

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

На правах рукопису

**ЯКОВЛЕВ БОРИС ФЕДОРОВИЧ**

УДК 612.015:616.12-005.4-0.53.9:612.13

**БІОХІМІЧНІ ЧИННИКИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ  
ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ; КОРЕКЦІЯ  
ПЕНТОКСИФІЛНОМ**

**14.01.32 - медична біохімія**

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук  
Ігрунова Ксенія Миколаївна

Київ - 2016

## ЗМІСТ

ВСТУП	6	
РОЗДІЛ 1	ФАКТОРИ РИЗИКУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	12
1.1.	Епідеміологія ішемічної хвороби серця у пацієнтів похилого віку	12
1.2.	Фактори ризику мікроциркуляторних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця	19
1.3.	Сучасні погляди на корекцію мікроциркуляторних порушень	32
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1.	Біохімічні, імуноферментні та гемостазіологічні методи дослідження	40
2.2.	Інструментальні методи дослідження	44
2.3.	Методи статистичної обробки цифрового матеріалу	45
РОЗДІЛ 3	РОЛЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЗАПАЛЕННЯ ТА АСОЦІОВАНИХ З НИМИ ЗМІН У РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СЕРЦЯ І СУДИН У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	47
3.1.	Рівень показників ендотоксикозу, запалення, ангиогенезу, оксидативного стресу та дисліпідемії у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка	47
3.2.	Стан систем гемостазу та апоптозу у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду	59

лівого шлуночка

- 3.3. Зв'язок між біохімічними показниками крові та параметрами функціонального стану ендотелію й фракцією викиду лівого шлуночка у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця 67

#### РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СЕРЦЯ ТА СУДИН У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 72

- 4.1. Математичне прогнозування мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця 72
- 4.2. Математичне прогнозування систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця 79

#### РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА БІОХІМІЧНІ ЧИННИКИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 88

- 5.1. Динаміка показників ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу та ліпідного профілю у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від терапії 89
- 5.2. Динаміка показників систем гемостазу, апоптозу та в'язкості крові у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від терапії 96
- 5.3. Динаміка показників функціонального стану міокарда 101

та судин у осіб похилого віку з ішемічною хворобою  
серця залежно від терапії

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	108
ВИСНОВКИ	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	126

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АГ - артеріальна гіпертензія
- АПФ - ангіотензин-перетворюючий фермент
- ГХ - гіпертонічна хвороба
- ГМК - гладком'язові клітини
- ДІ - довірчий інтервал
- ДК - дієнові кон'югати
- ЗХС - загальний холестерол
- ІР - індекс розподілу молекул середньої маси
- ІХС - ішемічна хвороба серця
- ЛПС - ліпополісахарид
- ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності
- ЛПНЩ - ліпопротеїни низької щільності
- МДА - малоновий діальдегід
- МСМ - молекули середньої маси
- ПМ - показник мікроциркуляції
- ПФСЕ - прогнозований показник функціонального стану ендотелію
- ППФВ - прогнозований показник фракції викиду
- ТАП - тканинний активатор плазміногену
- ТГ - тригліцериди
- ТХО - трихлороцтова кислота
- СН - серцева недостатність
- ССЗ - серцево-судинні захворювання
- ФВ - фракція викиду лівого шлуночка
- ФНП- $\alpha$  - фактор некрозу пухлин  $\alpha$
- ФСЕ - функціональний стан ендотелію
- ІЛ-1 $\beta$  - інтерлейкін 1 $\beta$
- TNF- $\alpha$  - тумор некротичний фактор  $\alpha$
- VEGF - васкуло-ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Демографічна ситуація в Україні та світі залишається вкрай тривожною й супроводжується погіршенням основних показників здоров'я та смертності населення. За оцінками ООН, населення світу у віці 60 років і старше налічувало у 2000 році 600 мільйонів чоловік, що майже втричі перевищувало чисельність цієї вікової групи в 1950 році (205 млн. чоловік). Серед осіб похилого віку захворювання серцево-судинної системи (ССЗ), особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), залишаються основною причиною інвалідизації та смертності, не дивлячись на розуміння етіопатогенетичних аспектів та сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні [4, 23, 33, 79, 181, 231]. Упродовж останніх років в Україні показники захворюваності та смертності в наслідок ІХС у осіб похилого віку мають стійку тенденцію до зростання і значно перевищують середньоєвропейські показники [13, 27, 43, 60, 83].

На сьогодні відомо, що в патогенезі ІХС важливе місце посідають наступні біохімічні та патофізіологічні порушення: ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, ендотоксемія та дисліпідемія [8, 16, 24, 27, 58, 117, 139]. Формування ендотеліальної дисфункції має ряд негативних наслідків щодо серцево-судинної системи [127, 132, 141, 142]. За цих умов активується синтез вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину-II) та зменшується продукція вазодилітаторів (нітроген монооксиду та ін.), що веде до спазму судин мікроциркуляторного русла та розвитку гіпоксії [24, 188, 196]. Поряд з цим виникають гемостазіологічні порушення, які проявляються активацією систем згортання крові, фібринолізу, зменшенням активності системи протизсідання крові, а також посиленням агрегації тромбоцитів [25, 134, 135]. Також реєструється розвиток системного запального процесу, посилюється апоптоз ендотеліоцитів і кардіоміоцитів, а також активуються процеси патологічного ангиогенезу [19, 35, 196]. Показано, що виникнення ендотеліальної дисфункції

асоціюється з розвитком гіпертрофії, дисфункції лівого шлуночку, а також ішемії міокарду [29, 41, 117]. Поряд з ендотеліальною дисфункцією важливу роль в механізмах розвитку ІХС відіграє оксидативний стрес, який супроводжується пошкодженням біліпідного шару, білків та нуклеїнових кислот ендотеліоцитів та кардіоміоцитів, індукує апоптоз та запалення в кардіо-васкулярній системі, а також викликає ковалентну модифікацію білків та ферментів, що веде до зміни їх активності [46, 124, 126, 167, 208, 224]. Ще одним із важливих чинників ІХС є розвиток ендотоксемії, що асоціюється з утворенням молекул середньої маси, які володіють прямою кардіо- та вазотоксичною дією, а також можуть викликати модифікацію власних білків та інших полімерів клітин і таким чином ініціювати аутоімунну відповідь [20, 22, 173]. Визнаним фактором ризику прогресування ІХС є дисліпідемія, а саме зростання вмісту в крові загального холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ЛПНЩ, а також зменшення рівня ЛПВЩ, що супроводжується пошкодженням ендотелію та атеросклеротичним ураженням судин [17, 44, 89].

У осіб похилого віку ІХС часто супроводжуються розвитком мікроциркуляторних порушень та скоротливої дисфункції серця. Однак, залишається до кінця не вивченим внесок окремих біохімічних та патофізіологічних розладів (ендотоксикозу, запалення, порушення ангиогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, апоптозу та змін в системі гемостазу) у формування цих патологічних станів у осіб похилого віку з ІХС. По більшій мірі невивченим є питання прогнозування порушень мікроциркуляції та скоротливої функції серця, а також їх корекції шляхом цілеспрямованого впливу на вказані біохімічні та патофізіологічні чинники у цієї групи хворих на ІХС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт ЦНДЛ Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика МОЗ України згідно бюджетної програми КБКВ 2301020

на замовлення МОЗ України «Роль генетичних детермінант та імунних механізмів у розвитку ендотоксикозу як базисного стану формування метаболічних розладів з метою розробки засобів корекції». Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

**Мета дослідження** – встановити роль ендотоксикозу, імунозапальних та метаболічних чинників в розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця та оцінити можливість їх корекції пентоксифіліном.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити рівень показників ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу та дисліпідемії у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка.

2. Встановити особливості спонтанного та індукованого апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка.

3. Вивчити стан системи гемостазу у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка.

4. Встановити предиктори розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця на основі множинного регресійного аналізу.

5. Оцінити вплив пентоксифіліну на біохімічні чинники мікроциркуляторних порушень та функціональний стан серцево-судинної системи у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця.

**Об'єкт дослідження:** патогенетичні механізми мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця.

**Предмет дослідження:** показники ендотоксикозу, ангіогенезу, запалення, оксидативного стресу, апоптозу та порушень в системі гемостазу у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця.



**Методи дослідження:** біохімічні, імуноферментні, гемостазіологічні, агрегатометрія, клініко-інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що у хворих похилого віку на ІХС реєструється ряд біохімічних пертурбацій в організмі: ендотоксикоз, запалення, оксидативний стресу, порушення ангиогенезу, гемостазу, дисліпідемія, масштабність змін яких значно зростає за умов поглиблення мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка.

Вперше виявлено, що за умов ІХС у пацієнтів похилого віку відмічається зростання спонтанного та індукованого апоптозу мононуклеарів, що є важливим доказом зменшення функціональної активності та виснаження внутрішніх резервів клітин крові. За умов порушень функціонального стану ендотелію та зменшення фракції викиду лівого шлуночка відмічається поглиблення змін показників апоптозу.

Вперше на основі лінійного регресійного аналізу виявлені значимі та незалежні предиктори розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС. Встановлено, що найбільше значення у формуванні мікроциркуляторних порушень відіграє зростання рівня в крові VEGF, TNF- $\alpha$ , фактору Вілебранда та показника спонтанного апоптозу, тоді як у розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка - рівень в крові TNF- $\alpha$ , VEGF та показника спонтанного апоптозу

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати поглиблюють існуючі уявлення щодо патогенезу мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС. Запропоновані математичні моделі прогнозування розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС. Доведена доцільність комплексної оцінки вмісту прозапальних та проангіогенних маркерів (VEGF, TNF- $\alpha$ ) в сироватці крові для встановлення ризику прогресування ендотеліальної дисфункції у осіб похилого віку з ІХС.

Застосування пентоксифіліну на тлі базисної фармакотерапії ефективно коригує біохімічні розлади (ендотоксикоз, запалення, оксидативний стрес, порушення апоптозу та ангіогенезу, дисбаланс в системі гемостазу), що асоціюється із зменшенням виразності мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції у осіб похилого віку з ІХС.

