
52. Корж Е.В., Хиль Ю.Н., Ярцева П.А. О диагностической ценности чрезмерного угнетения процессов перекисного окисления липидов крови // Лікарська справа. – 2000. – №5. – С.101-103.
53. Корніліна О.М. Характеристка аутоімунних процесів та циркулюючих імунних комплексів у хворих з різними формами клінічного перебігу ішемічної хвороби серця: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.03.15. – К., 1996. – 23 с.
54. Кротенко О.В. Зміни ліпідного метаболізму у хворих на нестабільну стенокардію на фоні Коксаки В вірусної інфекції та їх терапевтична корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. – К., 2001. – 20 с.

55. Круглікова Г.О., Лебеда А.П., Багацька Т.С. Вплив терпеноїдів на стійкість еритроцитів до гемолізу // Фармацевт. журнал. – 1997. – №5. – С. 73-75.

56. Круглова А. Чому "помолодшала" ішемічна хвороба серця // Будьмо здорові. – 2000. – №7. – С. 4-5.

57. Кудрик М.В. Еритроцит як біоіндикатор внутрішнього радіонуклідного забруднення організму // Доклады АН Украины. – 1994. – №7. – С. 171-175.

58. Кудрин А.Н., Смоленский В.С., Коган А.Х. и др. Антиоксиданты в терапии экспериментальной ишемии миокарда и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1988. – №7. – С. 115-120.

59. Курята А.В., Недзвецкий В.С. Полипептидный и липидный состав мембран эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью с различной активностью Na^+/K^+-АТФ-азы // Укр. мед. часопис. – 1999. – №3. – С. 138-141.

60. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – Т.40, №7. – С. 48-61.

61. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы фармакологической регуляции антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакол. вісник. – 1998. – №2. – С.68-71.

62. Леонов В.П. Применение методов статистики в кардиологии (по материалам журнала "Кардиология" за 1993-1995 гг.) // Кардиология. – 1998. – №1. – С. 55-58.

63. Лутай М.И., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М., Якушко Л.В., Ломаковский А.Н., Лутай Я.М. Цитокининдуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №5. – С. 14-17.

64. Лякишев А.А. Коррекция липидных нарушений у больных артериальной гипертонией // Русский мед. журнал. – 2002. – Т.10, №19. – С. 878-882.

65. Мазуров В.И., Вебер В.В., Столов С.В., Зарайский М.И. Иммунн взаимосвязь при различных вариантах ИБС // Вестник РАМН. –2005. –№7. С. 9-14.

66. Мазуров В.И., Лила А.М., Шелухин В.А. и др. Продукция интерлейкина мононуклеарными клетками периферической крови у больн ревматоидным артритом // Клиническая медицина. – 1991. – №3. – С. 89-90

67. Маянский А.Н. Современная эволюция идей И.И. Мечникова внутрисосудистом воспалении // Иммунология. – 1995. – №4. – С. 8-14.

68. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизац структур и защиты сердца. – М., 1993. – 158 с.

69. Методика определения адениловых нуклеотидов в клеточных элемент периферической крови / Ю.И. Губский, С.Б. Французова, В.Г. Майданн Л.Л. Аршинникова: Информационное письмо. – К., 1987. – 3 с.

70. Мищук И.И., Березовская З.Б., Оссовская А.Б. и др. Нарушен деформируемости эритроцитов // Анестезиология и реаниматология. – 19 – № 2. – С. 72-77.

71. Мойбенко А.А., Афонина Г.Б., Русин Е.В. и др. Изменения мембр лимфоцитов при гиперхолестеринемии // Докл. НАН Украины. – 1995. – N – С. 122-124.

72. Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельнос сердечно-сосудистой системы. – К.: Наукова думка, 1992. – 202 с.

73. Мойбенко О.О. Нові аспекти патогенезу захворювань серця Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів. Дніпропетровськ, 1992. – С. 89-90.

74. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. – Медицинское информационное агентство, 2003. – 544 с.

75. Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н. Атерогенез как иммуновоспалительн процесс // Вестник РАМН. –2004. –№7. –С. 3-11.

76. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз // Успехи соврем, биологии. – 1996. – №2, вып.3. – С. 320-331.
77. Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке // Вестник РАМН. – 2000. – №10. – С. 45-50.
78. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – Т.39, №3. – С. 66-73.
79. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. –1999. – №2. –С. 81-85.
80. Нетяженко В.З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. Частина 1. – К., 2005. – 406 с.
81. Нетяженко В.З., Казимирко В.К., Мальцев В.І. та ін. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб / Методичні рекомендації. – К., 1998. – 79 с.
82. Никитин Ю.П., Решетников О. В, Курилович С. А. с соавт. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) // Кардиология. – 2000. – №8. С. 4-7.
83. Основы биохимии: в 3 т. / Под ред. Ленинджера А. – М.: Мир, 1985. – 1056 с.
84. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. – №5. – С. 4-7.
85. Патологічна фізіологія / За ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця. – К.: Вища школа, 1995. – 615 с.
86. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения // Российский физиол. журнал. – 2001. – Т.87, №5. – С. 688-705.

87. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г. Иммунная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестник РАМН. –2005. –№2. – С. 17-22.

88. Поліщук А.П. Етіологічний взаємозв'язок порушень енергетичного метаболізму і функції іонних каналів при ессенціальній гіпертензії // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – №4. – С. 71-73.

89. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. – М.: Медицина, 1987. – 191 с.

90. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. – 1995. – №4. – С. 34-40.

91. Реброва О.Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Часть I. Описание статистического анализа в разделе "Материалы и методы". Представление данных в разделе "Результаты" // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – №4. – С. 43-45.

92. Ройтман Е.В., Дементьева И.И., Азизова О.А., Никитина Н.А. и др. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №3. – С. 42-43.

93. Руководство по клинической лабораторной диагностике: В 3 частях / Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьева. – К.: Вища школа, 1990. – 206 с.

94. Сакс В.А., Конорев Е.А., Григорянц Р.А., Беленков Ю.Н. Биохимия нормального и ишемизированного кардиомиоцита: современное состояние исследований (обзор) // Кардиология. – 1992. – №3. – С. 89-91.

95. Сакс В.А., Розенштраух Л.В. Энергетика клеток миокарда // Физиология кровообращения. Физиология сердца: В 3 т. – Л.: Наука, 1989. – Т.3. – С. 36-50.

96. Серик С.А. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №1. – С. 40-45.

97. Скоробогатько О.Г. Аміодарон та його комбінація з мілдронатом в експериментальній і клінічній фармакотерапії дилятаційної кардіоміопатії: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.11. – К., 2000. – 16 с.

98. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Вороненка Ю.В., Москаленка В.Ф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 676 с.

99. Старожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. – Тюмень: ТюмГУ, 1997. – 140 с.

100. Сторожок С.А., Соловьев С.А. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембран эритроцитов // Вопр. мед. химии. – 1992. – № 2. – С. 14-17.

101. Суркина И.Д., Степура О.Б., Пак Л.С. и др. Иммуно-интерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиология. – 1999. – №4. – С. 59-62.

102. Сыркин А.Л., Азизова О.А., Дриницина С.В., Френкель Е.Е. и др. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив. – 2001. – Т.73, №9. – С. 38-42.

103. Творогова М.Г., Рожкова Т.А., Алиджанова Х.Г., Семенова О.А., Соболев А.В. и др. Биохимическая диагностика наследственных гиперлипопротеидемий // Тер. архив. – 1998. – №4. – С. 9-15.

104. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот // Вестник Российской Академии мед. наук. – 2001. – №5. – С. 48-53.

105. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза // Кардиология. – 1998. – Т.38, №1. – С. 43-49.

106. Титов В.Н. Кардиологические вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы // Тер. архив. – 2001. – Т.73, №12. – С. 78-82.

107. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российский кардиологический журнал. – 1999. – №5. – С. 33-42.

108. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // Биохимия. – 1998. – №1. – С. 3-11.

109. Титов В.Н. Раздельный транспорт в кровотоке насыщенных и полиеновых жирных кислот // Успехи современной биологии. – 1997. – Т.113, №2. – С.240-255.

110. Тогайбаев А.А., Кургузин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – №9. – С. 22-24.

111. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов / Под ред. П.А. Галенко-Ярошевского. – М.: Издательство РАМН, 1999. – 608 с.

112. Філенко Л.В. Вплив антиангінальних і гіполіпідемічних засобів на ліпіди крові та ліпопероксидацію у хворих на ішемічну хворобу серця: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.11. – Харків, 1997. – 23 с.

113. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 44-48.

114. Харьков А.Л. Критерії діагностики ступеню тяжкості ендогенної інтоксикації та прогнозу перебігу післяопераційного періоду при гострому холециститі у хворих похилого та старечого віку: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.03. – К., 1998. – 17 с.

115. Хмельницкий В.А., Нагорнев В.А. Эндокринный и иммунный гомеостаз при атеросклерозе // Вестник РАМН. – 1998. – №1. – С. 19-23.

116. Целуйко В.Й. Генетика атеросклерозу // Нова медицина. – 2002. – №3. – С. 28-29.

117. Чернов Ю.Н., Васин М.В., Батищева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути

фармакологической коррекции // Эксперим. и клин. фармакология. – 1994. – Т.57, №4. – С. 67-72.

118. Чирейкин Л.В., Шестов Д.Б., Тожиев М.С. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и ее связь с основными факторами риска среди мужчин организованного о неорганизованного скрининга // Кардиология. – 1998. – №4. – С. 20-23.

119. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 4-10.

120. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции // Вестник РАМН. –2004. –№10. –С. 50-52.

121. Шуба Н.М., Казимирко В.К., Сілантьєва Т.С. Імунні зміни при ішемічній хворобі серця під впливом антисистемооніну // Український кардіологічний журнал. – 1998. – №10 (додаток). – С. 69.

122. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Архив патологии. – 1997. – Т.59, №6. – С. 3-9.

123. Шумаков В.А. Нестабільна стенокардія: деякі ланки процесу дестабілізації ішемічної хвороби серця // IV з'їзд кардіологів України: Тез. доп. – Київ, 1993, – С. 39.

124. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

125. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7-14.

126. Abiko Y., Hashizume H., Hara A. A new approach to the understanding of the mechanism of ischemia/reperfusion damage in the heart and the effects of anti-ischemic drugs // Nippon Yakurigaku Zasshi.– 1996. – Vol.108, №4. – P. 195-202.

127. Agnoletti L., Comini L. Do cytokines and endothelial function have an impact on myocardial activity? // Dialogues in Cardiovascular Medicine. – 2000. -Vol.5. – №3. – P.149-153.

128. Andersen K., Eriksson P., Dellborg M. Noninvasive risk stratification within 48h of hospital admission in patients with unstable coronary disease // European Heart J. – 1997. – Vol.18, №5. – P. 780-788.

129. Azar R.R., Waters D.D. The inflammatory etiology of unstable angina // Am. Heart J. – 1996. – Vol.132. – P.1101-1106.

130. Barton B.E. The biological effects of interleukin-6 // Med. Res. Rev. – 1996. – Vol. 16. – P. 87-109.

131. Bates E.J., Ferrante A., Smithers L. et al. Effect of fatty acid structure on neutrophil adhesion, degranulation and damage to endothelial cells // Atherosclerosis. – 1995. – Vol.116, №2 – P. 247-259.

132. Beck R., Bertolino S., Abbot S. et al. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells // Circ. Res. – 1998. – Vol.83. – P. 923-932.

133. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics // Circulation. – 1995. – Vol.91. – P. 2488-2496.

134. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P. 2079-2084.

135. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. – 1996. – Vol.94. – P. 874-888.

136. Blasi F., Denti F., Erba M. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms (abstract) // J. Clin. Microb. – 1996. – Vol.34. – P. 2766-2769.

137. Brightbill H.D., Libraty D.H., Krutzik S.R. et al. Host defence mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors // Science. – 1999. – Vol.285. – P. 732-736.

138. Calder P.C. The effect of fatty acids on lymphocyte functions // Brazil. Med. Bio. Res. – 1993. – Vol.26, №9. – P. 909-919.

139. Channer K.S., Pugh P.J. Interfering with healing: the benefits of intervention during acute myocardial infarction // Heart. – 2001. – Vol.85. – P. 620-622.

