

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Воробйова Ольга Олександрівна

УДК 616.12-008.331.1-06:616.13-004.6]
-072/.073-085.225.2

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ, ПОКАЗНИКИ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ
ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПОХИЛОГО ТА
СТАРЕЧОГО ВІКУ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Крайдашенко Олег Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

Офіційні опоненти:

Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Кошля Володимир Іванович**;

доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх хвороб № 4 Одеського національного медичного університету МОЗ України **Ковалевська Людмила Андріївна**.

Захист відбудеться «28» травня 2014 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «18» квітня 2014 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В даний час Україна займає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС). В середині першого десятиліття ХХІ століття цей показник перевищив 600 випадків на 100 тис. населення, що у відносних цифрах становить більше 65% в структурі серцево-судинної смертності, а також більше 40% - у структурі загальної смертності [Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М., 2007]. До даного захворювання в більшій мірі схильні пацієнти старших вікових категорій. У США більше половини випадків гострого інфаркту міокарда зафіксовано у пацієнтів, старших за 65 років [Батюшин М.М., 2006], 30% випадків - в осіб, старших за 75 років. Близько 80% фатальних інфарктів міокарда відзначені у пацієнтів, старших за 65 років [Лішневська В.Ю., Коберник Н.М., 2009]. Під час старіння порушується функціональний стан судинного ендотелію, що є патогенетичним механізмом прогресування захворювання в результаті дії інших факторів ризику [Ковалевська Л.А., 2010].

У пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС залишаються маловивченими питання патогенезу ендотеліальної дисфункції, параметрів оксидативного стресу, характеру ішемічних змін, стану вегетативної регуляції серцевої діяльності. Вивчено вплив оксидативного стресу на дестабілізацію судино-тромбоцитарного гемостазу при атерогенній патології, але дані про патогенетичні механізми прогресування змін в судинній системі у пацієнтів похилого та старечого віку поодинокі та часто суперечливі [Halon DA, Adawi S., Dobrecky-Mery I., Lewis BS, 2004; Patel MR, Roe MT, 2002].

Становить інтерес дослідження вегетативного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ІХС похилого та старечого віку. Деякі патогенетичні механізми захворювання можуть бути уточнені при призначенні у складі комбінованої терапії даним пацієнтам метаболітотропного кардіоміопротектора (МК), який містить L-аргінін - джерело NO (NO), та бере участь у регуляції судинного тонусу [Jahangir E., Vita JA, Handy D. et al., 2009]. Іншим складовим МК є інозин – пуриновий нуклеозид, попередник аденілових моновуклеотидів, який надає позитивний вплив на міокардіальний метаболізм, через підвищення активності ферментів циклу Кребса, збільшує толерантність обмінних процесів до гіпоксії [Veres G., Radovits T., Seres L. et al.]. Це стало передумовою для виконання цього дослідження. Передбачається, що застосування цього МК в геріатричній практиці може бути патогенетично обґрунтованим і раціональним. У той же час, лише в поодиноких роботах обговорюються питання вегетативного стану, системної гемодинаміки, показників оксидативного стресу у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС в процесі лікування при застосуванні кардіопротекторів.

Все вищевказане зумовило актуальність теми дослідження, а також необхідність комплексного вивчення показників зміни функціонального стану судинного ендотелію, параметрів оксидативного стресу, характеру ішемічних змін, стану вегетативної нервової системи у хворих на ІХС похилого та старечого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету «Клініко-біохімічні аспекти діагностики та корекції ендотеліальної дисфункції у осіб з серцево-судинною патологією» (№ держ. реєстрації 0108U005111). Дисертантка є співвиконавцем теми.

Мета дослідження. Оптимізувати діагностику та лікування ІХС (стабільна стенокардія напруги II і III функціональних класів) у хворих похилого та старечого віку шляхом визначення порушень тіол-дисульфідного балансу та вільно-радикальних процесів у формуванні ендотеліальної дисфункції, ішемічних і вегетативних змін міокарда, порушень якості життя та використання в терапії засобів метаболічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічне і прогностичне значення порушень тіол-дисульфідного балансу хворих на ІХС похилого та старечого віку.
2. Вивчити показники оксидативного стресу і рівень антиоксидантної системи у хворих на ІХС похилого та старечого віку.
3. Оцінити функціональний стан судинного ендотелію у хворих на ІХС похилого та старечого віку.
4. Виявити характер ішемічних змін міокарда, порушень вегетативного забезпечення серцевої діяльності та показники якості життя у пацієнтів старшого віку.
5. Дослідити вплив базисної фармакотерапії на показники, які вивчаються, у хворих на ІХС похилого та старечого віку.
6. Обґрунтувати клінічну ефективність засобу метаболічної корекції у комплексному лікуванні хворих на ІХС похилого та старечого віку.

Об'єкт дослідження: стабільна стенокардія напруги II і III функціонального класу (ФК) у хворих похилого та старечого віку.

Предмет дослідження: тіол-дисульфідний баланс, метаболізм NO та процеси окисної модифікації білків у осіб похилого та старечого віку зі стабільною стенокардією напруги II і III функціональних класів.

Методи дослідження: Загальноклінічне обстеження, добове моніторування ЕКГ із аналізом ішемічних змін і варіабельності серцевого ритму, визначення маркерів окисної деструкції білків – альдегідфенілгідразонів;

кетонфенілгідразонів, метаболізм NO сироватки крові, активність NO-синтази, нітротирозину, визначення рівня активності ферментів антиоксидантного захисту та флюорометричне визначення відновленого й окисленого глутатіону, анкетування пацієнтів щодо якості життя (опитувальники SF-36 і SAQ); статистичні методи: параметричні (при необхідності – непараметричні), однофакторний дисперсійний, кореляційний (Pearson, Spearman), регресійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримані нові дані щодо клінічного та прогностичного значення порушень тіол-дисульфідного балансу у хворих на ІХС похилого та старечого віку. Встановлені особливості взаємозв'язку між формуванням і прогресуванням ендотеліальної дисфункції і рівнем оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, стану вегетативної нервової системи й якості життя при стабільній стенокардії напруги II та III ФК у хворих похилого та старечого віку. Визначені особливості змін стану метаболізму NO у хворих на ІХС старших вікових груп. Доведено достовірний негативний вплив гіпернітротирозинемії на показники варіабельності серцевого ритму. Визначено характер асоціації ішемічних змін міокарда, порушень вегетативного забезпечення серцевої діяльності й показників якості життя у пацієнтів старшого віку. Вперше доведена доцільність включення засобу метаболічної корекції до складу комбінованої терапії з метою корекції виявлених порушень та оцінена його клінічна ефективність. Обґрунтовано застосування та визначено вплив терапії метаболітотропного кардіоміопротектора на функціональний стан васкулярного ендотелію, динаміку ішемічних змін міокарда, порушення вегетативного балансу серця та показники якості життя у пацієнтів похилого та старечого віку при стабільній стенокардії напруги II та III ФК.

