

ПРЕДИКТОРИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

¹ Лизогуб В.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3603-7342>

¹ Моцак Т.М. <https://orcid.org/0000-0002-5545-8583>

² Савчук О.М. <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

^{1,3} Купчинська О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5615-192X>

¹ Кузьменко Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-1558-3723>

¹ Галіч В.-С.М. <https://orcid.org/0009-0006-6242-4097>

¹ Новік Д.С. <https://orcid.org/0009-0005-7672-7876>

¹ Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

² ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

³ ДУ «Національний науковий центр ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

tetianamihalovna@gmail.com

Актуальність. Розповсюдженість та негативний вплив генералізованого атеросклерозу (ГАС) на прогноз пацієнтів обумовлює необхідність пошуку медикаментів, здатних уповільнити прогресування процесу.

Ціль: запропонувати комплекс препаратів, здатних підвищити стабільність атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС.

Матеріали та методи. 58 чоловіків з ГАС віком ($67,7 \pm 4,3$) років. Хворі розподілили на дві групи: ГАС-1 ($n=32$) з перенесеним більше року тому ішемічним інсультом та ГАС-2 ($n=26$) з післяінфарктним кардіосклерозом. Усі пацієнти мали клінічні прояви переміжної кульгавості. Контрольну групу склали 18 практично здорових чоловіків співставних за віком. Досліджували: кістчково-плечовий індекс, дистанції ходьби, вміст в крові ММП-2 та ММП-9, показники швидкісного та об'ємного кровотоку в трьох артеріях (методом доплерографії), Холтерівського моніторування ЕКГ. Після первинного обстеження на тлі базисної терапії, яка включала статини, бета-блокатори, інгібітори АПФ або БРА, антиагреганти, пацієнтам груп ГАС-1 та ГАС-2 додатково призначали Ц (50 мг двічі на добу) та ГАМК (250 мг двічі на добу). Повторне обстеження проводили через 12 тижнів комплексного лікування.

Результати. Виявили достовірно ($p<0,01$) вищі, порівняно з КГ, рівні ММП-2 та ММП-9 в обох групах ГАС та достовірно ($p<0,001$) нижчі показники об'ємного кровотоку (VF) у всіх досліджуваних судинних басейнах. Додавання до стандартної терапії Ц та ГАМК сприяло достовірному ($p<0,05$) збільшенню показників VF у всіх досліджуваних артеріях, покращення церебральної, коронарної та периферичної клінічної симптоматики та достовірному зменшенню ММП-2 в обох групах ГАС: на 22,2% ($p<0,05$) в групі ГАС-1 та на 33,3% ($p<0,01$) в групі ГАС-2, причому у 62,3% хворих ГАС-2, значення ММП-2 досягли референтних значень; крім цього достовірно (на 15,8%; $p<0,05$) зменшився й вміст ММП-9.

Висновки. Отримані данні свідчать про доцільність застосування в складі комплексної терапії Ц та ГАМК у хворих на ГАС для зниження рівня ММП-2, як одного з важливих факторів дестабілізації вразливих атеросклеротичних бляшок. Важливо продовжити пошук фарм препаратів здатних позитивно впливати на рівень ММП-9.

Ключові слова: генералізований атеросклероз, атероматозна бляшка, металопротеаза, об'ємний кровотік

Актуальність. Атеросклероз (АС) – атеросклерозу є мультифокальний, або хронічне запальне захворювання артерій генералізований, атеросклероз (ГАС). За м'язово-еластичного типу з утворенням загальноприйнятим визначенням ГАС – це атеросклеротичних бляшок, що призводить ураження атеросклеротичним процесом двох до тяжких наслідків – інфарктів міокарда, і більше судинних басейнів [2]. Основною інсультів та інвалідизуючих уражень проблемою ГАС у клінічному аспекті, що периферичних артерій [1]. Тяжким проявом обумовлює розвиток серцево-судинних

ускладнень – інфаркту міокарда, інсульту, порушень кровообігу в мезентеріальних судинах, артеріях нижніх кінцівок, нирок та інших органів є нестабільність атеросклеротичної бляшки (АБ) та її розрив [3]. Іншим важливим аспектом, негативно впливаючим на прогноз пацієнтів, є відрив тромботичних нашарувань з її поверхні та утворення нових атером.