Результати дослідження впроваджено в роботу терапевтичного, кардіологічного відділень ДУ “Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ”. Результати дослідження використовують в науковій роботі та навчальному процесі кафедр терапії і геріатрії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України; біологічної та загальної хімії, фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри медичної біохімії ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України; кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України; кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ “Дніпропетровська медична академія”.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом розроблена програма досліджень, проаналізована література за темою дисертації, проведений патентно-інформаційний пошук, виконані всі заплановані дослідження. Дисертантом написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, оформлені публікації по матеріалам дисертації. За безпосередньої участі автора були проведені клініко-інструментальні дослідження в інституті геронтології та лабораторні дослідження проб біологічного матеріалу в ЦНДЛ НМАПО імені П.Л. Шупика.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи були представлені, обговорені і позитивно оцінені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання хірургії” (Київ, 2013); 22<sup>nd</sup> International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (WorldLab ISTANBUL 2014; Стамбул, 2014); The Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and

International Society of Hypertension (Афіни, 2014); Міжнародному конгресі «Проблемні питання медицини невідкладних станів: теоретичні та практичні аспекти» (Київ, 2015); Західно-Європейському науковому симпозиумі з міжнародною участю “Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб” (Київ, 2013); науково-практичних семінарах “Шляхи впровадження основних методів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря внутрішньої медицини” (Тернопіль, 2013; Рівне, 2013); “Стан ургентної кардіологічної медичної допомоги при серцево-судинних захворюваннях” (Вінниця, 2013); “Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб. Клініко-інформаційне забезпечення та шляхи впровадження нових наукових досліджень та стандартів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря-інтерніста” (Чернівці, 2016); “Імплементация міжнародних та вітчизняних рекомендацій в клінічну практику лікаря-інтерніста” (Одеса, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць. Серед них 2 монографії; 11 статей (2 односібні) у наукових фахових виданнях ДАК України (з них 6 статей включено до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття та 2 тез доповідей в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, в тому числі зарубіжних.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 151 сторінці друкованого тексту (основна текстова частина - 125 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 231 найменування, з них 83 - кирилицею, 148 - латиницею. Робота ілюстрована 30 рисунками і 28 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

ФАКТОРИ РИЗИКУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ  
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1. Епідеміологія ішемічної хвороби серця у пацієнтів похилого віку

За класифікацією ВООЗ, літній вік людини починається після 60 років, старість - після 75 років, а період з 45 до 60 іменується середнім віком. Літній вік ділиться на кілька більш коротких періодів життя: похилий вік 65 - 75 для чоловіків, 55 - 75 для жінок; старечий вік - 75 - 90 для чоловіків, 75 - 90 для жінок; вік довголіття - більше 90 років [91, 101].

У більшості країн світу протягом останніх ста років спостерігається процес демографічного старіння в результаті зниження показників народжуваності і збереження тенденції до скорочення показників смертності серед дорослого населення [4, 8, 91, 229].

За оцінками ООН, населення світу у віці 60 років і старше налічувало у 2000 році 600 мільйонів чоловік, що майже втричі перевищувало чисельність цієї вікової групи в 1950 році (205 млн. чоловік) [228]. У 2009 році вона перевищила 737 мільйонів чоловік, а до 2050 року складе більше 2 мільярдів чоловік, ще раз потроївшись за період часу в 50 років [101].

У 2009 році питома вага населення 60 років і старше в середньому по світу становила 10,8%. Вона була найменшою в Катарі та ОАЕ (1,9%), а найбільшою - в Японії (29,7%) [229].

В даний час 64% населення світу у віці 60 років і старше проживає в країнах, що розвиваються, в основному - в Азії. Найбільшою мірою процес демографічного старіння торкнувся більш розвинених країн світу, в яких проживає близько 18% населення світу, 36% населення 60 років і старше і більше половини (51%) людей 80 років і старше (рис. 1.1).

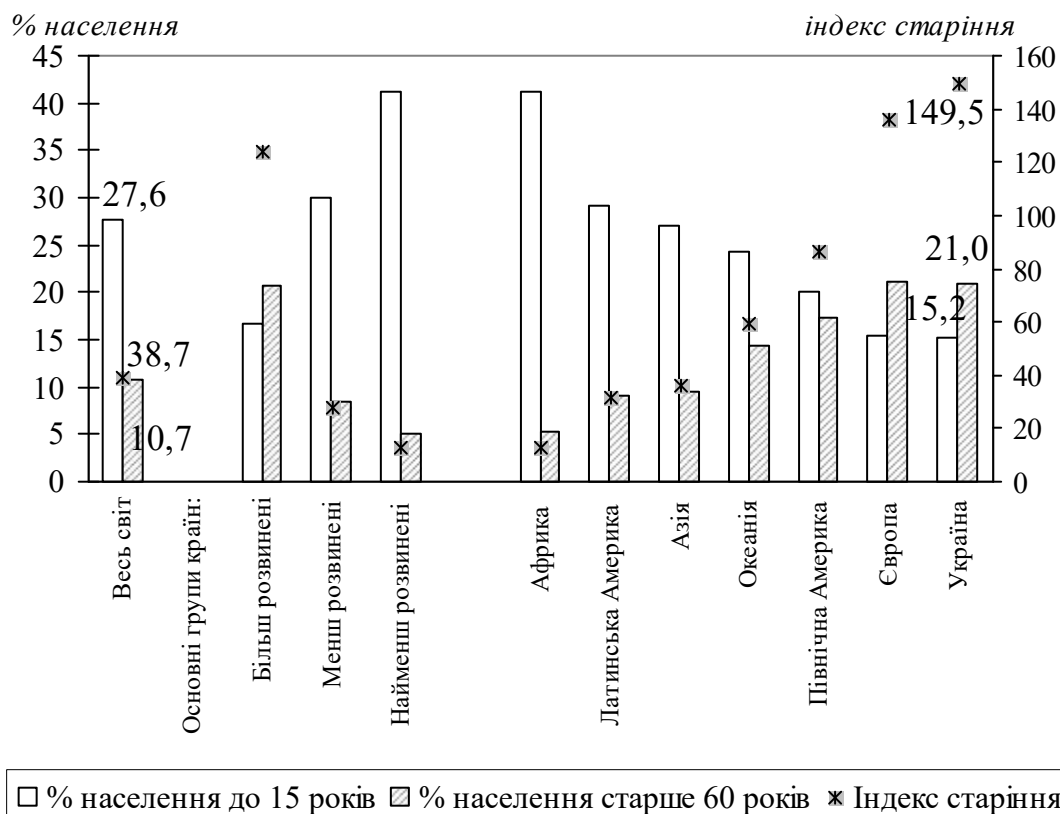


Рис 1.1. Співвідношення числа дітей і літніх по основних регіонах світу (% від загальної чисельності населення) і індекс старіння, 2009 рік.

Між регіонами існують значні відмінності за ступенем старіння населення. Населення 60 років і старше складало у 2009 році 10,8% від загальної чисельності населення світу. У більш розвинених країнах світу воно налічувало 21,4%, в менш розвинених - 8,5%, в найменш розвинених - 5,1%, варіюючи за географічними регіонами від 5,3% в Африці до 21,6% в Європі.

Серед хвороб, що спричинені віковими змінами в організмі, клініцисти відмічають: ІХС (включає в себе стенокардію, аритмії, інфаркт міокарду та серцеву недостатність) [4, 8, 27]; гіпертонічну хворобу [4, 91]; атеросклероз [15, 27, 82, 197] (враховуючи переміжну кульгавість, старечий склероз, недостатність мозкового кровообігу, інфаркт та інсульти); остеопороз [91, 100]; подагру [31, 100]; ожиріння та метаболічний синдром [90, 131]; цукровий діабет II типу [46, 112, 138] а також вікові психосоматичні відхилення (тривогу, порушення сну, депресію та ін.) [91, 92, 100, 112, 181].

ІХС – найбільш поширена патологія в Україні [13, 27, 43, 60, 83]. За період 2008–2012 рр. показники розповсюдженості серед дорослих поступово збільшувались (на 6,7 %) і досягли 24088,1 особи на 100 000 населення, а захворюваність зменшилась на 2,2 % і становила 1 639,9 особи на 100 000 населення. За 2012 рік кількість хворих зросла на 60 332 особи (на 1,0 %). Питома вага працездатного населення у структурі поширеності й захворюваності серед усіх дорослих становить відповідно 28,9 і 43,9 %. Аналіз показників смертності свідчить, що за окреслений період зменшились не тільки абсолютні величини кількості померлих на 0,2 %, а й її коефіцієнти на 3,9 %. Така тенденція корелює з динамікою інших показників, зокрема із захворюваністю [186].

У структурі поширеності хвороб системи кровообігу та захворюваності серед дорослих осіб частка ІХС становить відповідно 34,4 та 27,5 %, серед працездатних осіб – 27,2 та 23,8 %, пенсійного віку – 38,3 та 30,6 %. За зверненнями зареєстровано 9 028 604 особи, з яких зі стенокардією – 36,3 % (3 277 117 особи; 8 743,3 на 100 000 населення); працездатного віку – 2 612 224 особи, з них зі стенокардією – 40,8 % (1 065 863; 3 932,3 на 100 000 населення); пенсійного віку – 6 416 380 (56 509,5 на 100 000 населення), з них із стенокардією – 34,5 % (2 211 254; 19 474,7 на 100 000 населення) [13].

Аналіз даних по регіонах країни показує значні коливання навіть у межах однієї області. Однак, показник поширеності найвищий у Центральному регіоні (26 758,8), майже однакові значення у Південному та Південно-Східному (відповідно 24 058,3 і 23 739,8), а також у Західному та Північно-Східному регіонах (відповідно 22 776,4 і 23 081,0). Захворюваність найвища у Південному (1 919,1) та Західному (1 627,9), а найнижча – у Північно-Східному (1 455,6).

Протягом трьох останніх років зросла поширеність ІХС серед працездатного населення (на 3,1 %), а захворюваність зменшилась (на 3,8 %). Охоплення диспансерним наглядом залишилось на попередньому рівні. Дві області Західного регіону – Закарпатська та Чернівецька – мають найвищі

рівні поширеності та захворюваності на ІХС: відповідно 17 120,4 і 1 316,9 та 16 584,4 і 1 330,8 на 100 000 населення (середні 9 637,2 і 994,7), тобто перевищують в середньому в 1,8 разів середньоукраїнські показники [29, 40].

Поєднання артеріальної гіпертензії та ІХС, яке трапляється більше ніж у 60 % пацієнтів, значно підвищує ризик таких небезпечних для життя ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність. Оскільки АГ найбільш поширена у старших вікових групах, тому показники поширеності та захворюваності на ІХС у поєднанні з ГХ у цій віковій групі значно вищі (відповідно у 2,5 і 1,9 рази, ніж у групі дорослих та у 6,9 і 3,4 рази, ніж у групі працездатних осіб). Області та регіони, в яких проживає значна частка населення похилого віку, мають значно вищі за середні показники поширеності ІХС з АГ серед дорослих, сільського населення та осіб пенсійного віку (місто Київ та Київська, Луганська та Кіровоградська області) [13, 40].

ІХС стабільно посідає перші місця в структурі причин первинної інвалідності дорослого населення (20,1 % – у 2009 р.; 19,9 % – у 2010 р.; 20,1 % – у 2011 р.; 19,5 % – у 2012 р.) [13, 27]. За даними Європейського товариства кардіологів, у популяції захворюваність на ІХС у чоловіків вдвічі вища, ніж у жінок. Захворювання трапляється в молодих, його пік припадає на середні й старші вікові групи, причому з віком кількість хворих зростає. У підгрупі чоловіків віком 45–54 роки захворюваність становить 2–5 %; 65–74 роки – 11–20 %. Аналогічні дані в жінок: відповідно 0,5–1 % і 10–14 %; у віці понад 75 років різниці між чоловіками й жінками немає [13].

За даними ВООЗ, протягом останніх кількох десятиріч ССЗ посідають чільне місце серед причин смерті жителів земної кулі [220]. Смертність від ССЗ щороку продовжує зростати, в першу чергу, в економічно розвинених, урбанізованих країнах (рис. 1.2).