Практичне значення одержаних результатів. Робота є комплексним дослідженням, у якому показана необхідність оцінки стану оксидативного та тіол-дисульфідного статусу у хворих на ІХС похилого та старечого віку для можливої терапевтичної корекції. Сформульовані та клінічно апробовані удосконаленні підходи до діагностики порушень окисних процесів та тіол-дисульфідного балансу у хворих на ІХС похилого та старечого віку. Доведено можливість об'єднувального визначення рівня співвідношення відновленого/окисленого глутатіону й активності супероксиддисмутази щодо прогнозування ризику розвитку ішемічних ускладнень у пацієнтів похилого та старечого віку. Запропоновано комплексну оцінку функції судинного ендотелію, метаболізму глутатіону та NO, параметрів оксидативного стресу, як факторів, які пов'язані з різноспрямованою динамікою змін вегетативного забезпечення серця у хворих похилого та старечого віку зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК. Доведено взаємозв'язок між показниками системної гемодинаміки, параметрами тіол-дисульфідного балансу, змінами функціонального стану васкулярного

ендотелію та якістю життя хворих. Клінічне дослідження дало можливість удосконалити патогенетичну терапію стабільної стенокардії напруги шляхом додання МК до складу базисної терапії. Показано переваги застосування МК на фоні базисної терапії з метою нормалізації функції судинного ендотелію та вегетативної регуляції серцевої діяльності, зниження тривалості епізодів ішемії міокарда, поліпшення якості життя даної категорії пацієнтів.

Основні результати проведеного дослідження широко впроваджені в практику та використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в роботі відділень терапевтичного профілю ДЗ «Обласний госпіталь для інвалідів Великої Вітчизняної війни» м. Дніпропетровськ, КУ «Токмацька центральна районна лікарня», КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, ЗП «Запорізька АЕС» ДПНАЕК ЕнергоАТС м. Енергодар, «Верхньорогачинська центральна районна лікарня» смт Верхній Рогачик Херсонської області, КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня» смт Нововоронцовка Херсонської області. Результати проведеного дослідження також впроваджені та використовуються у навчальному процесі кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету, кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, кафедри терапії, клінічної фармакології і ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи особисто сформульовано мету та задачі дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук з аналізом відповідної наукової літератури, здійснено весь клінічний етап обстеження пацієнтів й осіб контрольної групи, самостійно проведено призначення лікарської терапії пацієнтам похилого та старечого віку зі стенокардією напруги, контроль показників після проведеного лікування. Лабораторні дослідження здійснювалися за особистою участю здобувача. Автором самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які були опубліковані в статтях і оприлюднені в доповідях. Автором особисто написані та оформлені розділи дисертації та автореферат. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи висвітлені і обговорювалися на регіональній конференції лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної хвороби серця» (м. Запоріжжя, 2007); XXV Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Харків, 2008); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології,

присвяченій 90-річчю професора О.О.Столярчука, «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина» (м. Вінниця, 2010); 71 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки, «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2011); Всеукраїнській конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація ХХІ століття - крок у майбутнє», присвяченій дню науки (м. Запоріжжя, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (для молодих учених та студентів) (м. Запоріжжя, 2013).

Матеріали дисертації були апробовані на спільному засіданні кафедр клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, внутрішніх хвороб №2 і №3, кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і ОЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (31.05.2013 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях; 2 – в журналах, які входять до наукометричних баз; 6 написано без співавторів.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 159 сторінках машинописного тексту, складається з таких частин: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. В роботі наведено 4 рисунки, міститься 41 таблиця. Список літератури складається з 294 джерел, з них 61 кирилицею і 233 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на даних комплексного дослідження та динамічного спостереження за 121 пацієнтом (68 – чоловіки, 53 - жінки) похилого та старечого віку (середній вік $78,75 \pm 0,62$ років, тривалість стенокардії $7,92 \pm 0,29$ років) зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК. В якості контролю обстежена група з 31 особи (14 чоловіків та 17 жінок) без клінічних ознак серцево-судинної патології (середній вік склав $76,23 \pm 0,74$ роки). В основній групі було проведено розподіл хворих на групи за статтю (68 чоловіків та 53 жінки), віком (похилого – 60-74 роки (59 осіб) та старечого – 75-89 років (62 особи)), функціональним класом стабільної стенокардії напруги (II ФК (n=71) і III ФК (n=50)), згідно з показником тіол-дисульфідного балансу (значення співвідношення відновлюваної та окисної форм глутатіону (ГЛУВ/ГЛУО), з ГЛУВ/ГЛУО більше 5,5 у.о. (n=83) та менше 5,5 у.о. (n=38)). Всім обстеженим пацієнтам основної групи, а також практично здоровим особам було

проведено рутинне загальноклінічне обстеження, а також ряд спеціальних інструментальних і лабораторних досліджень, що дозволило реалізувати мету та завдання дослідження. Для оцінки ВСР використовували добовий запис кардіоінтервалограми (апарат «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Україна)), аналізували часові та частотні показники. Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень CM-5 і CS-2, аналізували тривалість депресії сегменту ST протягом доби, а також глибину депресії сегменту ST.

Для оцінки якості життя обстежених осіб проводили анкетування пацієнтів за допомогою опитувальників «SF-36» (російська версія), а також Сіетлського опитувальника для стенокардії «SAQ» (російська версія). Для оцінки оксидативного стресу в плазмі крові визначали продукти окисної модифікації білка за реакцією взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофенілгідрозонів. Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі визначали за якісної реакції з реактивом Гріса. Також оцінювали активність NOS (згідно з оригінальною методикою (Колесник Ю.М., 2005)) та СОД (згідно з рівнем утворення формагану з нітросинього тетразолію (Чевари С., Чаба И., 1998)). Антиоксиданту активність плазми крові оцінювали за каталазою, а також співвідношенням рівня окисленого та відновленого глутатіону (флюорометричне визначення згідно з методикою (Колесник Ю.М., 2005)). Усі зазначені показники досліджувалися до та після курсу терапії (тривалість 90 діб) з додаванням МК (n=33) або на тлі тільки базисної (n=36) терапії (нітрати, β -адреноблокатори, дезагреганти, статини). МК призначали по 1 таблетці (містить 100 мг L-аргініну) 3 рази на добу. Досліджувані величини представлені у вигляді: вибіркове середнє значення $\pm$ стандартне відхилення вибіркового середнього значення (при рівні значущості 0,05). Оцінку відмінностей вибірових сукупностей проводили з використанням F-критерія R. Fisher. При нормальному характері розподілу досліджуваних варіант відмінності середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою параметричних методів статистичного аналізу. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, що виражені в кількісній шкалі, проводилася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Spearman R. - R. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак проводилася за допомогою регресійного аналізу. Наявність і ступінь впливу можливих факторів на кінцевий результат проводили за одно-і двофакторною схемою дисперсійного аналізу. Для статистичної обробки результатів дослідження використовували ліцензійну програму «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) на кафедрі медичної інформатики ЗДМУ, «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2010».

