



О.В. Крайдашенко, А.В. Саржевська

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ У ХВОРИХ НА СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гомоцистеїн, якість життя, варіабельність серцевого ритму, ендотеліальна дисфункція, стенокардія напруження.

Ключевые слова: гомоцистеин, качество жизни, вариабельность сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, стенокардия напряжения.

Key words: homocysteine, quality of life, heart rate variability, endothelial dysfunction, angina pectoris.

Проведено комплексне дослідження 80 хворих похилого й старечого віку зі стенокардією напруження, а також 29 осіб без клінічних ознак серцево-судинної патології. Вивчено вміст гомоцистеїну у крові, при збільшенні якого відзначено порушення функції судинного ендотелію, варіабельності серцевого ритму, рівня речовин, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну, якості життя. Виявлено функціональну залежність між рівнем гомоцистеїнемії та досліджуваними функціональними показниками серцево-судинної системи у цієї категорії пацієнтів.

Проведено комплексное исследование 80 больных пожилого и старческого возраста со стенокардией напряжения, а также 29 лиц без признаков сердечно-сосудистой патологии. Изучено содержание гомоцистеина в крови, при увеличении которого отмечено нарушение функции сосудистого эндотелия, вариабельности сердечного ритма, уровня веществ, участвующих в метаболизме гомоцистеина, качества жизни. Выявлена функциональная зависимость между уровнем гомоцистеинемии и изучаемыми функциональными показателями сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов.

Complex research of 80 elderly and old aged patients with angina pectoris and 29 persons without signs of cardiovascular pathology was performed. Level of blood homocysteine was studied, in case of homocysteinemia disorders of endothelial function and heart rate variability, change of level of substances that take part in homocysteine metabolism, quality of life loss were noted. Functional relations between homocysteinemia level and functional parameters of cardiovascular system were detected in such patients with angina pectoris.

У пацієнтів похилого й старечого віку ішемічна хвороба серця (ІХС) не тільки утримує перше місце серед серцево-судинних захворювань за частотою ускладнень і кількістю смертей, але й має важливе соціальне значення [2,5,7,10].

У розвитку патологічних змін при ІХС важливе місце відводиться вегетативній нервовій системі, підвищення рівня катехоламінів у ранкові години є провідним чинником ризику розвитку інфаркту міокарда [3,8]. Впровадження в клінічну практику аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) дозволило проводити кількісний аналіз активності вегетативної нервової системи у пацієнтів з різною соматичною патологією [9]. Необхідним є вивчення функціональної активності вегетативної нервової системи, а також визначення внеску її змін у прогресування ІХС у осіб похилого й старечого віку.

Серед відомих факторів ризику розвитку атеросклерозу й артеріального тромбозу нині важливе місце відводиться гіпергомоцистеїнемії [1,16]. Представляє інтерес вивчення взаємозв'язку гомоцистеїнемії з іншими патогенетичними механізмами розвитку ІХС у даної категорії пацієнтів, зокрема з функціональним станом судинного ендотелію [13,14]. На сьогодні недостатньо вивченими залишаються особливості метаболізму гомоцистеїну у осіб похилого й старечого віку зі стенокардією напруження, а також його вплив на функцію судинного ендотелію.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення особливостей ВСР, ішемічних змін міокарда,

якості життя у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження, різним рівнем гомоцистеїнемії.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 80 пацієнтів (44 чоловіка і 36 жінок) похилого й старечого віку з ІХС (стенокардія напруження II–III функціональний клас) [6], без клінічно значущої супутньої патології; вік пацієнтів склав $77,91 \pm 1,56$ років, тривалість стенокардії напруження – $7,54 \pm 0,61$ років. Контрольну групу склали 29 осіб, зіставних за статтю й віком, без клінічних ознак серцево-судинної патології.

Дослідження ВСР проводили з використанням приладу «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Україна). Вивчали 5-хвилинний відрізок запису кардіоінтервалограм із застосуванням часових і спектральних показників [15]: SDNN (стандартне відхилення NN інтервалів), rMSSD (квадратний корінь суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів), pNN50% (відсоток NN інтервалів від їх загальної кількості, що розрізняються більше ніж на 50 мс), TP (загальна спектральна потужність), LF (потужність низькочастотного спектра), HF (потужність високочастотного спектра), LF/HF (відношення симпатовагального балансу).