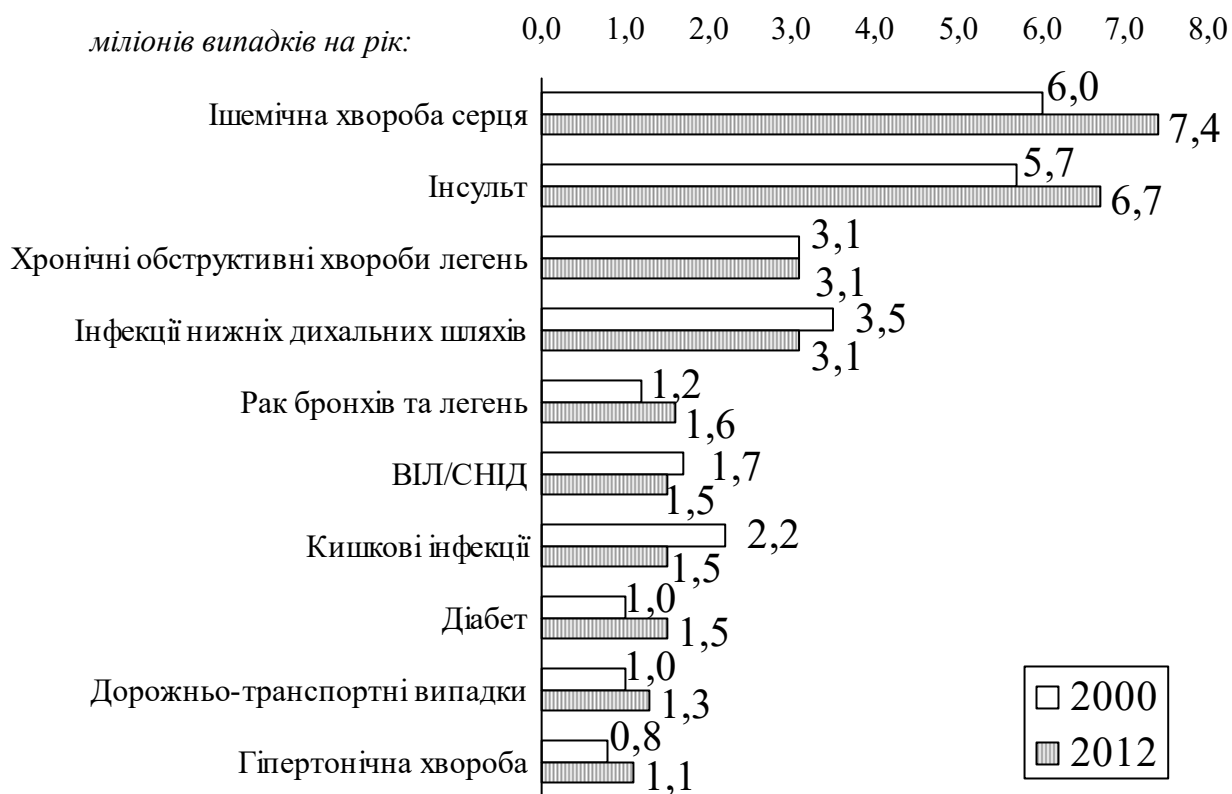


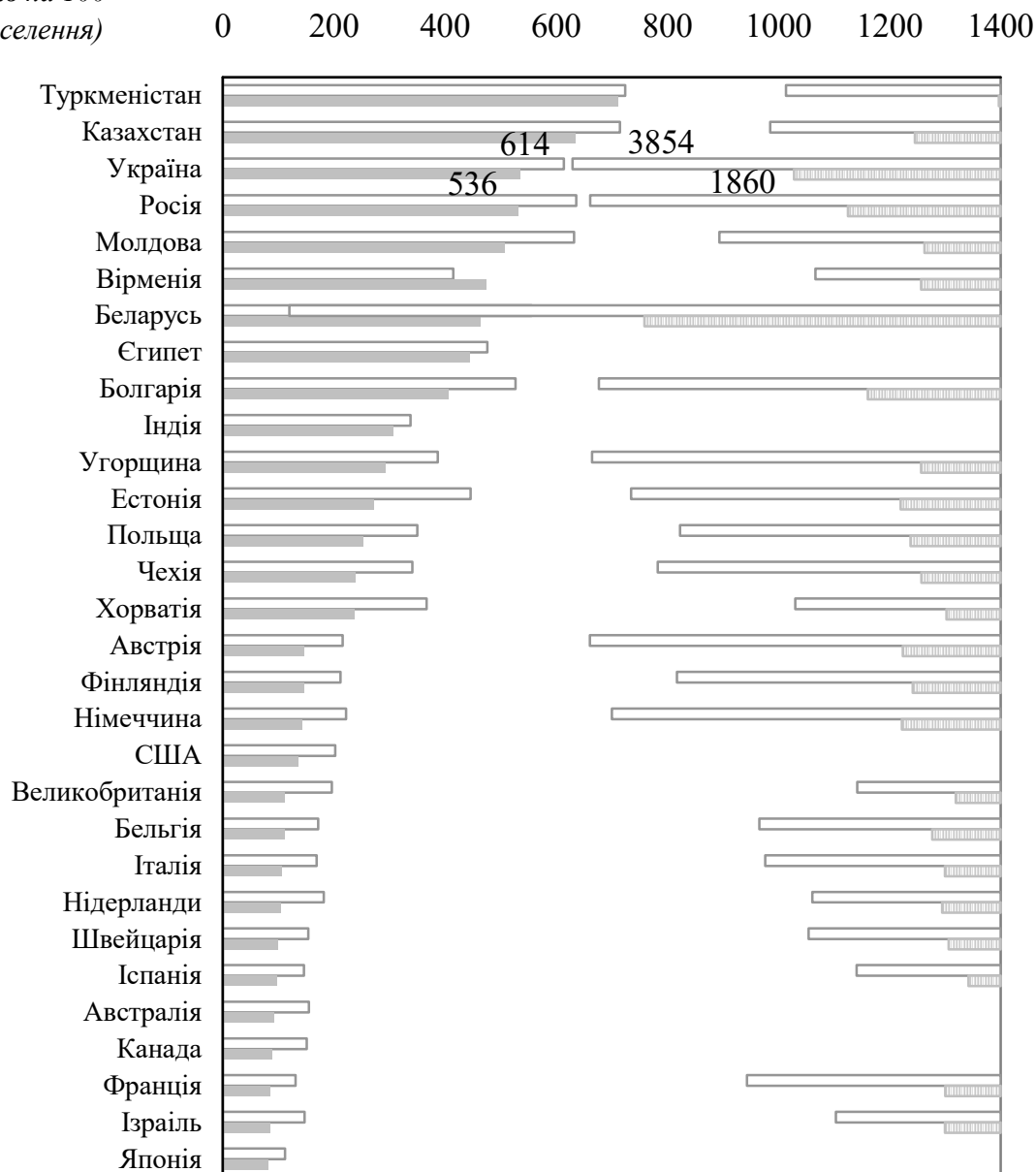
Рис 1.2. Абсолютні світові показники смертності в динаміці за останнє десятиріччя

За оцінками Глобальної обсерваторії охорони здоров'я (один з підрозділів ВООЗ) 17,5 мільйонів осіб у 2012 році померли по причині ССЗ (це складає 46% від випадків смерті, що спричинені неінфекційними захворюваннями) [220]. З цих смертей, приблизно 7,4 мільйона осіб померло від ішемічної хвороби серця і 6,7 млн в результаті інсульту. Гіпертонічна хвороба була причиною ще 1,1 мільйонів смертей [144, 158, 161].

Поряд із рівнем смертності від ССЗ в динаміці за останнє десятиріччя (дані по обраних країнах всіх регіонів світу) ми проаналізували також показник частоти госпіталізацій за рік з приводу ССЗ загалом та ІХС зокрема (дані по країнах Європейського географічного регіону) (рис. 1.3).



Смертність  
(випадків на 100  
тис. населення)



Частота  
госпіталізацій  
(випадків на 100  
тис. населення),  
2012р. тільки  
країни Європи

- Смертність від ССЗ, 2000р.
- Смертність від ССЗ, 2012р.
- Госпіталізації з приводу ССЗ
- ▨ Госпіталізації з приводу ІХС

Рис 1.3. Світові показники смертності та частоти госпіталізацій з приводу ІХС за останнє десятиріччя

Країни розташовані в порядку зниження частоти смертності від ССЗ. Очолюють цей список країни післярадянського простору (Туркменістан,

Казахстан, Україна – 536,1 випадків на 100 тис., Росія). До країн з найнижчим рівнем смертності від ССЗ на сьогодні відносяться: Японія (82 випадки на 100 тис.), Ізраїль (86 випадків на 100 тис.), Франція (86 випадків на 100 тис.), Канада, Австралія та інші. Всі вони з групи країн, де найвища середня тривалість життя та найбільша доля населення віком старше 60 років [144, 222].

Частота госпіталізацій (рис. 1.3) з приводу ССЗ мало відрізняється у країнах, у яких досить різні показники смертності від ССЗ [161]. Так, рівня госпіталізації через ССЗ в 2012 році були: в Австрії – 3697 на 100 тис., Германії - 3500 на 100 тис., Франції - 2282 на 100 тис. проти таких показників: в Україні - 3854 на 100 тис., Росії - 3693 на 100 тис., Болгарії - 3617 на 100 тис., Угорщині - 3678 на 100 тис. В деяких країнах з надвисоким рівнем смертності від ССЗ частота госпіталізацій навіть нижча за таку в названих вище країнах високого економічного розвитку та низької смертності: Туркменістан - 1933 на 100 тис., Вірменія - 1666 на 100 тис. До речі, Вірменія є єдиною країною світу, де смертність від ССЗ за перше десятиріччя нового століття не зменшилась, а зросла, попри всі програми ВООЗ по зниженню смертності від неінфекційних захворювань в світі. На нашу думку описані розбіжності в показниках між країнами пояснюються цілою низкою причин: економічні (досяжність медичної діагностики для населення, наявність фінансових ресурсів в країні та змоги на лікування у громадян); соціальні (прихильність громадян до здорового способу життя або національні звички в повсякденній їжі); психологічні (рівень напруження та стресу [159, 183] в суспільстві – наприклад, різкий ріст безробіття в країнах колишнього Радянського Союзу), тощо.

Ще важлива медична причина – це різні стандарти в лікуванні кардіоваскулярних хвороб в країнах з різними економічними умовами. Мається на увазі розповсюдженість, досконалість та доступність до пацієнтів сучасних морбідо-агресивних методів лікування. Це в першу чергу медикаментозні (ферментативний тромболізіс на ранніх строках) та, звичайно,

хірургічні методи лікування (для ІХС на сьогодні: перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика та обхідний анастомоз для серцевої реваскуляризації) [23, 33, 51, 69, 79].

Аналіз статистичних показників, що характеризують ССЗ взагалі та ІХС зокрема у населення України дає можливість зробити висновок про необхідність розробки ефективних засобів прогнозування, профілактики та лікування ІХС та асоційованої з нею ускладнень.

## 1.2. Фактори ризику мікроциркуляторних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця

В патогенезі порушень мікроциркуляції при різних патологіях та, зокрема при ІХС, можна виділити наступні біохімічні та патофізіологічні механізми: ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, ендотоксемія та дисліпідемія [3, 6, 27, 160, 187, 196].

**Ендотеліальна дисфункція.** На сьогодні відомо, що ендотелій судин - активна система, що підтримує судинний гомеостаз шляхом регуляції наступних процесів: модулювання тонуусу судин і підтримання їх анатомічної будови; регуляція гемостазу і місцевого запалення [3, 25, 69, 120]. Крім цього ендотелій також виконує захисну функцію і регулює хемотаксичні і репаративні процеси у відповідь на локальне пошкодження [6, 24, 132]. Аналіз сучасних літературних джерел показує, що свої функції ендотеліальні клітини здійснюють через вивільнення цілого ряду вазоактивних речовин [25, 27, 70, 74, 155, 196], найбільш вивчені серед яких представлені в табл. 1.1.