140. Cheeseman K.N., Stater T.J. Free radicals in medicine // Brit. Med. Bull. – N.Y.: Acad. Press, 1993. – 719 p.

141. Chen W., Glasgow W., Murphy E., Steenbergen C. Lipoxygenase metabolism of arachidonic acid in ischemic preconditioning ahd PKC-induced protection in heart // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol.276, №6, Pt.2. – P. H2094-H2101.

142. Cockerill G.W., Rye K.A., Gamble J.R. et al. High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol.15, №11. – P. 1987-1994.

143. Crook M.A., Scott D.A., Stapleton J.A., Palmer R.M., Wilson R.F., Sutherland G. Circulating concentration of C-reactive protein and total salic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol.30. – P. 861-865.

144. Dalekos G.N., Elisaf M., Bairaktari E., Tsolas O., Siamopoulos K.C. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? //J. Lab. Clin. Med. – 1997. – Vol.129, №3. – P. 300-308.

145. Damas J.K., Eiken H.G., Qie E. et al. Myocardial expression of CC and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol.47. – P. 778-787.

146. Danesh J., Muir J., Wong Y.K., Ward M., Gallimore J.R., Pepys M.B. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study // Eur. Heart J. – 1999. – Vol.20. – P. 954-959.

147. Danesh J. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease: a critical look In: Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds. R.H. Hunt. G.N.T. – Tytgat: Kluwer Academic Publishers, 1998. – P. 267-273.

148. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N., Katz D.R., Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content // British heart journal. – 1993. – Vol.69. – P. 377-381.

149. Deswal A., Petrsen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokines receptors in advanced heart failure // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P. 2055-2059.

150. Doggen C.J.M., Berckmans R.J., Sturk A., Cats V.M., Rosendaal F.R. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men // J. Intern Med. – 2000. – Vol.248. – P. 406-414.

151. Entman M.L., Ballantyne Ch.M. Inflammation in acute coronary syndromes // Circulation. – 1993. – Vol.88, №2. – P. 800-803.

152. Erikssen G., Liestol K., Bjornholt J.V. et al. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality // Europ. Heart J. – 2000. – Vol.21. – P.1614-1620.

153. Executive summary of the Third report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // J.A.M.A. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.

154. Felix S.B., Baumann G., Berael W.E. Systemic anaphylaxis-separation of cardiac reactions from respiratory and peripheral vascular events // Exper. Med. – 1990. – Vol.190, №2. – P. 239-252.

155. Fichtlscherer S., Rosenberg G., Minners J., Auch-Schwelk W., Zeiher A.M. Acute coronary syndromes are associated with a dramatic impairment of systemic endothelial vasodilator function // Eur. Heart. J. – 1998. – Vol.19. – P. 255.

156. Foody J.M., Milberg J.A., Pearce G.L. et al. Lipoprotein(a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis // Atherosclerosis. – 2000. – Vol.153. – P. 445-451.

157. Friedewald W.T., Levy J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – Vol.18, №3. – P. 499-509.

158. Fusster V., Badimon L., Badimon J. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol.326, №3. – P. 310-315.

159. Galdieto F., Carratelli C., Bentivoylio C. et al. Correlation between modification of membrane phospholipids and some biological activity of lymphocytes, neutrophilis and macrophages // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 1991. – Vol.13, №4. – P. 623-642.

160. Gearing A.J.H., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // Immunol. Today. – 1993. – Vol.14, №10. – P. 506-512.

161. Gimborne M.A., Resnick N., Topper J.N. Vascular endothelium, haemodinamics and atherogenesis. In: Born G.V.R., Schwartz C.J. eds. Vascular endothelium: physiology, pathology, and therapeutic opportunities. – Stuttgart: Schattauer, 1997. – P. 287-297.

162. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. – 2001. – Vol.104. – P. 503-516.

163. Gori A.M., Bruneli T., Pepe G. et al. Increased cytokine production in ischaemic heart disease patients // Eur. Heart J. – 1998. – Vol.19. – P. 506.

164. Grisbam M.B., Granger D.N., Lefer D.J. Modulation of leukocyte-endothelial interaction by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol.25. – P. 404-433.