Вразливі атеросклеротичні бляшки (НАБ) характеризуються високим вмістом макрофагів, великим ліпідним ядром та тонкою фіброзною капсулою, вони звужують просвіт судини більш ніж на 50% і мають тенденцію до раптового розриву, що й обумовлює розвиток серцево-судинних ускладнень [4].

Одним з основних механізмів розриву позаклітинного матриксу, що покриває ядро АБ у вигляді фіброзної капсули, є підвищена активність матриксних металопротейназ (ММП). Незалежні клінічні та експериментальні дослідження показали, що в патогенезі атеросклеротичного процесу – від формування бляшки до її дестабілізації/розриву – беруть активну участь саме цинк-вмістні ММП, зокрема, ММП-2 і ММП-9 [5, 6, 7, 8]. За даними чисельних клінічних досліджень для пацієнтів з високою частотою повторних серцево-судинних подій характерним є підвищення рівня ММП-2 та ММП-9 в АБ [3, 4, 5, 9]. Lahdentausta L., та ін., показали, що рівень ММП-9 в крові прямо корелює з розміром некротичного ядра АБ в коронарних артеріях, що дозволяє вважати ММП-9 незалежним предиктором нестабільності АБ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Виявлено прямий кореляційний зв'язок підвищеного рівня в крові ММП-2 та ММП-9 зі смертністю пацієнтів з інфарктом міокарда [8].

Важлива роль ММП-2 та ММП-9 у формуванні та дестабілізації АБ, тромбоутворенні зумовлює доцільність пошуку медикаментозної корекції їх активності в крові. Важливим є застосування лікарських засобів, які б поряд з поліпшенням кровопостачання внутрішніх органів, сприяли б й нормалізації ММП-2 та ММП-9. Пошук комплексів саме таких препаратів

з урахуванням їх впливу на морфологічні характеристики АБ та на рівень ММП-2 та ММП-9 в плазмі крові на сьогодні є важливим.

В останні роки виявлено багато доступних для перорального застосування інгібіторів ММП широкого спектра дії, однак, в клінічній практиці вони не знайшли застосування у зв'язку з їх високою токсичністю або недостатньою ефективністю. Таким чином, на сьогодні питання щодо медикаментозного впливу на рівень ММП-2 та ММП-9 залишається відкритим.

З нашої точки зору певний інтерес щодо впливу на ММП і АБ представляють препарати цилостазол (Ц) та аміналон (А), застосування яких у хворих з серцево-судинними захворюваннями не протирічить підходам до медикаментозного лікування, а, навіть, є пріоритетним при периферичному атеросклерозі, зокрема синдромі переміжної кульгавості [2].

Цилостазол, інгібітор фосфодіестерази-3, є одним з основних препаратів, що з успіхом застосовують для лікування пацієнтів з переміжною кульгавістю, препарат також рекомендується для застосування після перенесеного стентування коронарних артерій та для профілактики повторного ішемічного інсульту [10, 11], має виражені антиагрегантні властивості. Гама-аміномасляна кислота (ГАМК), в нашому випадку аміналон (А), непотеїногенна амінокислота – основний гальмівний нейротрансмітер центральної нервової системи, доведено, що ГАМК може запобігати нейродегенерації [12, 13]. Проте, незважаючи на численні дані літератури, вплив Ц та ГАМК на стабільність АБ та рівні ММП-2 і ММП-9 в крові пацієнтів з ГАС залишається невивченим.

Ціль: запропонувати комплекс препаратів, здатних підвищити стабільність атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включили 58 пацієнтів чоловічої статі, середнім віком ($67,7 \pm 4,3$) роки з клінічними проявами ГАС. Контрольну групу