Ендотеліальна дисфункція - це дисбаланс між релаксуючими і констрикторними факторами, анти- та прокоагулянтними медіаторами, а також між факторами росту та їх інгібіторами [24, 120].

Біологічно-активні речовини, що регулюють стан та функціонування кровоносних судин в нормі та задіяні в механізмах ендотеліальної дисфункції

Групи	Основні представники
Вазодилататори	Оксид азоту (NO) [54, 109, 119, 163, 188] Гідроген сульфід (H <sub>2</sub> S) [7, 16, 26, 93, 122, 129, 163, 166, 182, 216, 218] Простациклін [65, 97, 109, 134] Натрійуретичний пептид С-типу [2, 27, 64, 105] Ендотелійзалежний фактор гіперполяризації (EDRF) [25, 97, 109] Адреномедулін [40, 64, 109] Брадикінін, Гістамін [24, 109]
Вазоконстриктори	Ангіотензин II [24, 65, 109, 153] Ендотелін [24, 25, 78, 97 ] Супероксид-аніон [9, 61, 70] Ендо-перекиси [9, 70, 84, 95, 131] Простагландин H <sub>2</sub> [25, 94, 128] Тромбоксан A <sub>2</sub> [64, 97, 109, 134]
Модулятори росту	Ендотеліальний фактор росту (ЕФР, VEGF) [1, 69, 109, 134] Гепариноподібний інгібітор росту [24] Фактори росту фібробластів [1, 24, 69]
Регулятори гемостазу і активатори тромбозу	Фактор Вілебранда [12, 41, 97, 106, 109] Тканинний активатор плазміногену [41, 65, 134] Інгібітор тканинного активатора плазміногену [24, 120] Тромбомедулін [41, 132] Гомоцистеїн [7, 16, 26] Аденозиндифосфат (АДФ) та цАМФ [25, 99, 129, 182, 210, 212, 216] Тромбоксан A <sub>2</sub> [41, 102] Тромбоспондин [25, 107] Колаген та еластин [24, 108, 200] Фібронектин [24, 134]
Молекули адгезії	Е-селектин (ELAM-1) [64, 153] Внутрішньоклітинна молекула адгезії 1 (ICAM-1) [24, 69, 97, 106] Судинно-клітинна молекула адгезії 1 (VCAM-1) [24, 65, 69, 135]
Цитокіни	Інтерлейкін-1β, Інтерлейкін-6 [1, 12, 67, 95, 109, 124] Фактор некрозу пухлин-α [1, 46, 67, 69, 97, 167]

За даними вітчизняних та закордонних авторів, ендотеліальна дисфункція супроводжує ряд патологій: інсульт [27, 113], деменція [15, 27], макулодистрофія [14] та хвороба Альцгеймера [15]; хвороба Рейно [64]; синдром сонного апное [36, 125]; пародонтоз [77]; інфаркт міокарду, стенокардія [12, 19, 65], серцева недостатність та легенева гіпертензія [3, 6, 42]; облітеруючий ендартеріт [24]; артеріальна гіпертензія [3, 19, 75]; портальна гіпертензія [25]; цукровий діабет та діабетична ступня [24, 46, 138, 185]; еректильна дисфункція [25, 30]; преєклампсія вагітних [22, 24, 104]; ниркова недостатність [22, 177].

Причинами ендотеліальної дисфункції є наступні: оксидативний стрес [9, 30, 70]; гіперхолестеринемія [19, 27, 153], дисліпідемія [19, 30]; гіпергомоцистеїнемія [7, 16]; гіперурікемія [24, 31, 99]; гіперкаліємія [64]; артеріальна гіпертензія [3, 15]; гіперглікемія [65, 94]; гіперінсулінемія [19, 24, 46]; тютюнопаління [184]; зловживання алкоголем [94]; ожиріння [15, 36, 41]; нераціональне харчування [36, 84], малорухомий спосіб життя [94]; хронічний стрес [3, 24, 159, 183].

Розвиток ендотеліальної дисфункції асоціюється з формуванням різноманітних патологічних станів: вазоконстрикція [3, 27, 139, 154]; збільшення лейкоцитарної адгезії та інфільтрації [1, 2, 28]; агрегація тромбоцитів та гіперкоагуляція [2, 12, 26]; проліферація гладеньких міоцитів судин [6, 19, 64]; апоптоз ендотеліоцитів [24, 27, 124]; атерогенез [15, 25, 140]; гіпертрофія та дисфункція лівого шлуночку [6, 19, 41]; ішемія міокарду [3, 19, 27] та ін.

Одним із проявів ендотеліальної дисфункції є порушення балансу в системі вазодилітаторів та вазоконстрикторів. За цих умов відмічається пригнічення синтезу оксиду азоту (NO) клітинами судинного ендотелію [54, 64, 119, 180]. Оксид азоту - основний ендотеліальний фактор релаксації, викликає розслаблення гладких м'язів судин і таким чином бере участь у підтримці тону судинної стінки, синтезується в ряді тканин з L-аргініну за допомогою сімейства ферментів NO-синтаз. Ендотелій, що нормально

функціонує забезпечує безперервну базальну продукцію оксиду азоту в невеликих кількостях [163, 171]. Оксид азоту відіграє важливу роль в регуляції скоротливої активності міокарду, згортання крові і клітинної проліферації [26, 121, 163]. Експериментально доведено, що пригнічення синтезу NO з L-аргініну призводить до звуження артерій і підвищення артеріального тиску. Відзначено зниження концентрації в плазмі крові і сечі метаболітів NO нітритів і нітратів у хворих на артеріальну гіпертензію [97, 121, 168, 223]. Несприятливий прогноз і тяжкий перебіг інфаркту міокарда та постінфарктного кардіосклерозу достовірно частіше спостерігається у хворих з низьким рівнем метаболітів оксиду азоту в сечі і плазмі [97, 128, 171, 217].

Ендотеліальна дисфункція асоціюється також з порушенням утворення простацикліну. Відомо, що простациклін - перший з виявлених вазодилатуючих ендотеліальних факторів - є одним з продуктів метаболізму арахідонової кислоти. Простациклін спричиняє вазодилатуючу дію за рахунок стимуляції специфічних рецепторів гладких м'язів судин, що призводить до підвищення активності в них аденілатциклази і збільшення утворення в них циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Не виключено вплив простацикліну на калієві канали і гіперполяризацію клітин [176]. Основна локалізація рецепторів простацикліну - гладенькі м'язи артеріальних судин, в венозних судинах ці рецептори не виявлені. Внутрішньовенне введення простацикліну призводить до вазодилатації і системного зниження артеріального тиску, причому в судинах не тільки великого, а й малого кола кровообігу. Імпульсом до утворення простацикліну ендотеліальними клітинами може бути пошкодження цілісності ендотелію, а також поява в кровотоці тромбіну. При адгезії тромбоцитів до місця пошкодження судини з них виділяється тромбоксан, одночасно з цим з ендотеліальних клітин вивільняється простациклін, обмежуючи або запобігаючи процесу тромбоутворення. Була також висунута гіпотеза походження коронарного тромбозу та стенокардії внаслідок дисбалансу в системах тромбоксану і простацикліну [97, 141].

Важливою біологічно-активною речовиною ендотелію є ендотелійзалежний фактор гіперполяризації, який за біохімічними властивостями ідентичний брадикініну. Виділення даного чинника викликає відкриття калієвих каналів в гладеньких м'язах, що призводить до розслаблення судин. Внесок ендотелійзалежного фактора гіперполяризації в розслаблення судин залежить від їх калібру і найбільш значний в невеликих артеріях. На відміну від оксиду азоту цей фактор визначається не постійно, а лише під впливом деяких стимулів: ацетилхоліну, аденозиндифосфату (АДФ), брадикініну, гістаміну. Вважають, що в нормі переважає релаксація, що викликається оксидом азоту, однак при зниженні секреції оксиду азоту цей фактор обумовлює регуляцію тону судин [141, 151].

Певне значення в розвитку ендотеліальної дисфункції має гіперпродукція адреномедуліна, який діє як прямий вазодилататор на клітини гладеньких м'язів за рахунок збільшення продукції цАМФ [182, 213] в результаті активації аденілатциклази. Рівень адреномедуліна підвищений в крові при серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, обструктивних хворобах легень [142, 165].

Одними з найбільш потужних вазоконстрикторних речовин є ендотеліні. Самий вивчений представник цього класу - ендотелін-1. У фізіологічних концентраціях він діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення факторів релаксації, а в більш високих - активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, викликаючи їх стійку вазоконстрикцію і проліферацію медії [78, 164]. Основний механізм дії ендотеліну полягає у вивільненні кальцію, що викликає стимуляцію всіх фаз гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і закінчуючи утворенням червоного тромбу, скорочення і гіпертрофію гладких м'язів судин, що призводить до потовщення стінки судин і зменшення їх в діаметрі - вазоконстрикції [145]. Ендотелін-1 відіграє важливу роль в патогенезі різної серцево-судинної патології, до числа якої належить й ішемічна хвороба серця [107, 217]. В даний час ендотелін-1 розглядається як маркер і предиктор важкості ІХС, гострого інфаркту міокарда

[198], атеросклеротичного пошкодження судин, системної гіпертензії, специфічних судинних порушень (синдром реперфузії після коронарної ангіопластики) [164]. Вважають, що він причетний і до несерцевих патологій - ниркової судинної патології, цукрового діабету тощо [176, 185]. Ряд науковців розглядають збільшення секреції ендотеліну-1 або порушення його утилізації як одну із причин АГ. Крім того, він бере безпосередню участь в процесах ремоделювання судин [6, 78, 110].

Важливе місце в регуляції судинного тонуусу має ренін-ангіотензин-альдостеронова системи. Величезне значення ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань випливає з того, що основна частина ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) розташована на мембрані ендотеліальних клітин, тому гіперактивація цієї системи є неодмінною умовою ендотеліальної дисфункції. Участь АПФ в регуляції судинного тонуусу реалізується через синтез потужного вазоконстриктору – ангіотензину II, який справляє вплив на тонуус судин шляхом стимуляції ангіотензин-1-рецепторів гладких м'язів судин. Крім того, ангіотензин II активує вивільнення ендотеліну-1 [168]. Доведено, що ангіотензин II є регулятором росту міоцитів і фібробластів, детермінує розвиток гіпертрофії медії судинної стінки та міокарду шлуночків серця [165, 168].

Ще одним із проявів ендотеліальної дисфункції є розвиток гемостазіологічних порушень. Порушення функції ендотелію супроводжується по-перше зміною активності фактору Вілебранда. У пацієнтів з периферичним атеросклерозом відмічалась підвищена активність фактору Вілебранда, яка тісно корелювала з поширеністю судинного ураження [12, 106]. В подальшому зв'язок активності фактору Вілебранда в крові зі ступенем пошкодження ендотелію судин була доведена в ряді експериментів на моделях ендотоксинемії та механічного пошкодженні ендотелію. Фактор Вілебранда синтезується в ендотелії і мегакаріоцитах, стимулює початок тромбоутворення. При зростанні його продукції клітинами ендотелію спостерігається активація тромбоцитарної й плазменної ланок гемостазу [106].