165. Hardardottir I., Moser A.H., Memon R., Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of TNF, IL-1, and the combination of both cytokines on cholesterol metabolism in Syrian hamsters // Lymphokine Cytokine Res. – 1994. – Vol.13, №3. – P. 161-166.

166. Harris T.B., Ferrucci L. Tracy R.P. et al. Mortality risk associated with elevated interleukin-6 and C-reactive protein in old age // Am. J. Med. – 1999. – Vol.106. – P.506-512.

167. Harris T.B., Ferrucci L., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // Am. J. Med. – 1999. – Vol.106. – P. 506-512.

168. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.19. – P. 23-27.

169. Hasdai D., Scheinowitz M., Leibovitz E., Sclarovsky S., Eldar M., Barak V. Increased serum concentration of interleukin-1b in patients with coronary artery disease // Heart. – 1996. – Vol.76, №1. – P. 24-28.

170. Heinisch R.N., Zanetti C.R., Comin F. et al. Inflammatory cytokines predicts one-year outcome of patients with acute coronary syndromes but not in stable angina // Eur. Heart Juornal. – 2001. – Vol.22. – P. 518-520.

171. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // Circulation. – 1996. – Vol.93. – P. 1346-1353.

172. High density lipoprotein cholesterol: recommendations for routine testing and treatment // Postgrad. Med. – 1990. – Vol.87, №7. – P. 36-51.

173. Hulthe J., Wikstrand J., Lidell A. et al. Antibody titers against oxidized LDL are not elevated in patients with familial hypercholesterolemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol.18, №8. – P. 1203-1211.

174. Hwang S.L., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease // Circulation. – 1997. – Vol.96, №12. – P. 4219-4225.

175. Inflammation markers and coronary risk // New Engl. J. – Med. – 2000. – Vol.343. – P. 1179-1182.

176. Israel D.H., Gordin R. Fish oils in the prevention of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol.19, №1. – P. 174-185.

177. Jovinge S., Hansten A., Tornvall P. et al. Evidence for role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease // Metabolism. – 1998. – Vol.47, №1. – P. 113-118.

178. Kanda T., Inoue M., Kotajima N. et al. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction // Cardiology. – 2000. – Vol.93. – P. 191-196.

179. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men - results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992 // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P. 237-242.

180. Kogan A., Grachyov S., Sumarokov A. Phagocytare Free radical-dependent autoagressive diseases. In: Oxidative stress and Redox Regulation: Cellular Signaling. AIDS. Cancer and other diseases. – Paris, 1996. – 300 p.

181. Liao J.K., Shin W.S., Lee W.Y., Clark S.L. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol.270. – P. 319-324.

182. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L. et al. Effects of early invasive or noninvasive strategy // JAMA. – 2001. – Vol.286. – P. 2107-2113.

183. Liuzzo G., Biasucci L., Gallimore J. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina // N. Eng. J. Med. – 1994. – Vol.331. – P. 417-424.

184. Loree H.M., Tobias B.J., Gibson L.J., Kamm R.D., Small D.M., Lee R.T. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools // Arterioscler. Thromb. – 1994. – Vol.14. – P. 230-234.

185. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunktion und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) // Internist. – 1997. – Vol.38. – P. 411-419.

186. Maes M., Song C., Lin A. et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of proinflammatory cytokines and Th 1- like response in stress-induced anxiety // Cytokine. – 1998. – Vol.10. – P. 313-318.

187. Manna D.L., Yong J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognising the role proinflammatory cytokines // Chest. – 1994. – Vol.105. – P. 897-904.

188. Meerschaert J., Furie M.B. The adhesion molecules used by monocytes for migration across endothelium include CD11a/CD18, CD11b/CD18 and VLA-4 on monocytes and JCAM-1, VCAM-1, and other ligands on endothelium // J. Immunol. – 1995. – Vol.154, №8. – P. 4099-4112.

189. Mehta J.L. Li D.Y. Inflammation in ischemic heart disease: Response to tissue injury or a pathogenetic villain? // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol.43, №2. – P. 291-299.

190. Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol.274. – R577-R595.

191. Meydani S.N. Modulation of cytokine production by dietary poliunsaturated fatty acids // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1992. – Vol.200. – P. 189-194.