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними добового запису ЕКГ (у відведеннях CM-5 і CS-2) [4]. Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ служило горизонтальне або кососпадне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня.

Для оцінки вазорегулюючої функції ендотелію брахіальної артерії (методика DS Celermajer (1992) у модифікації О.В. Іванової) оцінювали зміни її діаметра при проведенні

проби з реактивною гіперемією (використовуючи для цього супрасistolічну оклюзію артерії манжетю тонометра) [12].

Запис ехограм у В-режимі й спектру потоків крові за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії виконували на апараті «UltimaPro 30» (ДП ВАТ «Радмір»). Розраховували величину ендотелій-залежної вазодилатації, як процентне співвідношення діаметра, отриманого після тимчасової компресії, й початкового значення; величину реактивної гіперемії за приростом швидкості кровотоку після проведення тимчасової оклюзії, у порівнянні з вихідною (у спокої), коефіцієнт механочутливості ендотелію плечової артерії (КМЧ) до напруження зсуву.

Для визначення рівня загального ГЦ в сироватці крові використовували лабораторний набір «PLIVA-Lachema Diagnostika». Вміст фолатів у плазмі крові проводили при використанні методики Н.В. Захарової, В.І. Рибіна (1980). Рівень вітаміну В12 у біологічному матеріалі оцінювали методом хроматографії. Вміст sICAM-1 у плазмі крові оцінювали методом ELISA за сендвіч-схемою. Стабільні метаболіти оксиду азоту за Грісом у плазмі крові оцінювали за методом Н.В. Горбунова (1995). У залежності від рівня ГЦ крові, основну групу розподілили на підгрупи з низьким (<10 мкмоль/л), середнім (10–20 мкмоль/л) і високим рівнем ГЦ (>20 мкмоль/л), представлені 24, 32 і 23 пацієнтами відповідно.

Для оцінки якості життя обстежених осіб використовували опитувальники «SF-36» і «SAQ».

Для статистичного аналізу отриманих результатів здійснювали оцінку нормальності розподілу величин з використанням F-критерію R. Fisher, при нормальному характері розподілу варіант відмінності середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Student, при ненормальному розподілі – U-критерій Mann-Whitney.

Наявність і ступінь впливу можливих факторів на кінцевий результат, виражений у досліджуваному наборі змінних, проводили за одно- й двохфакторною схемою дисперсійного аналізу, застосовуючи критерії Cochran і Bartlett. Статистичну обробку проводили з використанням програм «SPSS ® 16.0» (SPSS Inc.), «Microsoft ® Excel 2003» (Microsoft ®), «STATISTICA ® for Windows 6.0» (StatSoftInc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ВСР наведено у *табл. 1*. У пацієнтів основної групи відзначено динаміку тимчасових і частотних показників ВСР у вигляді зменшення вкладу парасимпатичного відділу ВНС у регуляцію серцевої діяльності зі збільшенням рівня ГЦ, за рахунок чого зафіксовано суттєвий приріст значення показника симпатовагального балансу, який у осіб з низьким, середнім і високим рівнем гомоцистеїнемії був вище, ніж у контрольній групі на 24,32% (p<0,05), 33,78% (p<0,05) і 90,54% (p<0,05) відповідно. У пацієнтів основної групи при збільшенні гомоцистеїнемії відзначено прогресуюче зниження загальної спектральної потужності, що характеризує ВСР у цілому.

На *рис. 1* представлено характеристику змін ЕКГ у вигляді депресії сегмента ST. У пацієнтів основної групи відзначено прогресивне збільшення тривалості ішемічних змін за добу при зростанні рівня гомоцистеїнемії, що зареєстроване за обома аналізованими відведеннями. Найбільша тривалість ішемічних змін виявлена у хворих з рівнем гомоцистеїнемії більш ніж 20 мкмоль/л.

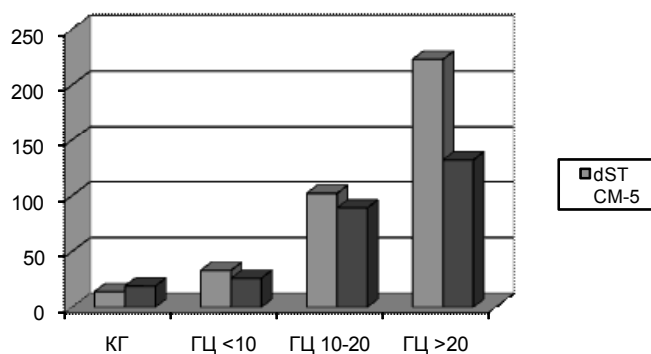


Рис. 1. Тривалість депресії сегмента ST у обстежених осіб, залежно від рівня гомоцистеїнемії.