Результати дослідження. При аналізі ішемічних змін міокарда обстежених осіб було показано, що у пацієнтів похилого віку загальна тривалість депресії ST

була менша на 88,01% ($p<0,05$), по каналу В - на 83,68 % ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою. У більш старшій віковій групі різниця склала 89,38% ($p<0,05$) і 85,43% ($p<0,05$), відповідно. Максимальне значення депресії сегменту ST у осіб старечого віку по каналу А було в 6,6 раза ($p<0,05$) і 38,19% ($p<0,05$) більше, ніж у контрольній групі та у пацієнтів більш молодшої вікової групи, відповідно; по каналу В відмінності склали в 3,8 раза ($p<0,05$) і 37,79% ($p<0,05$), відповідно. Виразність депресії сегменту ST у пацієнтів з ІІІ ФК стабільної стенокардії напруги по каналу А була на 50,26% ($p<0,05$) більшою, ніж у пацієнтів з ІІ ФК стенокардії, по каналу В відмінності склали 48,96% ($p<0,05$).

При наростанні явищ тіол-дисульфідного дисбалансу у пацієнтів з ІХС похилого та старечого віку збільшується частота та виразність ішемічних епізодів. Так, у осіб контрольної групи тривалість депресії ST у порівнянні з даними пацієнтів основної групи при співвідношенні ГЛУВ/ГЛУо вище 5,5 у.о. по каналу А було нижче на 88,07% ($p<0,05$), по каналу В різниця склала 83,74% ($p<0,05$). При нижчих значеннях співвідношення ГЛУВ/ГЛУо різниця склала 89,99% ($p<0,05$) і 86,26% ($p<0,05$), відповідно. При співвідношенні ГЛУВ/ГЛУо менше, ніж 5,5 у.о. депресія ST по каналу А була на 64,02% ($p<0,05$) більше, ніж у пацієнтів з більшими значеннями співвідношення ГЛУВ/ГЛУо, по каналу В – на 63,30% ($p<0,05$), відповідно.

У процесі дослідження були проаналізовані особливості ВСР у хворих на ІХС похилого та старечого віку різних вікових категорій. У пацієнтів старечого віку було відмічено зростання симпатичної активності (співвідношення симпатовагального балансу суттєво збільшувалось): різниця з відповідним значенням контрольної групи, а також показниками пацієнтів похилого віку склала 67,33% ($p<0,05$) і 37,96% ($p<0,05$), відповідно. Показник SDNN в основній групі в осіб похилого та старечого віку був нижчий за такий у контрольній групі на 32,89% ($p<0,05$) і 37,99% ($p<0,05$), відповідно. Аналіз парасимпатичної активності в досліджуваних групах продемонстрував прогресивне зниження вагусних впливів на серцеву діяльність з віком. Спектральна потужність в області високих частот у пацієнтів похилого та старечого віку була на 54,29% ($p<0,05$) і 63,38% ($p<0,05$), відповідно, нижча, ніж у контрольній групі. Показник TP також був максимальним у контрольній групі, різниця з пацієнтами основної групи в осіб різних вікових категорій (похилого та старечого віку) склала 74,11% ($p<0,05$) і 103,73% ($p<0,05$) відповідно. Часові показники демонстрували прогресуюче зниження парасимпатичної активності з віком. Показник rMSSD у практично здорових осіб був вище на 55,0% ($p<0,05$), ніж у пацієнтів похилого віку. В осіб старечого віку спостерігалось подальше зниження цього параметра, в порівнянні з контрольною групою і пацієнтами похилого віку, на 44,03 % ($p<0,05$) і 13,25% ($p<0,05$), відповідно.

При зниженні толерантності до фізичного навантаження при III ФК стабільної стенокардії у пацієнтів основної групи показник LF/HF значно зростає, різниця з відповідним значенням контрольної групи, а також у пацієнтів з II ФК стенокардії склала 81,19% ($p < 0,05$) і 51,87% ($p < 0,05$), відповідно. Показник SDNN в основній групі при II і III ФК стабільної стенокардії був нижчим за такий у контрольній групі на 29,32% ($p < 0,05$) і 44,28% ($p < 0,05$), відповідно. У досліджуваних групах при оцінці парасимпатичної активності виявлене прогресивне зниження вагусних впливів на серцеву діяльність у міру збільшення ФК стабільної стенокардії напруги. Спектральна потужність в області високих частот у пацієнтів з II та III ФК стенокардії була на 45,93% ($p < 0,05$) і 77,44% ($p < 0,05$), відповідно, нижче, ніж у контрольній групі. Показник TP також був максимальним у контрольній групі, різниця з пацієнтами основної групи склала 65,82% ($p < 0,05$) і 132,54% ($p < 0,05$), відповідно, при II та III ФК стенокардії. Показник rMSSD в осіб контрольної групи був вищим на 44,26% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з II ФК стенокардії. При III ФК стенокардії даний показник був нижчим, ніж в контрольній групі та в пацієнтів з II ФК стенокардії, на 52,90% ($p < 0,05$) і 32,05% ($p < 0,05$), відповідно.

Вивчення ВСР у хворих на ІХС похилого та старечого віку в залежності від порушень тіол-дисульфідного балансу показало, що посилення останнього характеризувалося значним збільшенням симпатичної активності, при цьому показник симпатовагального балансу різко збільшувався, різниця з відповідними значеннями осіб контрольної групи та пацієнтів з вищим значенням співвідношення ГЛУв/ГЛУо склала 101,49% ($p < 0,05$) і 69,58% ($p < 0,05$), відповідно. Показник SDNN в основній групі при високому та низькому співвідношенні ГЛУв/ГЛУо був нижчим, ніж його значення в основній групі на 32,59% ($p < 0,05$) і 41,85% ($p < 0,05$), відповідно. Аналіз парасимпатичної активності в досліджуваних групах показав прогресивне зниження вагусних впливів на серцеву діяльність у міру збільшення рівня в крові окисленого глутатіону. Показник rMSSD в осіб контрольної групи був вищим на 44,57% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із співвідношенням ГЛУв/ГЛУо більше 5,5 у.о. У свою чергу, цей показник при меншому значенні ГЛУв/ГЛУо був нижче, ніж у контрольній групі та у пацієнтів з високим рівнем відновленого глутатіону на 59,56% ($p < 0,05$) і 41,54% ($p < 0,05$), відповідно. Фактор статі не мав впливу на показники ВСР у пацієнтів основної групи.