Ряд дослідників відмітили підвищення фактору Вілебранда при артеріальній гіпертензії [27, 146], а також ІХС [12].

Одним із маркерів ендотеліальної дисфункції також є тканинний активатор плазміногену (ТАП), який каталізує перетворення неактивного профермента плазміногену в активний фермент плазмін і є важливим компонентом системи фібринолізу. Активатор плазміногену є одним з ферментів, який найчастіше залучений до процесів деструкції базальної мембрани і позаклітинного матриксу. Він продукується ендотелієм і локалізований в стінці судин. Різні стимули, такі, як венозна оклюзія, фізичне навантаження, введення десмопресину, катехоламінів, викликають швидке збільшення концентрації ТАП.

Ендотеліальна дисфункції супроводжується розвитком **системного запалення** у відповідь на гіперпродукцію прозапальних цитокінів [1, 12, 46, 124, 126, 167]. Останім часом виявлено, що за умов дисфункції ендотелію відмічається надмірна експресія ядерного фактору - каппа В (NF- $\kappa$ B, Nuclear Factor-каппа В), який є ініціатором каскаду запальної реакції. Встановлено, що збільшення експресії NF- $\kappa$ B супроводжується розвитком фіброзних змін в судинах та потовщенням комплексу інтима - медіа [207].

Одним із наслідків ендотеліальної дисфункції є порушення рівноваги в системах **проліферації** та **апоптозу** [74, 153, 166, 209]. Показано, що за умов гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та інших патологіях, які супроводжуються ендотеліальною дисфункцією відмічається значне посилення рецептор-залежного та рецептор-незалежного апоптозу, що веде до утворення в стінці судин ділянок, позбавлених ендотелію [147, 185]. Поряд з цим за умов ССЗ відмічається надлишкова експресія VEGF, що супроводжується патологічним ремоделюванням судин [6, 110]. Фактор росту ендотелію судин (VEGF; англ. Vascular endothelial growth factor) - сигнальний білок, що виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) і ангіогенезу (зростання нових судин в уже існуючій судинній системі). До числа клітин-продуцентів VEGF

дослідники відносять макрофаги, епітеліальні клітини легенів і нирок, м'язові клітини та ін. [172]. За хімічною природою є глікопротеїном. Біологічною активністю володіють димерні молекули. Субдиниці VEGF з'єднані дисульфідними зв'язками між залишками цистеїну. У більшості випадків вони є гомо- або гетеродимерами, мономері яких належать до різних форм VEGF. У ряді тканин виявляються димери, які складаються з субдиниць VEGF і іншого представника даного сімейства - плацентарного фактора росту (PlGF). Причини індукції синтезу гетеродимерів і їх біологічна роль *in vivo* на сьогодні є предметом інтенсивних досліджень. В даний час відомо кілька різних факторів даного сімейства (які є підкласом досить великого на сьогоднішній день класу факторів росту). Найбільш важливу роль в організмі людини відіграє білок сімейства VEGF-A. У дане сімейство також входять плацентарний фактор росту (PGF) і білки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Васкуло-ендотеліальний фактор росту виконує ряд функцій: 1) ангиогенез: регулює процеси міграції клітин ендотелію; мітоз клітин ендотелію; активність метанмонооксигенази; активність інтегрину  $\alpha V\beta 3$ ; утворення просвітів в кровоносних судинах та пор в клітинах ендотелію; 2) хемотаксис для макрофагів і гранулоцитів; 3) вазодилатація [187].

За умов ІХС реєструється зростання в крові вмісту ще одного цитокіну - фактору некрозу пухлини (англ. Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) - позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що синтезується в основному моноцитами і макрофагами. Впливає на ліпідний метаболізм, коагуляцію, стійкість до інсуліну, функціонування ендотелію, стимулює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферону-гамма [1, 32]. Активує ядерний транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B, а також стимулює апоптоз клітин. Крім того, TNF- $\alpha$  бере участь в активації MAPK- шляхів (англ., *mitogen-activated protein kinase* — мітоген-активована протеїнкіназа). З трьох основних MAPK каскадів, TNF- $\alpha$  є потужним індуктором пов'язаних зі стресом JNK (c-Jun N-terminal kinases). Останні є ферментами-виконавцями, що реагують на стрес стимули, такі як цитокіни, ультрафіолетове опромінення, тепловий шок і

осмотичний шок. Вони відіграють важливу роль в диференціюванні Т-клітин і регуляції апоптозу [1, 150, 213].

Встановлено, що надлишкова продукція TNF- $\alpha$  має цитотоксичний ефект, супроводжується розвитком запалення, індукцією апоптозу, а також активацією ферментів сімейства матриксних металопротеїназ, що супроводжується кардіоваскулярним ремоделюванням, мікроциркуляторними порушеннями та розвитком систолічної дисфункції лівого шлуночка [6, 32].

Важливим чинником мікроциркуляторних порушень є **оксидативний стрес** - надмірна продукція АФК на тлі зменшення активності антиоксидантних систем [9, 61, 84, 95, 190, 208]. Активні форми кисню (АФК) – це реакційноздатні похідні молекулярного кисню, які постійно утворюються у всіх аеробних клітинах. Велика кількість АФК мають неспарені електрони і, отже, є вільними радикалами. До них відносяться: супероксид-аніон ( $O_2^{\cdot-}$ ), гідроксильний радикал ( $HO^{\cdot}$ ), оксид азоту ( $NO^{\cdot}$ ) і ліпідні радикали. Інші активні форми кисню, такі як перекис водню ( $H_2O_2$ ), пероксинітрит ( $ONOO^{\cdot}$ ) і хлорноватиста кислота ( $HOCl$ ) не є вільними радикалами, але є сильними окисниками, що спричиняє оксидативний стрес. Оксидативний стрес супроводжується вазоконстрикцією, надмірним окисненням біологічних макромолекул - ДНК, білків, вуглеводів та ліпідів, що веде до порушення їх функції. В науковій літературі є безліч робіт, що доводять участь оксидативного стресу в патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань, в тому числі гіперхолестеринемії, атеросклерозу, гіпертонії, діабету і серцевої недостатності [9, 44, 61, 70, 148, 173, 206, 224].

Порушення процесів мікроциркуляції можуть бути наслідком **ендотоксемії**. Ендотоксин - ліпополісахарид (ЛПС), що входить до складу зовнішньої мембрани клітинної стінки грамнегативних бактерій та володіє широким спектром різних видів біологічної активності. У нормі з товстого кишечника людини в кровотік проникає лише незначна кількість ЛПС, так як у людини є ряд гуморальних і клітинних чинників, що зв'язують ЛПС: ліпопротеїни високої щільності, антитіла, зокрема антитіла до гліколіпідів

хемотипів Re, клітини Купфера, поліморфноядерні лейкоцити і макрофаги. Ще донедавно вважалось, що за фізіологічних умов ЛПС проникає з кишечника лише у ворітню вену, де захоплюється в основному клітинами Купфера, проте дослідження останніх років показали, що ендотоксин в невеликих кількостях виявляється у здорових людей і навіть у новонароджених дітей в системному кровотоці, плазмі крові і на поверхні поліморфноядерних лейкоцитів. Нормально функціонуючі антиендотоксинові фактори забезпечують досить ефективний захист організму від шкідливої дії ЛПС у фізіологічних умовах [20].

Однак ситуація істотно змінюється при стресі, дії проникаючої радіації та інших екологічно шкідливих факторів, при різних захворюваннях інфекційного і неінфекційного генезу [183]. За цих умов не тільки збільшується проникнення ЛПС в системний кровотік, а й виснажуються чинники антиендотоксинового імунітету. При цьому різко знижуються титри антитіл до гліколіпідів хемотипу Re, що нейтралізують ендотоксин. Також практично зникають поліморфноядерні лейкоцити, які здатні зв'язувати ЛПС *in vitro*. Іншими словами, зникають резерви зв'язування ЛПС антитілами і гранулоцитами, і організм стає майже повністю беззахисним до повторних атак ЛПС, що надходить в кров [20].

Первинні або початкові етапи системного впливу ендотоксину обумовлені взаємодією ЛПС з різними клітинами, а також ліпопротеїнами крові. З клітин, що акцептують ендотоксин, головними є ендотеліальні клітини, тромбоцити, макрофаги, нейтрофіли, базофіли, тучні клітини, гепатоцити (тобто відсутнє селективне зв'язування ендотоксину клітинами).

Слід зазначити, що значна частина ендотоксину транспортується до органів і тканин в комплексі з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), а фіксація ендотоксину на різних клітинах обумовлена значною мірою наявністю на їх мембрані рецепторів Toll-подібного типу (TLR) [170].

Активна клітинна акцепція ЛПС в організмі пояснює феномен дисоціації між рівнем ЛПС і «ендотоксиновою агресією», коли при

невисокому вмісті в крові циркулюючого ендотоксину розвивається ендотоксинова агресія аж до шоку. У ранній період «ендотоксинової агресії» встановлено підвищення продукції білків гострої фази запалення: С-реактивного білка [174], трансферину, кислого  $\alpha$ 1-глікопротеїну, гаптоглобіну, ІЛ-6, що корелює з виразністю ступеня ендотоксинемії. Ці білки беруть активну участь в зв'язуванні та інактивації надлишкового ендотоксину [20, 71, 111].

Елімінація ендотоксину з системного кровотоку забезпечується наявністю антитіл до детермінант ЛПС, а також інгібіторів неімуноглобулінової природи [22]. Відзначено виражений детоксикаційний ефект великих доз гепарину, що активує ліпопротеїнліпазу, яка, в свою чергу, руйнує ЛПС. Існують дані про участь в процесах детоксикації ЛПС в крові лізоциму, інтерферону, макроглобуліну, термолабільного сироваткового інактиватора з естеразною активністю, фосфатаз, комплементу, білка  $\alpha$ -глобулінової фракції крові з константою седиментації 4,5. Певну роль в ендотоксин-зв'язуючій активності плазми крові відіграють ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), які здатні утворювати з ЛПС стійкий комплекс [203].

ЛПС, що входить до складу клітинної стінки хламідій та інших мікроорганізмів [22], може викликати альтерацію клітин ендотелію та гладких м'язів, а також активувати макрофаги інтими артерій, індукуючи їх трансформацію в пінисті клітини, що призводить до формування атеросклеротичних бляшок.

Під дією надлишку ендотоксину в лейкоцитах активується процес перекисного окислення ліпідів, кінцеві продукти якого також можуть викликати пошкодження ендотелію [9, 132, 148]. Вплив ендотоксину на ендотелій може реалізуватись також через систему комплементу (фракцію комплементу C5a), яка активується ендотоксином [22]. Нарешті, можливий ще один механізм дії ендотоксину на ендотелій через систему фібронектину [151]. На поверхні клітин ендотелію знаходиться фібронектин, який відіграє важливу

роль у міжклітинних взаємодіях. Фібронектин плазми антигенно ідентичний фібронектину на поверхні клітин і також бере участь в адгезії клітин один до одного і до базальної мембрани. При ендотоксинемії фібронектин плазми може руйнуватися лейкоцитарними протеазами і вимиватись з поверхні ендотелію, що супроводжується порушенням міжклітинних взаємодій.