192. Minuz P., Barrow S.E., Cockroft J.R., Ritten J.M. Prostacyclin and tromboxane biosynthesis in mild essantial hypertension // Hypertension. – 1990. – Vol.15. – P. 469-474.

193. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol.43. – P. 109-142.

194. Motague T., Tsuyuki R., Burton J. et al. Prevention and regression of coronary atherosclerosis // Chest. – 1994. – Vol.105, № 3. – P. 718-726.

195. Mullane K., Bullough D. Harnessing an endogenous cardioprotective mechanism: cellular sources and sites of action of adenosine // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – Vol.27. – P. 1041-1054.

196. Nassar G.M., Morrow J.D., Roberts L.J. et al. Induction of 15-lipoxygenase by interleukin-13 in human blood monocytes // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol.269, №44. – P. 27631-27634.

197. Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L. et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats // Endocrinology. – 1995. – Vol.136, №5. – P. 2143-2149.

198. Panniteri G., Marino B., Campa P.P. et al. Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol.80. – P. 622-625.

199. Pfeiffer T., Schuster S., Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATO-producing pathways // Science. – 2001. – Vol.292, №5516. – P. 504-507.

200. Pirotzki E., Dellatre R.M., Hellegouarch A. et al. Interleukin-6 production by tumor necrosis factor and lipopolysaccharide-stimulated rat renal cells // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1990. – Vol.56. – P. 271-279.

201. Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P. et al. Nitric oxide activity in human coronary circulation. impact of risk factors for coronary atherosclerosis // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol.95, №4. – P. 1747-1755.

202. Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B. et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men // Lancet. – 1998. – Vol.351, №9096. – P. 88-92.

203. Robbins M., Topol E.J. Inflammation in acute coronary syndromes // Acute coronary syndromes (Second edition, revised and expanded) / Topol E.J. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 1-31.

204. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease // N. Ehg. J. Med. – 1999. – Vol.340. – P. 115-126.

205. Rothlein R., Mainoff E.A., Czajkowski M. et al. A form of circulating ICAM-1 in human serum // J. Immunol. – 1991. – Vol.147, №11. – P. 3788-3793.

206. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention on coronary heart disease in men with lowlevels of high-density lipoprotein cholesterol // New Eng. J. Med. – 1999. – Vol.341. – P. 410-418.

207. Saks V.A., Kuznetsov A.V., Khuchua Z.A. et al. Control of cellular respiration in vivo by mitochondrial outer membrane and by creatine kinase. A new speculative hypothesis: possible involvement of mitochondrial-cytoskeleton interactions // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – Vol.27. – P. 625-645.

208. Sandvik L., Erikssen G., Thaulow E. Long term effects of smoking on physical fitness and lung function: a longitudinal study of 1393 middle-aged men for seven years // British Med. J. – 1995. – Vol.311. – P. 715-718.

209. Sato J.R., Tomson J.F., Danforth W.T. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate, adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate // Analyt. Biochem. – 1963. – Vol.5. – P. 542-547.

210. Tenner A.J. Functional aspects of C1q receptors // Behring. Inst. Mitt. – 1993. – Vol.93. – P. 241-253.

211. Van der Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // Circulation. – 1994. – Vol.89. – P. 36-44.

212. Wallen N.H., Held C., Rahnquist N., Hiemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1999. – Vol.20, №14. – P. 1039-1043.

213. Weiss S.M., Roblin P. M., Gaydos C. A. et al. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol.173. – P. 957-962.

214. Woods A., Bruell D.J., Humohries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. – 2000. – Vol.21. – P. 1574-1583.

215. Yamauchi-Takihara K., Ihara Y., Ogata A. et al. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6 // Circulation. – 1995. – Vol.91. – P. 1520-1524.

216. Yokota T., Hansson G.K. Immunological mechanisms in atherosclerosis // J. Int. Med. – 1995. – Vol.238. – P. 479-489.

217. Yokoyamata T., Nakano M., Bednerczyk J.L. et al. Tumor necrosis factor-a provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P. 1247-1252.

218. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J. et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - a potential role for cytokines originating from adipose tissue? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol.19. – P. 972-978.