При оцінці стану метаболізму NO та нітрозуючого стресу в обстежених осіб в залежності від віку показано, що у пацієнтів старечого віку спостерігалися максимальні зміни у вигляді зниження рівня нітратів: відмінності з відповідними показниками осіб похилого віку склала 14,14% ($p < 0,05$), з контрольною групою різниця досягала 43,41% ($p < 0,05$). У пацієнтів похилого віку різниця склала

34,10% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. При оцінці вмісту синтази NO відзначено, що у хворих старечого віку даний показник був нижчим, ніж у осіб похилого віку на 19,65% ($p < 0,05$), а також у порівнянні з контрольною групою на 46,00% ($p < 0,05$). У пацієнтів основної групи з віком відзначено більш високий вміст нітротирозину, що статистично значуще перевищує відповідне значення контрольної групи на 98,22% ($p < 0,05$) і 84,32% ($p < 0,05$) в осіб старечого та похилого віку, відповідно. Зафіксована достовірна різниця за даним показником між пацієнтами основної групи різних вікових категорій, що склала 7,01% ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи з III ФК стабільної стенокардії напруги різниця за рівнем нітратів з відповідними показниками осіб з II ФК стенокардії склала 15,12% ($p < 0,05$), з контрольною групою відмінності досягли 44,65% ($p < 0,05$). У пацієнтів з II ФК стенокардії різниця в порівнянні з контрольною групою склала 34,79% ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка була виявлена для синтази NO: у хворих з III ФК стенокардії даний показник був нижчим, ніж у пацієнтів з II ФК стенокардії на 24,32% ($p < 0,05$), а також у порівнянні з контрольною групою на 49,13% ($p < 0,05$). При посиленні ФК стенокардії у пацієнтів основної групи відзначено істотне збільшення вмісту нітротирозину, яке було достовірно вище, ніж в контролі, на 83,10% ($p < 0,05$) і 103,29% ($p < 0,05$), відповідно, при II і III ФК стенокардії. Відзначена достовірна різниця за даним показником між пацієнтами з різним ФК стенокардії, що склала 9,93% ($p < 0,05$).

При визначенні співвідношення ГЛУВ/ГЛУО нижче, ніж 5,5 у.о., в осіб основної групи, відзначалося максимальне зниження рівня нітратів: різниця з аналогічними даними осіб з більш високим співвідношенням ГЛУВ/ГЛУО склала 28,71% ($p < 0,05$), з контрольною групою розбіжності були ще більш істотними та склали 52,11% ($p < 0,05$). За мірою зниження співвідношення ГЛУВ/ГЛУО у пацієнтів основної групи відзначено прогресивне зростання вмісту нітротирозину, який у пацієнтів основної групи був достовірно вище, ніж у контрольній, на 105,67% ($p < 0,05$) і 84,93% ($p < 0,05$), відповідно, при низькому і високому співвідношенні ГЛУВ/ГЛУО. Стать не вплинула на стан нітрозуючого стресу.

В обстежених осіб різної статі в основній групі не було виявлено достовірних відмінностей за рівнем нітратів, активності NO-синтази та нітротирозину.

Зі збільшенням віку, за даними наших досліджень, порушувалася функція антиоксидантних систем. Вміст каталази у пацієнтів старечого віку був на 19,89% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у пацієнтів похилого віку, та на 66,82% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у контрольній групі. Різниця між двома останніми зазначеними групами була достовірною та склала 58,57% ($p < 0,05$). Різниця за вмістом СОД в осіб різних вікових категорій склала 19,60% ($p < 0,05$), у пацієнтів похилого та старечого віку

розглянутий показник був на 59,25% ($p<0,05$) і 67,23% ($p<0,05$), відповідно, нижче в порівнянні з аналогічним значенням контрольної групи. Відзначено прогресуюче порушення антиоксидантних систем у міру зростання ФК стенокардії. Вміст каталази у пацієнтів з III ФК стенокардії був на 27,13% ($p<0,05$) нижчим, ніж у пацієнтів основної групи з II ФК стенокардії, а також на 69,49% ($p<0,05$) нижче в порівнянні з контрольною групою. Різниця між двома останніми зазначеними групами також була достовірною та склала 58,13% ($p<0,05$). При збільшенні ФК стабільної стенокардії напруги зареєстровано достовірне зниження вмісту СОД у хворих похилого та старечого віку. Різниця між відповідними значеннями в осіб з II та III ФК стенокардії склала 24,80% ($p<0,05$), а їх значення були на 59,16% ($p<0,05$) і 69,29% ($p<0,05$), відповідно, нижче в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи.

При аналізі антиокислювальних систем в залежності від вираженості порушень тіол-дисульфідного балансу показано їх прогресуючий зсув у міру збільшення вмісту окислених фракцій глутатіону. Так, вміст каталази в осіб із співвідношенням ГЛУВ/ГЛУО меншим за 5,5 у.о. був на 37,04% ($p<0,05$) нижчим, ніж у пацієнтів основної групи з більш високими значеннями ГЛУВ/ГЛУО, а також на 73,50% ($p<0,05$) нижчим, ніж у контрольній групі. При зниженні співвідношення ГЛУВ/ГЛУО відзначено достовірне зниження вмісту СОД у пацієнтів основної групи, різниця між значеннями в осіб з високим і низьким співвідношенням ГЛУВ/ГЛУО склала 31,39% ($p<0,05$), у свою чергу, їх середні значення були на 59,34% ($p<0,05$) і 72,10% ($p<0,05$), відповідно, нижчими, ніж у контрольній групі.