(КГ) склали 18 практично здорових чоловіків, співставних за віком – $(65,4 \pm 3,7)$ років. Всі пацієнти з ГАС мали СПК, обумовлений атеросклерозом артерій нижніх кінцівок (ААНК) – їх хронічною ішемією I-II стадії за класифікацією Фонтейна-Покровського). Групу ГАС-1 склали 32 пацієнти, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом (ГПМКі) та мали хронічну ІХС без ознак перенесеного інфаркту міокарда. Групу ГАС-2 – 26 пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та клінічними ознаками атеросклеротичної енцефалопатії. Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) мали 11 і 9 хворих, компенсований цукровий діабет (ЦД) 10 і 7 пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2, відповідно. Всі пацієнти до включення в дослідження отримали інформацію, щодо характеру дослідження та підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критеріями виключення були: перенесене ГПМК за геморагічним типом, перенесене менш року до включення в дослідження ГПМКі, життєво небезпечні порушення серцевого ритму, зокрема, шлуночкові, подовження інтервалу Q-T, серцева недостатність ІІА ст. та більша за класифікацією М.Д. Стражеско-В.Х. Василенка, схильність до кровотеч, в тому числі наявність шлунково-кишкових або інших кровотеч в анамнезі, порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну < 25 мл/хв.), неконтрольована АГ, епізоди гіпотензії в анамнезі, проліферативна форма діабетичної ретинопатії, онкологічні захворювання.

Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження, в тому числі визначено вміст в крові креатиніну з розрахунком його кліренсу, печінкових трансаміназ, глюкози, показників ліпідного спектру – за загальноприйнятими методиками, ЕКГ, визначено кістчково-плечовий індекс (КПІ), [2]; оцінено відстань безбольової (ББДХ) та максимальної дистанції ходьби (МДХ); за даними Холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ), проведеного на апараті Кардіо Сенс К «ХАІ-МЕДИКА», визначено кількість та тривалість больових (БЕІМ) та безбольових епізодів ішемії міокарда (ББЕІМ); методом

доплерографії (на апараті HITACHI, ALOKA, AriettaS70) досліджено ступінь стенозу судин, швидкісні та об'ємні показники кровотоку в артеріях різних судинних басейнів: церебрального – а. carotis interna (ACI), феморального – а. femoralis communis (AFC) і а. tibialis posterior (ATP), визначено максимальну систолічну (PSV) та об'ємну швидкість кровотоку (VF), ультразвукові характеристики наявних АВ (їх розміри, структуру, поверхню, товщину фіброзної капсули, ядро, наявність неоваскуляризації) [4]. Всі пацієнти з ГАС мали ознаки нестабільності в декількох АВ – ступінь стенозу судини понад 50 %, об'єм ядра бляшки понад 40 % від її загального об'єму, товщину фіброзної капсули меншу за 0,6 мм та нерівність її поверхні. Методу імуноферментного аналізу визначення вмісту матричних металопротеїнази ММП-2 і ММП-9 у плазмі крові [14].

Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із ААНК та супутньою патологією, пацієнти груп ГАС отримували базисну терапію: ацетилсаліцилову кислоту (АСК), статини, блокатори β -адренорецепторів, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА), антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (за показами). Хворі зі стенокардією напруги за необхідності приймали нітрати.

Після базисного обстеження пацієнтам груп ГАС-1 та ГАС-2 додатково призначали Ц (50 мг двічі на добу) та ГАМК (250 мг двічі на добу). Пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2 обстежували двічі – до призначення Ц і ГАМК та через 12 тижнів комплексного лікування. Осіб КГ обстежували одноразово.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми IBM SPSS, версія 23, Med-Stat. Нормальність розподілення отриманих даних проводили методом Шапіро-Уїлка. При нормальному розподіленні розраховували середнє арифметичне значення показника (М) та стандартну похибку ($\pm SD$), при порівнянні значень використовували t-критерій Стюдента. При відмінному від нормального розподілу даних застосовували T-критерій Вілкоксона,

розраховували медіану, використовували перший та третій квартилі (Me (Q1–Q3), при порівнянні значень використовували для визначення достовірності динаміки показників застосовували метод попарно зв'язаних вибірок. Різницю між вибірками даних вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У хворих груп ГАС-1 і ГАС-2 при доплерографічному обстеженні були виявлені АБ в усіх досліджуваних судинах (АСІ, AFC, АТР) зі звуженням їх просвіту від 20 до 80 %. АБ з ознаками їх нестабільності [4] були виявлені в сонних та феморальних артеріях пацієнтів обох груп: в групі ГАС-1: в АСІ у 87,5 %, а в AFC у 78,1 %, а в групі ГАС-2 – відповідно у 46,2 і 76,9 % пацієнтів.