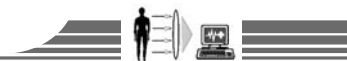
Функціональний стан ендотелію брахіальної артерії, оцінений при проведенні проби з реактивною гіперемією, описано в *табл. 2*. Коефіцієнт чутливості брахіальної артерії до напруження зсуву зі збільшенням рівня гомоцистеїнемії знижувався, у пацієнтів з вмістом ГЦ більш ніж 20 мкмоль/л набував негативних значень. Точніше

Таблиця 1

Характеристика варіабельності серцевого ритму у обстежених

Показники	Контрольна група (n=29)	Хворі на ІХС			Загалом у групі хворих (n=80)
		ГЦ<10 мкмоль/л (n=24)	ГЦ 10–20 мкмоль/л (n=33)	ГЦ >20 мкмоль/л (n=23)	
SDNN, мс	97,02±4,71	87,20±3,70*	77,87±4,98**	69,83±3,05**	76,97±3,74*
rMSSD, мс	38,76±2,03	36,77±2,01	35,80±2,11	32,39±2,88*	35,10±1,83
pNN50%, %	9,78±0,83	8,93±0,74	7,91±0,94*	6,54±0,71**	7,20±0,54
TP, мс ²	2678±122	2365±114	2167±98*	1981±99**	2053±106
LF, мс ²	1040±83	1058±228	1053±119	1152±94	1084±71
HF, мс ²	797±50	594±47*	532±31*	428±27**Δ	509±32
LF/HF, ум.од.	1,48±0,12	1,84±0,12*	1,98±0,13*	2,82±0,14**Δ	2,37±0,16

Примітки: * – відмінності з контрольною групою достовірні (p<0,05); # – відмінності з групою обстежених осіб з гомоцистеїнемією <10 мкмоль/л достовірні (p<0,05); Δ – відмінності з групою обстежених осіб з гомоцистеїнемією 10–20 мкмоль/л достовірні (p<0,05).



Таблиця 2

Функціональний стан ендотелію брахіальної артерії у обстежених

Показники	Основна група			Контрольна група (n=29)
	ГЦ <10 мкмоль/л (n=24)	ГЦ 10–20 мкмоль/л (n=33)	ГЦ >20 мкмоль/л (n=23)	
	Коефіцієнт чутливості плечової артерії до напруження зсуву, ум. од.	0,1±0,06 (-0,02–0,22)	0,04±0,16 (-0,28–0,36)	
Величина реактивної гіперемії, %	43,89±4,73 (34,44–53,35)	30,07±2,99 (24,08–36,06)*	38,39±5,26 (27,88–48,91)	47,52±5,32 (36,89–58,15)
Ендотелій-залежна вазодилатація, %	10,32±0,87 (8,57–12,07)	6,2±0,66 (4,88–7,53)*	4,07±0,91 (2,25–5,89)*#	12,01±0,39 (11,23–12,79)

Примітки: * – відмінності, у порівнянні з контрольною групою, достовірні ($p < 0,05$); # – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$), у порівнянні з 1 підгрупою (хворі на ІХС).

Таблиця 3

Стан функції судинного ендотелію у обстежених, за даними лабораторних досліджень

Показники	Контрольна група (n=29)	Хворі на ІХС			
		ГЦ <10 мкмоль/л (n=24)	ГЦ 10–20 мкмоль/л (n=33)	ГЦ >20 мкмоль/л (n=23)	Загалом у групі хворих (n=80)
		sICAM, нг/мл	267,45±5,48	322,02±5,32*	331,15±5,42*#
NO ₂ , пмоль/мг білка	82,66±3,83	68,00±2,63*	62,27±4,32*	54,41±3,61**	60,70±2,61*

Примітки: * – відмінності з контрольною групою достовірні ($p < 0,05$); # – відмінності з групою обстежених осіб з низькою гомоцистеїнемією достовірні ($p < 0,05$); Δ – відмінності з групою обстежених осіб з низькою гомоцистеїнемією достовірні ($p < 0,05$).