Універсальною реакцією на потрапляння в кровотік великих кількостей ендотоксину є значне підвищення синтезу холестерину в печінці [173]. Збільшення продукції холестеролу відбувається в результаті збільшення експресії мРНК, яка відповідає за синтез ключового ферменту утворення холестеролу гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази).

Відомим чинником мікроциркуляторних порушень є **дисліпідемія**, одним із проявів якої є формування атеросклерозу [17, 44, 89]. Атеросклеротичне ураження артерій починається з накопичення частинок, багатих на холестерин, в інтимі артерій внаслідок дисфункції ендотелію. Наступним етапом атерогенезу є інфільтрація інтими циркулюючими моноцитами, які захоплюють ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) і перетворюються в пінисті клітини. Пінисті клітини, тобто макрофаги, перенасичені ліпідами, по більшій мірі залишаються в інтимі артерій і далі підлягають апоптозу. При цьому відбувається виділення ефірів холестерину, вільного холестерину і кристалів моногідрату холестерину в міжклітинний простір. Ці процеси призводять до вогнищевих скупчень холестерину в інтимі артерій і створюють передумови для утворення ліпідних плям, потім ліпідних смужок і в подальшому – бляшок [205]. Подальший розвиток атеросклеротичного ураження характеризується міграцією в інтиму гладком'язових клітин (ГМК) і їх проліферацією. Прогресуючий розвиток атеросклеротичної бляшки призводить до розвитку критичного стенозу ураженої артерії і, відповідно, до ішемії відповідного органу.

В процес формування атероматозних пошкоджень коронарних артерій включаються основні клітинні компоненти: ендотеліоцити, ГМК, макрофаги [17, 90, 132]. На стадії ліпідної інфільтрації відзначається інтенсифікація

апоптозу ГМК інтими і субінтимального шару, що знижує загальну продукцію колагену і, тим самим, може привести до витончення фіброзної покришки і переходу її в нестабільну форму. Компенсаторно-дистрофічні зміни і інтенсивний апоптоз ендотеліоцитів обумовлюють посилення інфільтрації ліпідами (пошкодження інтими), зниження темпів і товщини формування фіброзної покришки, що призводить до дестабілізації бляшки [56, 118, 133].

Апоптоз ендотеліоцитів в судинах бляшки порушує її трофіку, підсилює інтенсивність дистрофічних змін, в результаті чого підвищується ризик виразкування бляшки і розвитку тромбозів. Зниження інтенсивності фагоцитозу в результаті апоптотичної загибелі макрофагів веде до порушення утилізації пошкоджених клітин і розширення зони атероматоза. У міру прогресування атеросклерозу вираженість і поширеність апоптозу гладких міоцитів, макрофагів і ендотеліоцитів знижуються, і починають переважати процеси некрозу клітин. Однак, в перифокальних відділах відзначається інтенсифікація апоптозу ГМК медії, що веде до збільшення обсягу атероми і поширенню бляшки як всередину, так і назовні (аж до адвентиції) [137, 203].

В нинішній час існує декілька методів визначення функціонального стану ендотелію. Вони складаються з безпосереднього визначення рівня біологічно активних речовин в сироватці крові і оцінки ендотелійзалежної вазодилатації судин при проведенні функціональних проб [199, 226, 227]. В сучасних клінічних лабораторіях представлені наступні способи визначення маркерів дисфункції ендотелію: дослідження рівня чинників, що пошкоджують ендотелій - гомоцистеїну [7, 16]; холестерину [15, 17, 21]; цитокінів (IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ) [1, 109]; оцінка маркерів та продукти вільнорадикального окислення (активність каталази, рівень малонового діальдегіду (МДА), рівні супероксиду та перекису водню) [45, 70, 117]; факторів регуляції судинного тонуусу: ендотелін [117, 213], ангіотензин-II; оксид азоту, натрійуретичний пептид С-типу [2, 105], простациклін; факторів тромбогенності і тромборезистентності – фактор Вілебранда [41, 109];

факторів фібринолізу - тканинний і урокіназний активатори плазміногену (t-PA) і (u-PA) [109, 213].

При патологічних станах, зокрема при ІХС та АГ, для оцінки ендотеліальної дисфункції застосовуються: оклюзійна плетизмографія [15, 17]; коронарографія під контролем УЗД [21, 52]; рентгенологічні методи; магнітно-резонансна томографія [68, 96]; дуплексне ультразвукове дослідження (УЗД) периферичних артерій з проведенням проб [15, 21, 38, 55]; визначення рівня ендотеліальних медіаторів в плазмі [7, 27, 72]; оцінка мікроальбумінурії [21, 22, 85, 214]; визначення рівня десквамованих ендотеліоцитів у крові [37, 40, 53, 102, 107]; визначення NO у видихуваному повітрі [211, 213].

### 1.3. Сучасні погляди на корекцію мікроциркуляторних порушень

Незважаючи на успіхи неінвазивної кардіології та кардіохірургії, ІХС залишається однією з провідних причин смертності в розвинених країнах. Звичайно, використання аортокоронарного шунтування і коронарної ангіопластики дозволило значно знизити смертність і поліпшити якість життя пацієнтів з ІХС, проте застосування хірургічних методів лікування має серйозні обмеження. Перш за все, це неможливість їх використання при дифузних дистальних ураженнях коронарних артерій, а також рестеноз, що розвивається рано чи пізно. Корекція ендотеліальної дисфункції є відносно новим та перспективним напрямком в кардіології. Вплив на дану ланку патогенезу дозволяє досягти великих результатів в лікуванні даної категорії хворих [34, 48, 51, 59, 66, 73, 88, 116, 130, 150, 202, 230].

Існують як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. До немедикаментозних відноситься, в першу чергу, усунення шкідливого фактора. Наприклад, зниження маси тіла при вихідному ожирінні [130, 153, 156], сольового навантаження [87, 157, 178], припинення куріння [94, 156, 178, 184], зловживання алкоголем [156, 178], усунення різних інтоксикацій [130,



152], в тому числі інфекційного генезу, збільшення фізичної активності призводить до поліпшення функціонального стану ендотелію [131, 175, 202].

Фізичні навантаження покращують стан ендотелію у молодих чоловіків з факторами ризику атеросклерозу та ендотеліальної дисфункцією [23, 29, 225]. Поліпшення контролю глікемії у хворих з цукровим діабетом само по собі вже є фактором корекції ендотеліальної дисфункції [138, 185]. Нормалізація ліпідного профілю при гіперхолестеринемії також призводить до нормалізації функції ендотелію [48, 51, 211]. Крім цього є також методи немедикаментозної стимуляції синтезу оксиду азоту, такі, як адаптація до фізичного навантаження і адаптація до гіпоксії [29, 94, 208, 212].

На сьогоднішній день відомо про позитивний вплив на функціональний стан ендотелію препаратів різних фармакологічних груп. Для корекції порушень функції ендотелію клініцисти широко застосовують кардіотропні препарати, у яких ендотеліопротекторна дія є важливим додатковим (плейотропним) ефектом.

Протягом багатьох років  $\beta$ -блокатори широко використовуються в лікуванні гіпертонічної хвороби та ІХС. В даний час створені  $\beta$ -блокатори з вазодилатуючими властивостями, наприклад небівалол - високоселективний  $\beta_1$ -блокатор, який має модулюючий вплив щодо вивільнення оксиду азоту ендотелієм судин [10, 34, 130].

Встановлено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи ангіотензину II та інші антигіпертензивні препарати поряд зі зниженням артеріального тиску, поліпшенням клінічного стану хворого покращують ендотелійзалежні реакції судин [23, 48, 98]. Результати клінічних досліджень з вивчення дії квінаприлу на судинорухову функцію ендотелію коронарних артерій показали можливість відновлення реакції артерії на ацетилхолін через шість місяців терапії [34].

Практично всі гіполіпідемічні препарати з групи статинів (інгібіторів редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А) модулюють судинорухову функцію ендотелію. Так, під дією правастатину, ловастатину,

флювастатину і аторвастатину відзначена тенденція до «нормалізації» функції ендотелію [30, 56, 130, 143].

Донори оксиду азоту (натрій нітропрурид, молсидомін, нітрогліцерин та ін.), в процесі метаболізму забезпечує вивільнення оксиду азоту і поповнення його резервів в стінках судин. Також плейотропні ендотеліопротекторні ефекти описані і для інших основних груп засобів, що включені в протоколи лікування атеросклерозу, ІХС та ГХ: антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів, тіазидні діуретики, фібрати [23, 24, 66].

Слід зауважити, що прийом вказаних вище засобів з ендотеліопротекторною дією за деяких умов обмежений. Наприклад, при гестозі протипоказані іАПФ, блокатори АТ1-рецепторів, небажаний прийом ряду  $\beta$ -адреноблокаторів. Часом проблематично призначення даних препаратів і в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску.

Існують також методи замісної терапії. Великі надії покладаються на активацію різними екзогенними факторами системи L-аргінін / NO / гуанілатциклази. Як активатори можуть бути використані нітрозотіоли, нітропрурид натрію, L-аргінін. Так, наприклад, застосування L-аргініну (попередника оксиду азоту) у вигляді харчової добавки у дітей з артеріальною гіпертензією протягом одного місяця підвищує рівень оксиду азоту, поліпшує функціональний стан ендотелію і знижує артеріальний тиск [26, 177]. Багато інших дослідників встановили також можливість покращення функції ендотелію шляхом застосування L-аргініну. Доведено переваги комбінованого застосування L-аргініну та трифлузалу для корекції порушень ендотеліальної функції у хворих похилого віку та покращення клінічного перебігу ІХС [11, 62, 177].

Оскільки однією з причин мікроциркуляторних порушень є оксидативний стрес, тому додавання в раціон спонтанно-гіпертензивних щурів антиоксиданту альфа-токоферолу знижує рівень артеріального тиску, підвищує активність ендотеліальної NO-синтази в судинах і концентрацію

нітритів і нітратів в плазмі крові [49, 59, 224]. Прийом антиоксидантів (вітаміни Е, С, харчові поліфеноли та багато інших) сприяє корекції функції ендотелію і гальмує потовщення інтими сонної артерії [30, 35, 48, 215, 230].

Було також показано, що призначення глюкокортикостероїдів у хворих з дифузними захворюваннями сполучної тканини, незважаючи на безліч побічних ефектів, має виражений протизапальний ефект і позитивно впливає на функціональний стан ендотелію [80].

Як один з основних можливих напрямків досліджень для пошуку альтернативних методів лікування ІХС в даний час розглядається регуляція ангиогенезу [57, 114]. Значний прогрес, досягнутий за останні роки в області вивчення неоангиогенезу і ремоделювання судин, пов'язаний, перш за все, з відкриттям сигнальних пептидів. Більшість дослідників вважають VEGF цитокіном, що є основним медіатором ангиогенезу; тому регуляція специфічної активності VEGF є однією з молекулярних мішеней в розробці нових підходів у лікуванні захворювань, що супроводжуються мікроциркуляторними порушеннями.