Усі пацієнти груп ГАС мали підтверджений СПК. У осіб КГ значення КПП коливались у межах норми – 0,92–1,20, а в групах ГАС-1 та ГАС-2 при первинному обстеженні були суттєво зниженими, складаючи $(0,68 \pm 0,09)$ і $(0,67 \pm 0,08)$ відповідно. Відсутність різниці між значеннями КПП свідчить про співставне ураження судин нижніх кінцівок в даних групах. Змінам КПП відповідало погіршення кровотоку в судинах. При первинному обстеженні в групах ГАС-1 і ГАС-2 значення VF були значно меншими, а PSV суттєво більшими, ніж відповідні показники в КГ (таблиця 1). Так, до лікування в групах ГАС-1 і ГАС-2 VF був нижчим ($p < 0,001$), ніж в КГ, відповідно в 2,4 і 2,2 рази в AFC, в 3,2 і 3,0 рази в АТР; та на 22,7 і 14,6 % ($p < 0,01$) в АСІ. Слід зауважити, що найбільш низькі значення VF в АСІ спостерігали в групі ГАС-1 – пацієнтів, які перенесли ГПМКі.

За результатами нашого дослідження рівні як ММП-2, так і ММП-9 у хворих обох груп на ГАС на тлі базисного лікування суттєво ($p < 0,01$) перевищували їх контрольні значення (Таблиця 2).

Як видно з таблиці 2, до лікування вихідні рівні ММП-2 в крові пацієнтів груп ГАС-1 та ГАС-2 були практично однаковими та достовірно (на 63,6%; $p < 0,01$) перевищували

аналогічний показник пацієнтів КГ. Вміст в крові ММП-9 в групах ГАС-1 і ГАС-2 не різнився ($p > 0,05$) та достовірно ($p < 0,01$) перевищував такий у пацієнтів КГ – на 68,2% в групі ГАС-1 на 77,6% в групі ГАС-2.

За даними літератури підвищення рівня ММП в крові пов'язане зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Зокрема відомо, що збільшення вмісту в крові ММП-2 пов'язане з високим ризиком смерті у пацієнтів з інфарктом міокарда, а збільшення вмісту ММП-9 у пацієнтів з ІХС є предиктором нестабільності атеросклеротичної бляшки [8, 9].

Проведений кореляційний аналіз вмісту в крові ММП-2 та ММП-9 з показниками VF в досліджуваних судинах пацієнтів груп ГАС-1 і ГАС-2 виявив наявність сильних зворотних кореляційних зв'язків між цими показниками до лікування в обох групах пацієнтів. Так, у групі ГАС-1 коефіцієнт кореляції між ММП-2 та VF у AFC склав $r = -0,79$ ($p < 0,05$), між ММП-2 і ММП-9 (з одного боку) та VF в АСІ (з другого) на стороні ураження судин – відповідно $r = -0,50$ та $r = -0,60$ ($p < 0,05$ в обох випадках). В групі ГАС-2 коефіцієнт кореляції між ММП-2 і ММП-9 та VF у AFC та в АСІ склав в усіх випадках $r = -0,80$ ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ГАС виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між об'ємним кровотоком в уражених судинах та вмістом в крові як ММП-2, так і ММП-9. Зважаючи на дані літератури відносно асоціації збільшення активності ММП з важкістю стенозу артерій, нестабільністю АБ та погіршенням прогнозу пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [5, 8] отримані дані вказують на необхідність проведення активної медикаментозної терапії хворих на ГАС з метою стабілізації НАБ та поліпшення прогнозу пацієнтів.

Після проведеного лікування з додаванням Ц та ГАМК впродовж 12 тижнів, пацієнти груп ГАС-1 і ГАС-2 відзначили покращення стану – зменшення больових відчуттів, слабкості та парестезій у нижніх кінцівках, збільшення дистанції ходьби ($p < 0,01$) порівняно з даними до лікування: ББДХ – на 67,8 і 68,5 % та МДХ – на 45,4 і 47,2 %, відповідно.