Рівень відновленого глутатіону в пацієнтів основної групи зменшувався з віком. У хворих похилого віку розглянутий показник виявився нижчим, ніж у контрольній групі, на 37,87% ($p<0,05$), в осіб старечого віку – на 46,18% ($p<0,05$). Різниця між особами різних вікових категорій виявилася достовірною та склала 15,44% ($p<0,05$). Рівень окисленого глутатіону з віком мав тенденцію до збільшення, відмінності в порівнянні з контрольною групою були достовірними та склали 38,66% ($p<0,05$) і 51,55% ($p<0,05$), відповідно, в осіб похилого та старечого віку. Співвідношення ГЛУВ/ГЛУО у хворих на ІХС похилого та старечого віку було значно нижче, ніж у контрольній групі. Різниця для пацієнтів похилого віку склала 65,29% ($p<0,05$), в більш старшій віковій групі – 72,06% ($p<0,05$). Між пацієнтами основної групи різного віку різниця стосовно ГЛУВ/ГЛУО була достовірною та склала 24,24% ($p<0,05$).

Показники рівня відновленого глутатіону у хворих основної групи зменшувався у міру збільшення ФК стенокардії. У пацієнтів з II ФК стенокардії він був нижчим, ніж у контрольній групі, на 38,51% ($p<0,05$), в осіб з III ФК стенокардії – на 47,27% ($p<0,05$). Різниця між пацієнтами з II та III ФК стенокардії

виявилася достовірною та склала 16,62% ($p<0,05$). Вміст окисленого глутатіону, навпаки, збільшувався в основній групі, відмінності в порівнянні з контрольною групою були достовірними та склали 39,69% ($p<0,05$) і 53,09% ($p<0,05$), відповідно, при II та III ФК стенокардії.

Між особами чоловічої і жіночої статі в основній групі достовірних відмінностей за станом тіол-дисульфідного балансу не отримано.

При аналізі особливостей карбонільного стресу в обстежених осіб у залежності від віку показано, що як спонтанні, так і стимульовані АФГ були меншими у практично здорових осіб, у пацієнтів похилого віку ці показники були достовірно вищими на 73,24% ($p<0,05$) і 21,33% ($p<0,05$), відповідно, а в більш старшій віковій групі – на 107,75% ($p<0,05$) і 38,46% ($p<0,05$), відповідно. В основній групі, згідно з отриманими даними, відзначене підвищення спонтанних і стимульованих КФГ. У пацієнтів старечого віку дані показники були вищими, ніж у контрольній групі, на 90,91% ($p<0,05$) і 56,64% ($p<0,05$), в осіб похилого віку – на 64,69 % ($p<0,05$) і 21,68% ($p<0,05$), відповідно.

Спонтанні та стимульовані АФГ мали мінімальні значення в осіб контрольної групи, у пацієнтів з II ФК стенокардії досліджувані показники були вище на 71,13% ($p<0,05$) і 19,93% ($p<0,05$), відповідно, у пацієнтів з III ФК стенокардії – на 118,31% ($p<0,05$) і 44,76% ($p<0,05$), відповідно. Відзначені достовірні відмінності за цими параметрами між особами основної групи з різним ФК стенокардії. При III ФК стенокардії спонтанні та стимульовані КФГ були вищими, ніж у контрольній групі, на 98,95% ($p<0,05$) і 56,86% ($p<0,05$), при II ФК стенокардії – на 63,29 % ($p<0,05$) і 27,21% ($p<0,05$), відповідно.

При вивченні патогенетичних аспектів ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС та оцінці не тільки ступеня/спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними, був проведений регресійний аналіз. У регресійну модель в якості незалежної змінної (предиктора) включали параметри тіол-дисульфідного балансу (значення співвідношення відновленого до окисленого глутатіону), а в якості залежної змінної використовували показник концентраційної величини нітротирозину. Як свідчать дані, що були отримані в ході регресійного аналізу, взаємозв'язок між величиною ГЛУВ/ГЛУО та значенням нітротирозину найбільш адекватно характеризувала модель регресії логарифмічного вигляду:

$$\text{нітротирозин} = 373,2425 - 117,911 \cdot \log_{10}(X), \quad (1)$$

$R=0,49$, $R^2=0,24$, нормований $R^2=0,23$ при $F=14,29$ ($p<0,001$). При значеннях ГЛУВ/ГЛУО менше, ніж 6 у.о., практично всі значення нітротирозину перевищували 260 нмоль/л.

При аналізі результатів анкетування за опитувальником SF-36 показано, що у пацієнтів похилого віку різниця за кількістю балів у порівнянні з контрольною

групою склала 22,43% ($p < 0,05$), у хворих старечого віку відмінності з контрольною групою досягали 33,61% ($p < 0,05$).

Показник SAQ у пацієнтів похилого віку в порівнянні з пацієнтами старшої вікової був вище на 23,59% ($p < 0,05$), а в останніх розглянутий показник був нижчим, ніж в контрольній групі, на 36,94% ($p < 0,05$). При оцінці даних опитувальника SF-36 було виявлено, що в осіб з II та III ФК стенокардії різниця за кількістю балів у порівнянні з контрольною групою становила 22,25% ($p < 0,05$) та 36,54% ($p < 0,05$), відповідно. Показник SAQ у осіб з II ФК стенокардії в порівнянні з пацієнтами з III ФК стенокардії був вище на 25,94% ($p < 0,05$), а в останніх розглянутий показник був нижчим, ніж в контрольній групі, на 38,99% ($p < 0,05$).

У пацієнтів з різною вираженістю порушень тіол-дисульфідного балансу при оцінці якості життя було з'ясовано, що при співвідношенні ГЛУВ/ГЛУО більше за 5,5 у.о. різниця за кількістю балів, згідно з опитувальником SF-36, в порівнянні з контрольною групою становила 20,66% ($p < 0,05$), при співвідношенні менше, ніж 5,5 у.о., ця різниця досягала 44,55% ($p < 0,05$). Показник SAQ у вигляді суми отриманих за опитувальником балів при співвідношенні ГЛУВ/ГЛУО більше за 5,5 у.о. та менше за 5,5 у.о. був меншим, ніж у контрольній групі, на 22,71% ($p < 0,05$) та 44,95% ($p < 0,05$), відповідно. Між пацієнтами з різним співвідношенням ГЛУВ/ГЛУО відмінності за показником SAQ були достовірними та склали 40,39% ($p < 0,05$).

Також була проведена оцінка ефективності МК на фоні базисної терапії у можливості корекції виявлених патологічних змін з боку досліджуваних показників. У хворих основної групи, що приймали на фоні базисної терапії МК протягом 3 місяців, відмічено достовірне збільшення вмісту нітратів у сироватці крові в порівнянні з вихідними даними на 30,69% ($p < 0,05$) при 13,31% у групі без МК. Істотно зріс у крові в обстежуваних осіб вміст NOS – на 25,80% ($p < 0,05$), а в групі тільки базисної терапії приріст активності NOS склав усього 2,08% ($p > 0,05$). Вміст нітротирозину, навпаки, в процесі лікування знижувався, різниця за даним показником склала 28,73% (vs 6,28% у групі порівняння). Причому, при зіставленні цих показників з аналогічними у групі базисної терапії без МК також виявилася достовірна різниця: 35,8% для нітратів, майже в 3 рази для NOS і 28,32% для нітротирозину, відповідно ($p < 0,05$ для усіх випадків).