характеризує динаміку зміни діаметра брахіальної артерії у відповідь на механічний подразник величина реактивної гіперемії, що при збільшенні рівня гомоцистеїнемії також мала тенденцію до зниження, хоча достовірних відмінностей не отримано. Ендотелій-залежна вазодилатація у осіб з середнім і високим вмістом ГЦ в крові була достовірно нижче, ніж у контрольній групі на 48,33% ($p < 0,05$) і 65,83% ($p < 0,05$) відповідно. Отже, вміст у крові ГЦ мав вплив на функцію ендотелію брахіальної артерії у хворих похилого й старечого віку зі стенокардією напруження.

Наявність ендотеліальної дисфункції у осіб основної групи підтверджено при дослідженні вмісту метаболіту оксиду азоту, як вазодилатора ендотеліального походження, а також молекули клітинної адгезії (табл. 3). Вміст sICAM при збільшенні концентрації ГЦ в крові також збільшувався, в той час як рівень метаболітів NO₂ достовірно знижувався, різниця між пацієнтами з високим рівнем ГЦ і контрольною групою склала 34,18% ($p < 0,05$). Отже, порушення функції ендотелію у досліджуваної категорії пацієнтів характеризується зниженням вмісту вазодилаторів (зокрема, оксиду азоту), а також збільшенням вмісту молекул клітинної адгезії, що зумовлює констрикторні й проагрегантні властивості судинного ендотелію.

При аналізі речовин, що беруть участь у метаболізмі ГЦ (рис. 2) отримано інформацію про зниження вмісту фолатів і вітаміну В12 при збільшенні вмісту ГЦ в крові. У осіб з середнім і високим вмістом ГЦ різниця з відповідними показниками контрольної групи була вірогідною, склавши 30,69% ($p < 0,05$) і 27,05% ($p < 0,05$) для фолатів, 14,84% ($p < 0,05$) і 13,74% ($p < 0,05$) – для вітаміну В12 відповідно. Отже, збільшення рівня ГЦ в крові у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією

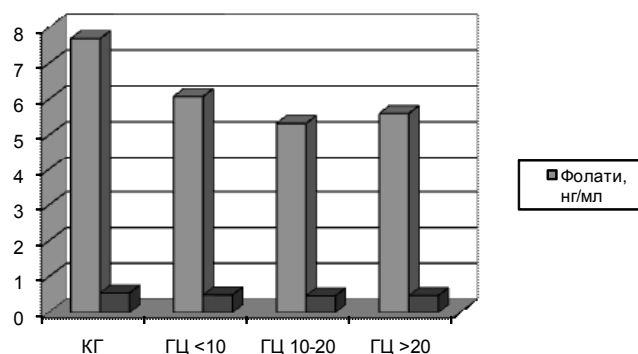


Рис. 2. Вміст фолатів і вітаміну В12, залежно від рівня гомоцистеїнемії.

напруження пов'язане зі зміною вмісту фолатів і вітаміну В12, що беруть участь у метаболізмі ГЦ.

При оцінці якості життя обстежених осіб використовували опитувальники (табл. 4), що характеризують суб'єктивну оцінку пацієнтами свого стану.

Сума балів за анкетуванням широко застосовуваним опитувальником SF-36 у осіб основної групи прогресивно знижувалась зі збільшенням рівня гомоцистеїнемії, різниця з контрольною групою збільшувалась від 10,55% ($p < 0,05$) у осіб з низькою до 37,03% ($p < 0,05$) у пацієнтів з високою гомоцистеїнемією. Отримано достовірні відмінності за цим показником серед осіб основної групи з різним вмістом ГЦ. За результатами анкетування з використанням Сіетлського опитувальника, збільшення рівня ГЦ в крові також призводило до зниження якості життя пацієнтів, відмінності у осіб з низькою, середньою і високою гомоцистеїнемією, у

Якість життя обстежених з різними рівнями гомоцистеїнії (за даними анкетування)

Опитувальники	Контрольна група (n=29)	Хворі на ІХС			Загалом у групі (n=80)
		ГЦ <10 мкмоль/л (n=24)	ГЦ 10–20 мкмоль/л (n=33)	ГЦ >20 мкмоль/л (n=23)	
SF-36, балів	92,9±2,7	83,1±2,9*	65,7±2,8**	58,5±2,1**Δ	64,7±5,6*
SAQ, балів	62,6±2,5	50,1±3,8*	42,5±2,9**	39,7±2,7**	43,9±2,2

Примітки: * – різниця з контрольною групою достовірна (p<0,05), # – відмінності, у порівнянні з групою обстежених з гомоцистеїнією <10 мкмоль/л, достовірні (p <0,05); Δ – різниця, в порівнянні з групою обстежених з гомоцистеїнією 10–20 мкмоль/л, достовірні (p<0,05).