Таблиця 1

Показники кровотоку у пацієнтів досліджуваних груп та їх динаміка під впливом лікування

Досліджувані артерії	Показники	Контрольна група (n=18)	ГАС-1 (n=32)		ГАС-2 (n=26)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ACI	PSV, см/сек	73,4 (61,8; 84,2)	142,3 (126,7; 154,5)##	127,6* (117,9;142,5)	112,6 (97,6; 133,7)##	89,4 (74,3; 126,5)**
	VF, мл/хв	244,2 (197,8; 251,4)	188,7 (172,7; 198,4)###	212,5 (168,7; 235,4)*	208,5 (176,2; 232,5)##	231,0 (183,2; 254,1)*
AFC	PSV, см/сек	70,1 (57,6; 82,6)	77,8 (68,9; 88,4)#	75,2 (67,4; 82,1)	76,9 (62,5; 84,6)#	74,3 (53,6; 97,4)
	VF, мл/хв	204,6 (169,8; 221,7)	86,5 (72,3; 97,8)###	103,1 (84,3; 108,9)**	92,1 (72,3; 99,5)###	114,5 (87,5; 136,9)**
ATP	PSV, см/сек	48,4 (37,8; 64,6)	87,2 (74,7; 96,8)##	75,5** (59,6; 84,5)	85,6 (63,2; 97,4) ##	68,3 (51,7; 96,4)**
	VF, мл/хв	12,5 (8,6; 14,2)	3,9 (3,1; 5,3)###	5,7 (5,1; 7,3)***	4,1 (3,2; 5,7)###	6,2 (5,2; 7,8)***

Примітка. ACI – a. carotis interna; AFC – a. femoralis communis; ATP – a. tibialis posterior; PSV – максимальна систолічна швидкість кровотоку; VF – об'ємний кровоток; Відмінність значень показника порівняно з КГ: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; динаміка показника в процесі лікування достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблиця 2

Показники ММП-2 та ММП-9 у осіб КГ та пацієнтів груп ГАС-1 та ГАС-2 до та після лікування

Показники	Контрольна група (n=18)	ГАС-1 (n=32)		ГАС-2 (n=26)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ММП-2, ум.од/ мг білка	0,11 (0,09–0,12)	0,18 (0,17– 0,18)##	0,14 (0,13– 0,16)* #	0,18 (0,16– 0,19)##	0,12 (0,11– 0,12)**
ММП-9, ум.од/ мг білка	0,11 (0,08–0,11)	0,18 (0,17– 0,19)##	0,17 (0,16– 0,18)##	0,19 (0,19– 0,21)##	0,16 (0,16– 0,17)* #

Примітки: ММП – матриксна металопротеїназа; відмінність значень показника порівняно з КГ достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; динаміка показника в процесі лікування достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Збільшення дистанції ходьби та зменшення симптомів СПК співпадає зі збільшенням показників об'ємного кровотоку в артеріях нижніх кінцівок (див. табл. 1). Так, в результаті лікування VF в ATP в обох групах ГАС підвищився – у пацієнтів групи ГАС-1 на 46,2 %, у пацієнтів ГАС-2 – на 51,2 % ($p < 0,001$ в обох випадках), дещо менше збільшення VF спостерігали в AFC – відповідно на 19,2 та

24,3 % ($p < 0,01$ в обох випадках). Найменший, але достовірний ($p < 0,05$) приріст VF після проведеного лікування спостерігали в ACI – в групі ГАС-1 на 12,6 %, в групі ГАС-2 на 10,8 %.

За даними ХМ ЕКГ лікування сприяло зменшенню ($p < 0,01$) кількості больових та безбольових епізодів ішемії міокарда – у пацієнтів групи ГАС-1 на 16,4 і 18,5%, відповідно, у пацієнтів ГАС-2 – на 19,4 і 18,2%, відповідно.

Фракція викиду лівого шлуночка у групі ГАС-1 збільшилась з 52,3 до 56,7 % ($p<0,01$), а у групі ГАС-2 – з 43,5 до 52,6% ($p<0,001$).

Показники ліпідограми у пацієнтів обох груп ГАС, після проведеного лікування з додаванням Ц та ГАМК, покращилися переважно за рахунок зниження рівня тригліцеридів та підвищення вмісту в крові ліпопротеїдів високої щільності. Так, у групі ГАС-1 рівень ТГ знизився на 13,7 % ($p<0,001$), а рівень ЛПВЩ підвищився на 12,2% ($p<0,001$), а у групі ГАС-2 – відповідно на 14,3% ($p<0,001$) та 12,6% ($p<0,001$). Отримані нами дані можуть бути обумовленими гіполіпідемічними властивостями цилостазолу [10, 15, 16].