У групі хворих основної групи, які отримували МК на фоні базисної терапії, виявлено достовірне збільшення вмісту в сироватці крові каталази (на 41,14% ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними даними, у групі без МК вказаний показник склав близько 5%), а також СОД (на 81,37%, $p < 0,05$; причому, у групі хворих без МК зазначена різниця склала 25,16%). Ці дані свідчать про зниження інтенсивності явищ оксидативного стресу за рахунок підвищення рівня

показників, що характеризують функціональну активність антиоксидантних систем саме при додаванні МК до базисної терапії (різниця показників після лікування склала для СОД та каталази 83,5% ($p<0,05$) і 16,75% ($p<0,05$), відповідно).

Рівень відновленого глутатіону в осіб основної групи в процесі лікування з МК збільшувався на 25,74% ($p<0,05$), без МК - на 15,58% ($p<0,05$). Вміст окисленого глутатіону, навпаки, знижувався, різниця в порівнянні з вихідними даними склала 17,99%, $p<0,05$), причому також виявилася достовірною різниця між показниками після лікування (на тлі базисної терапії у порівнянні з додаванням МК), яка склала для відновленого та окисленого глутатіону 29,89% ($p<0,05$) та 18,14% ($p<0,05$), відповідно.

Вміст спонтанних АФГ після прийому МК на фоні базисної терапії знизився на 19,26% ($p<0,05$), стимульовані АФГ – на 20,23% ($p<0,05$). Вміст спонтанних КФГ у хворих на ІХС похилого та старечого віку, що отримували МК, знизився через 3 місяці лікування на 19,06% ($p<0,05$), стимульованих КФГ – на 19,49% ($p<0,05$). Слід відмітити також наявність достовірних відмінностей між цими параметрами після лікування (на тлі тільки базисної терапії динаміка виявилася значно гірша у порівнянні з додаванням МК – 19,27% та 67,92% для спонтанних АФГ та КФГ, відповідно ($p<0,05$)).

В осіб, які отримували МК на фоні базисної терапії, виявлено підвищення показника SF-36 на 15,16% ($p<0,05$). В осіб, які отримували тільки базисну терапію, зміни в порівнянні з вихідними даними були відсутні. Сума балів, за опитувальником SAQ, у пацієнтів, що приймали додатково МК, зросла на 23,44% ($p<0,05$) при аналогічних, за SF-36, змінах на фоні базисної терапії без МК.

Тривалість ішемічних змін на ЕКГ протягом доби, оцінених у пацієнтів, що приймали МК, знизилася на 26% ($p<0,05$) по каналу А та на 15,54% ($p<0,05$) по каналу В. Відповідні розбіжності після лікування у хворих без МК склали 11,0% та 10,5%, відповідно. Причому, при порівнянні цих показників також виявилася достовірною різниця, для групи з МК виявлено більший антиішемічний ефект (різниця склала -35,24% та -18,42%, відповідно, в порівнянні з вихідними значеннями).

У пацієнтів основної групи, які отримували МК на фоні базисної терапії, згідно з добовим записом, виявлено збільшення загальної ВСР: збільшився показник SDNN на 7,48% ($p<0,05$), показник TP – на 12,51% ($p<0,05$). Відзначено збільшення показника HF на 10,00% ($p<0,05$), rMSSD – на 9,41% ($p<0,05$), pNN50% – на 42,77% ($p<0,05$). Співвідношення LF/HF знизилася, що також підтверджує зростання парасимпатичної компоненти, різниця в порівнянні з вихідними значеннями склала 11,07% ($p<0,05$), для тільки базисної терапії ця різниця не перевищувала 6%. Порівняння між собою значень LF/HF на кінець

курсу лікування показало достовірно вищі величини (на 18,28%, $p < 0,05$) у групі хворих без додавання МК.

Для оцінки паралельності змін параметрів оксидативного стресу з порушенням параметрів ВСР був проведений дисперсійний аналіз. Найбільший вплив гіпернітротирозинемії серед індексів ВСР мав показник, що характеризує симпатовагальний баланс (LF/HF). Зазначений чинник статистично значуще детермінував близько 40% варіації LF/HF ($F=21,8$, $p < 0,001$). Виявлена достовірна функціональна взаємозалежність між концентраційним показником нітротирозину в пацієнтів похилого та старечого віку і величиною LF/HF (емпіричне кореляційне відношення – 0,62). Близько 16% загальної дисперсії SDNN пояснюється впливом саме порушень обміну нітротирозину й асоційованих з цим патологічних станів. Ряд таких показників як rMSSD, pNN50% також мали достовірну залежність від ступеня вираженості концентраційних значень нітротирозину, хоча і трохи меншу.

ВИСНОВКИ

Дисертацію присвячено вивченню особливостей оксидативного стресу у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку, його ролі у вегетативній регуляції серцевої діяльності, ішемічних змін міокарда, функціонального стану судинного ендотелію, якості життя у цих пацієнтів, а також ефективності застосування метаболітотропного кардіоміопротектора на фоні базисної терапії в корекції виявлених порушень для оптимізації лікувальних програм, що, в цілому, розв'язує актуальне наукове завдання сучасної кардіології.

1. Показано, що у хворих на ІХС похилого та старечого віку на тлі дефіциту відновленого глутатіону і порушення антиоксидантних глутатіон-залежних реакцій формується інтенсифікація процесів оксидації, які істотно зміщують тіол-дисульфідну рівновагу у бік окислених тіолів: зниження співвідношення ГЛУВ/ГЛУО на 68%

2. У пацієнтів з ІХС старших вікових груп відмічається достовірне порушення вільнорадикальних механізмів, що характеризується проявом нітрозуючого (підвищення рівня нітротирозину на 38%) і карбонільного (елевація продуктів окисної модифікації білків – спонтанних АФГ і КФГ, на 34% і 37% і їх металкаталізованих форм на 24% і 39%, відповідно) стресів. Причому, у хворих на ІХС похилого та старечого віку при інтенсифікації процесів оксидації спостерігається різке зниження активності ключових ферментів фізіологічного антиоксидантного захисту організму: супероксиддисмутази на 64% і каталази на 51%.

3. Показано, що у хворих на ІХС похилого та старечого віку має місце порушення функціонального стану судинного ендотелію, на що вказує порушення

метаболізму NO, яке проявляється зниженням рівня кінцевих метаболітів NO на 43,41% і активності NOS на 46% при порівнянні з контрольною групою.