Перші роботи присвячені результатам лікування мікроциркуляторних порушень за допомогою стимуляції ангиогенезу. Як лікарські засоби використовувались ростові фактори та плазмідні, що їх кодують. Перші опубліковані результати клінічного застосування цих ростових факторів були достатньо обнадійливими. Однак, пізніше виявилось, що на тлі введення цих факторів спостерігалось зростання кількості судин мілкового калібру, однак формування їх ендотеліальної вистилки наступало далеко не завжди, і часто спостерігалась їх облітерація. Одним із побічних ефектів цієї терапії був розвиток тяжкої гіпотензії, яка пов'язана з активацією синтезу оксиду азоту і подальшою дилатацією артеріол. Крім цього зареєстровані випадки розвитку проліферативної ретинопатії, які були викликані підвищенням вмісту ростових факторів у рідких середовищах ока. Відзначено і побічні ефекти, що нівелюють розвиток колатерального кровотоку в міокарді - це прискорення зростання атеросклеротичних бляшок за рахунок проростання їх *vasa vasorum*

[57, 231]. Після такого «холодного душу» підхід до терапії ІХС з використанням досягнень молекулярної біології стає більш обережним і осмисленим.

Таким чином, питання корекції мікроциркуляторних порушень при різних патологіях залишається відкритим [190, 191, 193]. Виявилося, що препаратом, який ефективно коригує мікроциркуляторні порушення є добре відомий пентоксифілін - похідний ксантину (відноситься до групи рослинних алкалоїдів, виділений в чистому вигляді в кінці ХІХ ст.). Пентоксифілін був синтезований в Німеччині компанією Hoechst в 1972 року і по теперішній час використовується в клінічній практиці. Цей препарат впливає на реологічні властивості крові, покращує пластичні властивості еритроцитів за рахунок підвищення в них АТФ, а також зменшує в'язкість крові і знижує адгезивні властивості лейкоцитів [18, 32, 39, 195]. Доведено вплив пентоксифіліну на гемостаз: зниження агрегації і адгезії тромбоцитів, підвищення рівнів активатора плазміногену, плазміну і антитромбіну ІІІ, зниження фібриногену [14, 50]. Пентоксифілін активує виділення простагліцину і зменшує спазм судин [204]. В експериментальних дослідженнях тривала терапія пентоксифіліном приводила до поліпшення церебрального кровотоку без ознак обкрадання [81]. Встановлена протинабрякова активність пентоксифіліну, яка проявляється при порушенні проникності судинної стінки [14, 39, 162]. Відомо, що пентоксифілін збільшує еластичність артерій і сприяє збільшенню середньої швидкості кровотоку [14, 32, 62].

В останні роки покази щодо застосування похідних ксантину стали розширюватися. У 2013 р опубліковані результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому була показана можливість пентоксифіліну пригнічувати набряк судинної стінки і попереджати рестеноз після експериментального оперативного втручання на сонній артерії [194]. В іншому недавньому дослідженні встановлена здатність пентоксифіліну стабілізувати атеросклеротичні бляшки [18, 81, 149]. Дослідники пов'язують отримані результати з імуномодулюючою дією пентоксифіліну і його

здатністю пригнічувати набряк і запалення в ділянці атеросклеротичного ураження артерій. Показано також, що пентоксифілін у пацієнтів на ІХС покращує скоротливу функцію лівого шлуночка та прогноз хворих, що пояснюють його інгібуючим впливом на фактор некрозу пухлин [32, 81].

Ефективність пентоксифіліну клінічно вивчалась в ряді досліджень у хворих на ХСН. Так, призначення пентоксифіліну (1200 мг / добу) пацієнтам з дилатаційною кардіоміопатією та СН призводило до зниження рівня фактору некрозу пухлин- $\alpha$  в плазмі, збільшення фракції викиду з 26,8% до 38,7%,  $p < 0,04$  і регресу клінічних симптомів ХСН [32]. Позитивна дія пентоксифіліну виявлена у хворих не тільки з помірною ХСН, а й з декомпенсацією кровообігу внаслідок ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії [81].

Додаткове призначення пентоксифіліну до стандартної терапії хворих з дилатаційною кардіоміопатією ішемічного генезу приводило до поліпшення клінічного стану хворих, збільшення фракції викиду лівого шлуночка, а також супроводжувалося зменшенням рівня маркерів запалення (мозкового та передсердного натрійуретичних пептидів [2, 105], С-реактивного білка [195], ФНП- $\alpha$ ) та апоптозу [81, 111, 194].

Отже, вивчення біохімічних механізмів, які інтегровані в патогенез ІХС у хворих похилого віку є сучасним перспективним напрямком досліджень, адже дозволить розробити ефективну систему прогнозування та лікування мікроциркуляторних порушень та скоротливої дисфункції лівого шлуночка за даної патології.

## РОЗДІЛ 2

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи проведені наступні етапи дослідження: 1 етап - визначення ролі ендотоксикозу, оксидативного стресу, запалення та асоційованих з ними змін у розвитку порушень стану серця і судин у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця. На цьому етапі було обстежено 25 практично здорових осіб похилого віку (середній вік  $64 \pm 3,6$  роки, серед них 72% чоловіків та 28% жінок – група порівняння) та 80 осіб похилого віку з діагнозом: «Стабільна ІХС: стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I-ІІБ» (середній вік  $68,4 \pm 4,2$  років, серед них 70% чоловіків та 30% жінок - основна група), які знаходились на стаціонарному лікуванні в відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ». Діагноз стабільної ІХС встановлений відповідно до критеріїв, затверджених Наказом МОЗ України від 02.03.2016 № 152 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця". Діагноз стабільної ІХС верифікований на підставі характерних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження та результатів інструментальних методів дослідження (ВЕМ, Ехо-КГ, холтеровське моніторування ЕКГ). У дослідження не були включені хворі, від яких не отримали інформованої згоди на проведення досліджень, перебіг стабільної ІХС у яких ускладнився розвитком порушень серцевого ритму, резистентною АГ, цукровим діабетом середньої важкості та важким перебігом, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, вади серця, СН III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність. Залежно від фракції викиду лівого шлуночка хворих на ІХС було розподілено на дві підгрупи: 1) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду більше 45%) - 36 осіб; 2) з систолічною дисфункцією лівого

шлуночка (фракція викиду менше 45%) - 44 особи. Залежно від показника функціонального стану ендотелію хворих на ІХС також розподілили на дві підгрупи: 1) без порушення або з помірним порушенням мікроциркуляції (показник функціонального стану ендотелію був більше 35%, тобто знаходився вище 25 перцентилію) - 20 осіб; 2) з вираженим порушенням мікроциркуляції (показник функціонального стану ендотелію був менше 35%, тобто знаходився нижче 25 перцентилію) - 60 осіб. На цьому етапі в групі порівняння, основній групі та підгрупах оцінювали показники ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, спонтанного та індукowanego апоптозу мононуклеарів, системи гемостазу, а також досліджували їх зв'язок з фракцією викиду лівого шлуночка та функціональним станом ендотелію.

2 етап - встановлення предикторів розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС. На цьому етапі в ході множинного лінійного регресійного аналізу нами виявлені незалежні предиктори, які в найбільшій мірі залучені в патогенез мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС. Визначені референтні величини для найбільш значимих предикторів, відхилення від яких супроводжується значним зростанням ризику розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС. Також встановлені прогностично неблагоприємні комбінації предикторів щодо розвитку вказаних порушень у хворих на ІХС.

3 етап - оцінка впливу комплексної фармакотерапії з включенням пентоксифіліну на біохімічні чинники та функціональний стан ендотелію у осіб похилого віку з ІХС. З метою порівняльної оцінки ефективності базисної та запропонованої терапії у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця проведено динамічне спостереження за 72 пацієнтами з вказаною патологією. Ці хворі були розподілені на дві репрезентативні за віком та статтю групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування).

Усі хворі отримували стандартну терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (75%), клопідогрель (29,2%),  $\beta$ -адреноблокатори (34,7%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (65,3%), блокатори рецепторів ангіотензину II (5,6%), ліпідзнижуючі препарати (статици – 69,4%), за показами – нітрати пролонгованої форми, діуретики (27,8%), блокатори кальцієвих каналів (31,9%). Хворі групи порівняння ( $n = 28$ ) отримували лише базисну терапію. Основну групу склали пацієнти ( $n = 44$ ), які додатково отримували 0,05% розчин пентоксифіліну (Латрен, Юрія-Фарм, Україна) внутрішньовенно крапельно 200 мл 1 раз на добу упродовж 10 діб. Оцінювали вплив базисної та пропонованої терапії на показники ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, ліпідного профілю, системи зсідання, антизсідання крові та фібринолізу, спонтанну, АДФ- та адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів, спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові, а також параметри капілярного кровотоку, функціонального стану ендотелію, реологічні властивості крові та фракцію викиду лівого шлуночка.

## 2.1. Біохімічні, імуноферментні та гемостазіологічні методи дослідження

Забір крові здійснювався в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з  $K_2$ ЕДТА та без антикоагулянтів. Сироватку крові та ЕДТА-плазму отримували шляхом центрифугуванням крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки та плазми крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**Визначення вмісту молекул середньої маси в сироватці крові.** Рівень молекул середньої маси визначали після осадження білків трихлороцтовою кислотою (ТХО). До 0,6 мл сироватки додавали 0,3 мл 10 %



ТХО, перемішували, інкубували протягом 5 хв. при  $-20^{\circ}\text{C}$ , а далі центрифугували протягом 20 хв. при 1700g. До 0,5 мл супернатанту додавали 4,5 мл дистильованої води та вимірювали показник оптичної густини проб на спектрофотометрі при довжині хвиль 280 нм та 254 нм. Індекс розподілу визначали як відношення оптичної густини проб, виміряних при довжинах хвиль 280 нм та 254 нм. [22].

**Дослідження маркерів оксидативного стресу. Визначення вмісту малонового діальдегіду** (вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів) в сироватці крові проводили за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК). В центрифужні пробірки вносять по 2 мл дистильованої води, 1 мл сироватки (в контроль 1 мл дистильованої води), 2 мл 30% розчину ТХО. Проби центрифугують 5 хв при 1700 g, відбирають 3 мл надосадової рідини, додають 1,5 мл 0,8% розчину ТБК та кип'ятять на водяній бані протягом 15 хв. Проби охолоджують і вимірюють оптичну щільність розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 532 нм. [9].

**Визначення вмісту дієнових кон'югатів** (первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів) в плазмі крові проводили на основі визначення світлопоглинання ліпідного екстракту в ультрафіолетовій області спектру. До 0,2 мл плазми додають 4 мл суміші гептан-ізопропанол (1:1), струшують протягом 10-15 хв, відбирають 1 мл розчину в пробірку, в яку додають 2 мл гептану та інтенсивно струшують. Після розшарування суміші на фази відбирають верхній гептановий шар та визначають його оптичну густину на спектрофотометрі при довжині хвилі 233 нм, проти контрольної проби (замість плазми беруть 0,2 мл дистильованої води і обробляють так само як дослідну пробу) [76].

**Активність каталази** в сироватці крові визначали за швидкістю деградації гідроген пероксиду в реакції з амоній молібдатом. До 0,1 мл сироватки крові додають 2 мл 0,03% розчину гідроген пероксиду (в контроль на реактиви додають 2 мл води). Реакцію зупиняють через 10 хв шляхом додавання 1 мл 4% розчину амоній молібдата. Оптичну густину дослідної

проби визначають на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби [45].