На тлі лікування виявлено позитивну динаміку рівнів ММП-2 та ММП-9 в плазмі крові (див. табл. 2). Найбільш значуще зменшення вмісту в крові ММП-2 (на 33,3 %; $p<0,01$) спостерігали пацієнтів групи ГАС-2, у 62,3 % яких рівень ММП-2 після лікування нормалізувався (середньогрупові значення показника також достовірно не відрізнялись від його рівнів в КГ). У пацієнтів групи ГАС-1, лікування також сприяло достовірному (на 22,2 %; $p<0,05$) зниженню рівня ММП-2, проте вміст його в плазмі не досяг контрольних значень. Достовірна динаміка ММП-9 на тлі прийому Ц та ГАМК була виявлена лише в групі ГАС-2 та характеризувалась її зменшенням на 15,8 % ($p<0,05$). В групі ГАС-1 достовірних змін рівня ММП-9 після лікування не спостерігали. Слід відзначити, що в групі ГАС-2 після лікування зберігались сильні зворотні кореляційні зв'язки між VF в АТР та ММП-2 ($r = -1,0$; $p<0,05$) і ММП-9 ($r = -0,80$; $p<0,05$). За даними ряду досліджень, зниження активності ММП-2 та ММП-9 забезпечує стійкість АБ та зменшує ризик повторних коронарних подій [5, 8, 9].

Таким чином, у хворих на ГАС з ураженням трьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, феморального) та наявністю нестабільних АБ, спостерігається значне підвищення рівнів ММП-2 та ММП-9, що асоціюється з дестабілізацією АБ і збільшує ризик розвитку повторних інфарктів та/або інсультів. Приєднання до стандартної терапії хворих на ГАС, які перенесли ГПМКі або інфаркт

міокарду (відповідно групи ГАС-1 і ГАС-2), Ц і ГАМК сприяє достовірному зниженню ММП-2 в обох групах, в тому числі його нормалізації у 62,3 % пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, та достовірному зменшенню ММП-9 в останніх; збільшенню VF в уражених судинних басейнах, суттєвому поліпшенню клінічного стану хворих, що може вказувати на стабілізацію первинно дестабілізованих АБ в досліджуваних судинних басейнах.

Таким чином, отримані дані свідчать про можливість стабілізації АБ у хворих на ГАС під впливом комплексного лікування з додаванням Ц і ГАМК.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГАС з ураженням трьох судинних басейнів (церебрального, коронарного та феморального) та наявністю ознак нестабільності атеросклеротичних бляшок, вміст в плазмі крові ММП-2 та ММП-9 значно ($p<0,01$) перевищував їх референтні значення, незважаючи на тривалу базову терапію, яка включала статини, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ або БРА, антиагреганти.
2. Приєднання до стандартної терапії хворих на ГАС, які перенесли ГПМКі або інфаркт міокарду (відповідно групи ГАС-1 і ГАС-2), цилостазолу і ГАМК сприяє достовірному зниженню ММП-2 в обох групах, в тому числі його нормалізації у 62,3 % пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, та достовірному зменшенню ММП-9 в останніх. У пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом під впливом такої комплексної терапії спостерігали також достовірне (на 15,8 %; $p<0,05$) зменшення вмісту в крові ММП-9.
3. Приєднання до базової терапії хворих на ГАС з НАБ цилостазолу та ГАМК сприяє достовірному збільшенню об'ємного кровотоку в артеріях феморального (в а. femoralis comunis $p<0,01$; в а. tibialis posterior $p<0,001$) та церебрального в АСІ ($p<0,05$) басейнів, а також зменшенню ($p<0,01$) проявів переміжної кульгавості та кількості больових і безбольових епізодів ішемії міокарда.