Таблиця 5

Дисперсійна таблиця однофакторного аналізу для оцінки впливу гіпергомоцистеїнії на параметри ВСР у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження

Показники	F	η	η ²	p
SDNN, мс	9,029	0,458	0,21	0,0091
rMSSD, мс	7,837	0,412	0,17	0,0039
pNN50, %	7,576	0,424	0,18	0,0011
TP, мс ²	4,167	0,332	0,11	0,0412
LF/HF	21,805	0,616	0,38	p<0,001

Примітки: F – значення F-відношень; η² – питома значення впливу фактора, що лежить в основі групування, серед сукупності факторів, що впливають на результативну ознаку; h – емпіричне кореляційне відношення.

порівнянні з контрольною групою склала 19,97% (p<0,05), 32,11% (p<0,05) і 36,58% (p<0,05) відповідно. Отже, гіпергомоцистеїнія у осіб похилого й старечого віку зі стенокардією напруження сприяла зниженню якості життя.

При вивченні різної патогенетичної ролі підвищеного рівня ГЦ крові в процесі формування патологічних змін у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження та оцінки не тільки ступеня/спрямованості, але й характеру залежності, що описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними, проведено регресійний аналіз, при якому у регресійну модель у якості незалежної змінної (предиктор) включили рівень гомоцистеїнії.

Результати проведеного бінарного регресійного аналізу (рис. 3) наочно показують взаємозалежність концентраційного показника ГЦ крові у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження, розглянутого як незалежний чинник, та експресію молекул sICAM, що відбиває важкість ендотеліальної дисфункції (залежна змінна в нашій моделі). Виявлена залежність має закономірний прямо пропорційний характер і достовірно апроксимується моделлю регресії логарифмічного виду:

Рівень sICAM = 80,96 + 197,93 lg [величина гомоцистеїнії].

Отримані дані розрахованого трансцендентного рівняння з урахуванням основи натурального логарифма (10) дозволяють відзначити, що при значеннях рівня ГЦ вище 14 мкмоль/л значення маркера патологічної активації васкулярного ендотелію, sICAM, з 95% імовірністю буде вище 280 нг/мл,

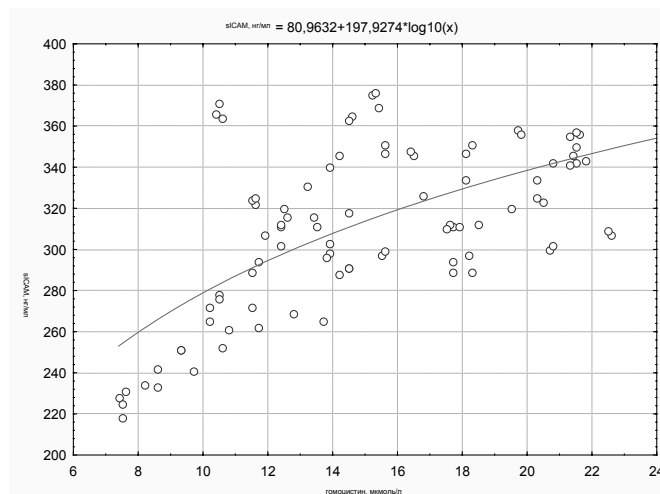


Рис. 3. Результати регресійного аналізу взаємозв'язку рівня гомоцистеїну з величиною експресії молекул sICAM у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження.

що вказує на значне підвищення, у порівнянні з практично здоровими особами аналогічної вікової групи.