4. Пацієнти з низьким рівнем співвідношення відновленого/окисленого глутатіону (менш ніж 5,5 у.о.) і низькою ферментативною здатністю супероксиддисмутази (менше 30 ум. од.) при нормальній активності NOS, порівняно з особами аналогічного віку без порушень оксидативного гомеостазу й метаболізму NO, характеризувалися більш вираженими ішемічними змінами при моніторингу ЕКГ, мали більш низькі значення сумарного балу Сіетлського опитувальника для стенокардії (32,54%) і високі концентраційні значення нітротирозину (32,54%, $p < 0,05$). У цій підгрупі вірогідно частіше реєструвалися пацієнти з порушеним симпатовагальним балансом ($\chi^2 = 9,08$, $p = 0,05$).

5. Відносний ризик розвитку виражених ішемічних змін при ЕКГ-моніторингу підвищується у 2,4 раза у пацієнтів з низьким співвідношенням ГЛУВ/ГЛУО (менш ніж 5,5 у.о.) порівняно з хворими з нормальним співвідношенням глутатіону (довірчий інтервал 1,48-3,88).

6. Результати проведених кореляційного і множинного регресійного аналізів підтвердили значущість карбонільної модифікації білкових молекул як параметра, що вірогідно визначає тяжкість порушення функціонального стану судинного ендотелію, а також асоційований із вираженістю ішемічних явищ міокарда й порушенням параметрів варіабельності ритму серця.

7. Застосування МК на фоні базисної терапії у хворих на ІХС похилого та старечого віку, крім антиішемічного ефекту згідно з ЕКГ моніторингом, сприяло зниженню проявів нітрозуючого (зменшення нітротирозину сироватки на 28,73%) і карбонільного (регрес рівня спонтанних АФГ і КФГ на 23,85% і 25,37%) стресів, нормалізації метаболізму глутатіону (підвищення співвідношення ГЛУВ/ГЛУО на 53,9%) і NO (елевація на 30,69%), сприяло поліпшенню вегетативної регуляції серцевої діяльності (зниження симпатовагального балансу на 12,45%) і поліпшенню якості життя (підвищення бального індексу за SAQ на 23,44%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рівень металкаталізованих АФГ і КФГ більше 2,5 і 3 ум.од., відповідно, дозволяє діагностувати наявність окисної деградації біомолекул у пацієнтів похилого та старечого віку зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК.

2. У хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК старших вікових груп об'єднувальне визначення рівня співвідношення глутатіону відновленого/окисленого (більше 5,5 у.о.) та активності супероксид-дисмутази (менше 30 у.о.) може бути використане для прогнозування ризику розвитку ішемічних змін міокарда.

3. Застосування МК на фоні базисної терапії стабільної стенокардії напруги II-III ФК в осіб похилого та старечого віку (2 пігулки 3 рази на добу, курс – не менше 3 місяців) доцільне для поліпшення функціонального стану судинного ендотелію, вегетативної регуляції серцевої діяльності, якості життя та підвищення толерантності до фізичного навантаження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воробьёва О.А., Терапевтические эффекты метаболитотропного кардиопротектора, содержащего L-аргинин и инозин, у больных пожилого и старческого возраста с ИБС / О.А. Воробьёва // Патологія. – 2012. – №2(25). – С.98-101.

2. Воробьёва О.А., Функциональная характеристика регуляции сердечно-сосудистой системы и метаболизм глутатиона у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.А. Воробьёва // Вісник морської медицини. – Одеса, 2012. - №3(57). – С. 76-85.

3. Воробьёва О.А., Патолофизиологическая ассоциация нитрозилирующего стресса и эффектов плазменных тиолов при ишемической болезни сердца у лиц старших возрастных групп / О.А. Воробьёва // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2012. – Вип. 4, т. 1 (96). – С. 235-238.

4. Воробьёва О.А. Состояние качества жизни у больных старших возрастных групп со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания / О.А. Воробьёва // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – №1(11). – С. 98-102.

5. Крайдашенко О.В. Метаболизм глутатиона и карбонильная модификация протеиновых молекул у больных пожилого и старческого возраста при ишемической болезни сердца: патогенетические параллели / О.В. Крайдашенко, О.А. Воробьёва // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2012. – Вип. 2, т. 2 (93). – С. 99-104. (Здобувач провела набір первинного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).

6. Крайдашенко О.В. Значение оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.В. Крайдашенко, О.А. Воробьёва // Матеріали регіон. конф. лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної хвороби серця», м. Запоріжжя, 15-16 листоп. 2007 р. – Запоріжжя, 2007. – С. 129-130. (Здобувач провела аналіз літератури за темою статті, брала участь у обстеженні хворих).

7. Крайдашенко О.В., Особенности нарушения вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста /

О.В. Крайдашенко, О.А. Воробьёва // Материали XXV Юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Х., 2008. – С. 97-99. (Здобувач провела набір первинного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).

8. Крайдашенко О.В., Особенности показателей вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.В. Крайдашенко, О.А. Воробьёва // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, присвяч. 90-річчю проф.. О.О. Столярчука. – Вінниця, 2010. – С. 258-259. (Здобувач провела набір первинного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).

9. Воробьёва О.А. Карбонильный стресс и метаболизм азота у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.А. Воробьёва // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. 24, № 2 (Додаток) : матеріали конф. «Сучасні аспекти медицини і фармації 2011». – С. 143-144.

10. Воробьёва О.А. Потогенетические изменения тиол-дисульфидного баланса у больных ИБС пожилого и старческого возраста / О.А. Воробьёва // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки: сб. тезисов I междунар. конф. молодых ученых и студентов, (23-25 окт. 2012 р.) – Запоріжжя, 2012. – С. 60.

АНОТАЦІЯ

Воробйова О.О. Функціональний стан судинного ендотелію, показники оксидативного стресу, варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. – Запорізький державний медичний університет. – Запоріжжя, 2014.

Дисертацію присвячено вивченню особливостей оксидативного стресу у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку, його ролі у вегетативній регуляції серцевої діяльності, ішемічних змін міокарда, функціонального стану судинного ендотелію, якості життя у цих пацієнтів, а також ефективності застосування метаболітотропного кардіоміопротектора у складі комбінованої терапії в корекції виявлених порушень. У процесі комплексного дослідження варіабельності серцевого ритму, епізодів ішемії міокарда, функціонального стану судинного ендотелію визначено патогенетичне значення процесів оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та вегетативної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та

старечого віку. Встановлені кореляційні зв'язки між активністю процесів оксидативного стресу та зниженням якості життя таких пацієнтів. Доведено ефективність застосування метаболітотропного кардіоміопротектора у складі комбінованої терапії у даної категорії пацієнтів в нормалізації активності оксидантних та антиоксидантних систем, вегетативного забезпечення серцевої діяльності, реверсії ендотеліальної дисфункції та підвищенні якості життя.