4. Отримані дані свідчать про можливість знизити ризики дестабілізації атеросклеротичних бляшок у хворих на ГАС, шляхом зниження рівня ММП -2 під впливом комплексного лікування з додаванням цилостазолу та ГАМК.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):111. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2017.12.014.
3. Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, Sluka M, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2018;162(1):10-17. DOI: 10.5507/bp.2018.004.
4. Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10121-33. DOI: 10.3390/ijms160510121.
5. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
6. Olejars W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. DOI: 10.3390/ijms21113946.
7. Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br J Surg*. 2002;89(6):680-94. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02099.x.
8. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, Tervahartiala T, Sorsa T, Pesonen E, et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(3):210-220. DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x.
9. Sebastiano M, Momi S, Falcinelli E, Bury L, Hoylaerts MF, Gresele P. A novel mechanism regulating human platelet activation by MMP-2-mediated PAR1 biased signaling. *Blood*. 2017;129(7):883-895. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724245.
10. de Havenon A, Sheth KN, Madsen TE, Johnston KC, Turan TN, Toyoda K, et al. Cilostazol for Secondary Stroke Prevention: History, Evidence, Limitations, and Possibilities. *Stroke*. 2021;52(10):e635-e645. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035002.
11. Lin MP, Meschia JF, Gopal N, Barrett KM, Ross OA, Ertekin-Taner N, et al. Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105581. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105581.
12. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. DOI: 10.3390/molecules24152678.
13. Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, Paraskevas S, Li X, Wang Q. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone. *Transplantation*. 2013;96(7):616-23. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829c24be. PMID: 23851932.
14. Crowther JR. The ELISA guidebook. *Methods Mol Biol*. 2000;149:III-IV, 1-413. DOI: 10.1385/1592590497.
15. Balinski AM, Preuss CV. Cilostazol. 2022 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Lee EJ, Kwon SU, Park JH, Kim YJ, Hong KS, Yu S, et al. PICASSO Investigators. Changes in High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Cardiovascular Events: A Post Hoc Analysis from the PICASSO Trial. *J Stroke*. 2020;22(1):108-118. DOI: 10.5853/jos.2019.02551.

PREDICTORS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE DESTABILIZATION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

¹ Lyzogub V., ¹ Motsak T., ² Savchuk O., ^{1,3} Kupchynska O., ¹ Kuzmenko L., ¹ Galych V.-S., ¹ Novik D. S.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

² NSC «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine;

³ State University «National Scientific Center named after Acad. M. D. Strazheska National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

tetianamihalovna@gmail.com

Background. The prevalence and negative impact of generalized atherosclerosis (GAS) on the prognosis of patients necessitates the search for drugs that can slow down the progression of the process.

Aim: to propose a complex of drugs capable of increasing the stability of atherosclerotic plaques in patients with GAS.

Materials and methods. 58 men with GAS aged (67.7 ± 4.3) years. Patients. divided into two groups: GAS-1 (n=32) with an ischemic stroke suffered more than a year ago and GAS-2 (n=26) with post-infarction cardiosclerosis. All patients had clinical manifestations of intermittent claudication. The control group consisted of 18 practically healthy men of similar age. The following were studied: the ankle-brachial index, walking distances, blood levels of MMP-2 and MMP-9, indicators of speed and volume of blood flow in three arteries (by the Doppler method), Holter ECG monitoring. After the initial examination against the background of basic therapy, which included statins, beta-blockers, ACE inhibitors or ARBs, antiplatelet agents, patients of GAS-1 and GAS-2 groups were additionally prescribed C (50 mg twice a day) and GABA (250 mg twice a day). Re-examination was carried out after 12 weeks of complex treatment.

Results. We found significantly ($p < 0.01$) higher levels of MMP-2 and MMP-9 in both groups of GAS and significantly ($p < 0.001$) lower values of volumetric blood flow (VF) in all studied vascular pools compared to CG. Adding C and GABA to the standard therapy contributed to a significant ($p < 0.05$) increase in VF indicators in all studied arteries, improvement in cerebral, coronary and peripheral clinical symptoms and a significant decrease in MMP-2 in both groups of GAS: by 22.2% ($p < 0.05$) in the GAS-1 group and by 33.3% ($p < 0.01$) in the GAS-2 group, and in 62.3% of GAS-2 patients, MMP-2 values reached the reference values; in addition, MMP-9 content also decreased significantly (by 15.8%; $p < 0.05$).

Conclusion. The obtained data indicate the expediency of using C and GABA as part of complex therapy in patients with GAS to reduce the level of MMP-2, as one of the important factors of destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. It is important to continue the search for pharmaceutical drugs capable of positively influencing the level of MMP-9.

Key words: generalized atherosclerosis, atheromatous plaque, metalloprotease, volume blood flow.