Важливо зазначити, що похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі, а отже завдання регресійного аналізу можна вважати в цілому вирішеним (R=0,598, R²=0,358, нормований R²=0,35 при F=48,43, стандартна похибка – 12,07, p<0,001). Зафіксована поступово наростаюча логарифмічна взаємозалежність вказує також на той факт, що понад 60% всієї дисперсії ознаки змін активності sICAM пов'язані з прогресуванням порушення метаболізму ГЦ, причому найбільший «приріст функції» адгезивних молекул спостерігали в діапазоні від 12 до 16 мкмоль/л ГЦ, де в більше ніж 90% випадків відзначали суттєве підвищення експресії достовірного маркера порушення функціонального статусу судинного ендотелію – sICAM (понад 270 нг/мл).

Отже, показана тісна асоціація між показниками гіпергомоцистеїнії та вираженістю ендотеліальної дисфункції. Для оцінки паралельності змін рівня гомоцистеїнії з порушенням параметрів ВСР проведено дисперсійний аналіз. У якості групуючої (факторної) ознаки розглядали показник рівня ГЦ, що адекватно характеризує вираженість порушень обміну метіоніну, а в якості результативних ознак, що піддаються впливу незалежного чинника, використовували показники ВСР. Отримані дані наведено в табл. 5.



Отже, в результаті проведених досліджень показано важливе значення гіпергомоцистеїнемії у патогенетичних механізмах розвитку стенокардії напруження у пацієнтів похилого й старечого віку. Виявлені основні фактори, що мають найбільший вплив на метаболізм ГЦ.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження виявлено зміни варіабельності серцевого ритму, ішемічних змін міокарда протягом доби, ендотеліальної дисфункції, а також зниження якості життя.

2. Зі збільшенням у крові рівня гомоцистеїну зазначені зміни прогресували у даної категорії пацієнтів.

3. Рівень гомоцистеїнемії є показником ступеня важкості серцево-судинної патології у пацієнтів похилого й старечого віку зі стенокардією напруження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрушко І.І. Забезпеченість вітамінами В2, В6, В12, та її зв'язок з рівнем гомоцистеїну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / І.І. Андрушко // УКЖ. – 2006. – №6. – С. 31–34.
2. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине / Безруков В.В. // Доктор. – 2002. – №5. – С. 5–8.
3. Бойцов А. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц / А. Бойцов, И.В. Белозерцева, А.Н. Кучмин // Вестник аритмологии. – 2002. – №2. – С. 56–57.
4. Верткин А.Л. Безболевая ишемия миокарда / Верткин А.Л., Гасилин В.С., Мартынов А.И. и др. // Харьк. мед. журн. – 1996. – №1–2. – С. 11–15.
5. Гасилин В.С. Особенности лечения хронической ИБС у лиц пожилого и старческого возраста / Гасилин В.С. // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 15–22.
6. Класифікації хвороб органів кровообігу (робочі проекти, рекомендовані Об'єднаним пленумом кардіологів і кардіохірургів 6–8 жовтня 1999 р.) // УКЖ. – 2000. – №1–2. – С. 117–119.
7. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) / Коваленко В.М. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №2. – С. 9–16.
8. Коркушко О.В. Суточные ритмы вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему при старении / Коркушко О.В., Писарук А.В. // Пробл. старения и долголетия. – 1999. – Т. 8, №1. – С. 3–8.
9. Коркушко О.В. Вариабельность ритма сердца при старении и патологии кардиореспираторной системы / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев // Клиническая геронтология. – 2002. – №9. – С. 16–23.
10. Лечение больных хронической ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста: Метод. реком. / Коркушко О.В., Котко Д.Н., Ярошенко Ю.Т., Мороз Г.З. – К., 1991. – 27 с.
11. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине // Новик А.А., Ионова Т.И. – СПб.: ИД «Нева», М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
12. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1468–1474.
13. Halcox J. Prognostic Value of coronary vascular endothelial dysfunction / Halcox J., Schenke W.H., Zalos G. // Circulation. – 2002. – №6. – P. 653–658.
14. Selhub J. Homocysteine metabolism / Selhub J. // Ann. Rev. Nutr. – 1999. – Vol. 19. – P. 217–246.
15. Standardsof measurement, physiological interpretation and clinicaluse. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur.Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
16. Welch G.N. Homocysteine and atherothrombosis / Welch G.N., Upchurch G.R. Jr, Loscalzo J. // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1042–1050.

Відомості про авторів:

Крайдашенко О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ.

Саржевська А.В., аспірант каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ.

Адреса для листування:

Саржевська Анастасія Валеріївна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ.

E-mail: doc_sarzhovsky@mail.ru

Тел.: (067) 869 33 88.