Ключові слова: похилий та старечий вік, ішемічна хвороба серця, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, варіабельність серцевого ритму, якість життя, метаболітотропний кардіоміопротектор.

АННОТАЦИЯ

Воробьёва О.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия, показатели оксидативного стресса, вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет. – Запорожье, 2014.

Диссертация посвящена изучению особенностей оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов) пожилого и старческого возраста, его роли в вегетативной регуляции сердечной деятельности, ишемических изменений миокарда, функционального состояния сосудистого эндотелия, качества жизни у данной категории пациентов, а также эффективности применения метаболитотропного кардиоміопротектора на фоне базисной терапии в коррекции выявленных нарушений.

В работе показано, что у больных ИБС старческого возраста имеет место нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия, что проявляется нарушением метаболизма оксида азота в виде снижения уровня конечных метаболитов NO на 43,41% и активности NO-синтазы на 46% в сравнении с контрольной группой. У пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста зафиксировано нарушение свободно-радикальных механизмов, в частности нитрозирующего (повышение уровня нитротирозина на 38%) и карбонильного (элевация продуктов окислительной модификации белков – спонтанных АФГ и КФГ, на 34% и 37% и их металл-катализируемых форм на 24% и 39% соответственно) стрессов. У данной категории пациентов при прогрессировании процессов оксидации наблюдается резкое снижение активности ключевых ферментов физиологической антиоксидантной защиты организма: СОД на 64% и каталазы на 51%. Показано, что на фоне дефицита восстановленного глутатиона и

нарушения антиоксидантных глутатионзависимых реакций формируется интенсификация процессов оксидации со смещением тиол-дисульфидного равновесия в сторону окисленных тиолов в виде снижения соотношения ГЛУВ/ГЛУО на 68%. При низком уровне соотношения восстановленного/окисленного глутатиона (менее 5,5 усл.ед.) и низкой ферментативной способности СОД (менее 30 усл.ед.) при нормальной активности NO-синтазы, у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста, в сравнении с лицами аналогичного возраста без нарушений оксидативного гомеостаза и метаболизма NO, отмечены более выраженные ишемические изменения при суточном мониторингировании ЭКГ, более низкие значения суммарного балла Сизтлского опросника для стенокардии (32,54%) и высокие концентрационные значения нитротирозина (32,54%, $p < 0,05$). Среди этих лиц достоверно чаще регистрировались пациенты с нарушенным симпато-вагальным балансом ($\chi^2=9,08$, $p=0,05$). Относительный риск развития выраженных ишемических изменений при ЭКГ-мониторировании повышается в 2,39 раза у лиц с низким соотношением ГЛУВ/ГЛУО (менее 5,5 усл.ед.) по сравнению больными с нормальным соотношением ГЛУ (доверительный интервал 1,48-3,88). По данным корреляционного и множественного регрессионного анализов, подтверждена значимость карбонильной модификации белковых молекул как параметра, достоверно определяющего и взаимосвязанного с нарушением функционального состояния сосудистого эндотелия, а также ассоциированного с выраженностью ишемических явлений миокарда и нарушением параметров variability ритма сердца. Применение метаболитотропного кардиомиопротектора на фоне базисной терапии у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, помимо антиишемического эффекта, согласно ЭКГ мониторингирования, способствовало снижению проявлений нитрозирующего (снижение нитротирозина сыворотки на 28,73%) и карбонильного (регресс уровня спонтанных АФГ и КФГ на 23,85% и 25,37%) стресса, нормализации метаболизма глутатиона (повышение соотношения на 53,9%) и оксида азота (элевация на 30,69%), способствовало улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности (снижение симпатовагального баланса на 12,45%), повышению толерантности к физической нагрузке на 48%) и улучшению качества жизни при ИБС (повышение бального индекса по SAQ на 23,44%).

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, ишемическая болезнь сердца, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, variability сердечного ритма, качество жизни, метаболитотропный кардиомиопротектор.

SUMMARY

Vorobjova O.A., Functional condition of vascular endothelium, indexes of oxidative stress, heart rate variability in patients of elderly and senile age with ischemic heart disease. – As Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences by speciality 14.01.11 — Cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, 2014.

Dissertation is devoted to studying of features of an oxidative stress in patients of elderly and senile age with ischemic heart disease and its role in vegetative regulation of cardiac activity, ischemic changes of a myocardium, a functional condition of vascular endothelium, quality of life in these patients, and also efficacy of usage of cardiomyoprotector as a part of complex therapy in correction of the revealed violations. In the process of complex examination of heart rate variability, episodes of myocardial ischemia, functional condition of vascular endothelium pathogenetic value of processes of oxidative stress was detected in development of endothelial dysfunction and vegetative dysfunction for patients with ischemic heart disease of elderly and senile age. Correlation was determined between activity of processes of oxidative stress and decline of quality of life of such patients. Efficacy of usage of metabolitotropic cardiomyoprotector in complex therapy was demonstrated in such category of patients in normalization of oxidative and antioxidant systems activity, vegetative providing of cardiac activity, reversion of endothelial dysfunction and quality of life.

Keywords: elderly and senile age, ischemic heart disease, oxidative stress, endothelial dysfunction, heart rate variability, quality of life, metabolitotropic cardiomyoprotector.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФГ	– альдегідфенілгідрозони
BCP	– варіабельність серцевого ритму
ГЛУ	– глутатіон
ГЛУ _в	– глутатіон відновлений
ГЛУ _о	– глутатіон окислений
ГЛУ _в /ГЛУ _о	– співвідношення відновлюваної та окисної форм глутатіону
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	– електрокардіограма
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КФГ	– кетонфенілгідрозони
МК	– метаболітотропний кардіопротектор
СОД	– супероксиддисмутаза
TP	– загальна спектральна потужність
ФК	– функціональний клас
HF	– спектральна потужність високочастотного спектру
LF	– спектральна потужність в області низьких частот
NO	– оксид азоту
NOS	– синтаза оксиду азота
pNN50	– відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більше, ніж на 50 мс
rMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SAQ	– сіетлський опитувальник якості життя хворих на стенокардію
SDNN	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
SF-36	– опитувальник якості життя

Підписано до друку 15.04.2014. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 6021.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26