**Дослідження вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові.**  
**Вміст фактору росту судинного ендотелію людини (VEGF) в сироватці крові** визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору “ Human VEGF ” фірми “Invitrogen”, Канада (у відповідності до інструкції фірми-виробника). В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до VEGF, вносили по 100 мкл стандартних розчинів, а в решту лунок вносили по 50 мкл буферного розчину та додавали по 50 мкл контрольних проб та проб сироватки крові, перемішували та інкубували 2 год. при 18-25<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл біотинильованих антитіл та інкубували 1 год. при 18-25<sup>0</sup>С. Потім лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл ензимного кон’югату для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ<sub>біотинильоване</sub> - АТ-ензим. Інкубували 30 хв. при 18-25<sup>0</sup>С. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, інкубували 30 хв. при 18-25<sup>0</sup>С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм).

**Вміст фактору некрозу пухлини-альфа (ФНПа) в сироватці крові** визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору “Human TNF $\alpha$  ELISA” (“Diaclone”, Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ФНПа, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ФНПа), контрольних проб та проб сироватки крові, 50 мкл біотинолових антитіл. Інкубували 3 год. при 18-25<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензиму (стрептавідин – пероксидазу) та інкубували упродовж 30 хв. при 18-25<sup>0</sup>С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл ТМВ-субстрату (хромогену, який реагує зі зв’язаним на твердій фазі ензимом з утворенням

зabarвленої речовини), інкубували 15 хв. при 18-25<sup>0</sup>С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм).

**Вміст інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1β) в сироватці крові** визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору “ІЛ-1бета-ИФА-БЕСТ” (ЗАТ “Вектор-Бест”, Росія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ІЛ-1β, додавали по 100 мкл фосфатно-сольового буферного розчину, 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІЛ-1β – 0, 5, 20, 40, 100, 250 пг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові. Інкубували 2 год. при 37<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл кон’югату антитіл до ІЛ-1β з біотином, інкубували 1 год. при 37<sup>0</sup>С. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл ензимного кон’югату (стрептавідин-пероксидаза хріна), інкубували 30 хвилин при 37<sup>0</sup>С. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хв. при 18-25<sup>0</sup>С в темноті, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм).

**Дослідження ліпідного профілю сироватки крові.** Вміст загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначали уніфікованими методами. Вміст холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Friedwald (2.1):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}) \quad (2.1)$$

**Гемостазіологічні методи дослідження.** Для характеристики системи зсідання крові визначали вміст фібриногену спектрофотометричним методом [5], активність фактору Вілебранда визначали імуноферментним методом за набором «von Willebrand Factor Activity Kit» (Shield Diagnostics, UK). Антикоагулянтну ланку системи гемостазу характеризували за активністю фізіологічних інгібіторів зсідання крові антитромбіну III та протеїну С. Активність антитромбіну III визначали амідолітичним методом за

залишковою активністю тромбіну в присутності гепарину. Протеїн С під дією специфічного активатора перетворювали у протеїн Са, амідолітичну активність якого визначали за швидкістю гідролізу хромогенного субстрату. Кількість вивільненого з хромогенних субстратів пара-нітроаніліну визначали спектрофотометрично при 405 нм. Систему фібринолізу оцінювали за активністю плазміногену, який визначали спектрофотометричним методом з використанням стандартного набору. Принцип методу оснований на здатності плазміногену утворювати комплекс зі стрептокіназою, який гідролізує пептидний хромогенний субстрат з вивільненням паранітроаніліну, кількість якого прямопропорційна активності плазміногену в зразках плазми.

**Агрегаційну активність тромбоцитів венозної крові** вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів «230LA» («Біола», РФ) турбідиметричним методом. Забір венозної крові для проведення досліджень проводили в силіконову пробірку з 3,8% розчином цитрату натрію в об'ємному відношенні 1: 9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці 0,38%). Суміші кров-цитрат центрифугували при 300g, в чисту пластикову пробірку відбирали плазму збагачену тромбоцитами, яку використовували для визначення агрегації тромбоцитів. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів використовували АДФ в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін – 1 мкмоль/л.

## 2.2. Інструментальні методи дослідження

**Рівень апоптозу мононуклеарів крові** визначали анексиновим методом на проточному цитометрі PAS (Partec, Німеччина) з використанням набору Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit I (BD Bioscience Pharmingen, США). Оцінювали спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові, а також розраховували індекс індукції апоптозу як співвідношення показників індукованого та спонтанного апоптозу.

**Реологічні властивості крові** оцінювали на основі визначення в'язкості цільної крові та плазми за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія). В'язкість крові визначалась на швидкостях зсуву 10-200 с<sup>-1</sup>, а плазми крові на 100 с<sup>-1</sup>.

**Дослідження мікроциркуляції та функціонального стану ендотелію судин** проводили методом лазерної доплерівської флоуметрії на двоканальному лазерному доплерівському флоуметрі «Лаккі-2» (РФ) з використанням оклюзійної проби, яку проводили шляхом нанесення манжети на середню третину внутрішньої поверхні передпліччя [38]. На першому етапі методом лазерної доплерівської флоуметрії визначали показник мікроциркуляції (ПМ, пф. од.) - рівень капілярного кровотоку шляхом визначення об'ємної швидкості кровотоку шкіри на середній третині внутрішньої поверхні передпліччя в стані спокою (ПМ<sub>вих</sub>). На другому етапі досліджували капілярний резерв кровотоку (КРК), який розраховувався як різниця між ПМ<sub>вих</sub> та ПМ<sub>мах</sub> (об'ємна швидкість кровотоку шкіри на середній третині внутрішньої поверхні передпліччя, який був зареєстрований на пікові постоклюзійної гіперемії після 30-секундної оклюзії). На третьому етапі вивчали функціональний стан ендотелію мікросудин шляхом проведення 3-хвилинної оклюзійної проби. Показник функціонального стану ендотелію (ФСЕ) розраховували як різницю приростів показників мікроциркуляції на піку реактивної гіперемії при проведенні 30-секундної та 3-хвилинної проб.

**Структурно-функціональні особливості лівого шлуночка** визначали методом ехокардіографії на апараті Sonoline Versa Pro (Siemens, Німеччина).

### 2.3. Методи статистичної обробки цифрового матеріалу

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки

міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз по Пірсону. Прогнозування порушень стану серця та судин у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця проводили методом множинного лінійного регресійного аналізу. Ризик формування систолічної дисфункції лівого шлуночка та мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС оцінювали за показником відносного ризику (odds ratio – OR) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Також застосовували ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic) та метод перцентилів (визначали перцентилі P<sub>5</sub>, P<sub>10</sub>, P<sub>25</sub>, P<sub>50</sub>, P<sub>75</sub>, P<sub>90</sub>, P<sub>95</sub>) з метою визначення референтних інтервалів для деяких показників. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

Використані методи дослідження дозволяють об'єктивно та комплексно розкрити біохімічні та патофізіологічні чинники формування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС, а також оцінити вагомість отриманих результатів в клінічних умовах.

### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Яковлев Б. Ф. Роль пентоксифліна на мікроциркуляцію в м'яких тканинах у пацієнтів с порушеннями функції печени / Б. Ф. Яковлев // Актуальні питання хірургії: матеріали наук.-практ. конф., 21-22 листопада 2013 р. - Київ, 2013. - С. 759-767.

## РОЗДІЛ 3

## РОЛЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЗАПАЛЕННЯ ТА АСОЦІОВАНИХ З НИМИ ЗМІН У РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СЕРЦЯ І СУДИН У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

У пацієнтів з ІХС виникає ряд метаболічних та патофізіологічних порушень, які ініціюють різноманітні за механізмом пошкодження та загибель клітин серця та судин. За цієї патології розвивається ендотоксемія, яка супроводжується накопиченням молекул середньої маси з прямою мембранотоксичною дією [20, 22, 44]. Відмічається розбалансування в системі про-антиоксидантів, що веде до надмірного утворення активних кисневих інтермедіатів, які активують процеси перекисного окиснення ліпідів та протеїнів і пошкодження клітинних мембран [148, 173, 206, 224]. Поряд з цим розвивається запалення, цитокіновий дисбаланс та зміни в системі гемостазу, що викликає порушення регуляції процесів проліферації, диференціації та апоптозу клітин [153, 167, 209]. Важливу роль в пошкодженні клітин за даної патології відіграє також дисліпідемія та особливо ковалентно-модифіковані ліпопротеїни, які утворюються на тлі оксидативного стресу [17, 89, 132]. Однак залишається до кінця невивченим в якій мірі вказані біохімічні та патофізіологічні зрушення інтегровані в механізми розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця.

Метою цього розділу було оцінити роль ендотоксикозу, оксидативного стресу, запалення, дисліпідемії та змін в системах гемостазу й апоптозу у розвитку порушень стану серця та судин у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця.

Було обстежено 80 осіб похилого віку з ІХС (основна група) та 25 практично-здорових осіб похилого віку (група порівняння, контрольна група). Особи з ІХС були розподілені залежно від функціонального стану ендотелію

(ФСЕ>36,5%, n=60 та ФСЕ<36,5%, n=20) та фракції викиду лівого шлуночка (ФВ>45%, n=36 та ФВ<45%, n=44). Більш детальна характеристика груп обстежених пацієнтів наведена в розділі «Матеріали та методи дослідження». У обстежених осіб визначали маркери ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, системи апоптозу та гемостазу

3.1. Рівень показників ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу та дисліпідемії у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка

У осіб похилого віку з ІХС відмічається розвиток ендотоксемії, про що доказово свідчить збільшення в сироватці крові вмісту різних молекул середньої маси та індексу їх розподілу (табл. 3.1). Так, вміст в сироватці крові молекул середньої маси, які не містять ароматичних амінокислот (МСМ<sub>280нм</sub>) вірогідно зростає на 31,7% (p<0,05), відносно показників у групі порівняння. Натомість, рівень молекул середньої маси, які містять ароматичні амінокислоти (МСМ<sub>254нм</sub>) достовірно збільшується на 65,5% (p<0,05), відносно групи порівняння. За цих умов відмічається достовірне збільшення індексу розподілу молекул середньої маси на 25,6% (p<0,05), порівняно з групою контролю, що свідчить про зростання за цих умов більш цитотоксичної фракції молекул середньої маси, яка у своїй структурі містить ароматичні амінокислоти.

Таблиця 3.1

Рівень показників ендотоксикозу в крові осіб похилого віку з ІХС (M±m)

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
МСМ <sub>280нм</sub> , од.опт.щ.	0,246±0,006	0,324±0,005*
МСМ <sub>254нм</sub> , од.опт.щ.	0,307±0,008	0,508±0,007*
ІР	1,25±0,04	1,57±0,03*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння (p<0,05).



Дослідження вмісту молекул середньої маси в сироватці крові залежно від рівня показника функціонального стану ендотелію показало, що поглиблення мікроциркуляторних порушень в організмі осіб похилого віку з ІХС супроводжується вірогідним збільшення масштабності змін показників ендотоксикозу (рис. 3.1). У хворих на ІХС з показником ФСЕ менше 36,5% відмічається достовірне збільшення в сироватці крові  $MCM_{280nm}$  на 22,8% ( $p<0,05$ ),  $MCM_{254nm}$  - на 41,2% ( $p<0,05$ ), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з показником ФСЕ більше 36,5%. Індекс розподілу молекул середньої маси у хворих на ІХС з показником ФСЕ більше 36,5% становив  $1,45\pm 0,03$ , а з показником ФСЕ менше 36,5% був на 15,2% вищим і становив  $1,67\pm 0,02$  ( $p<0,05$ ).

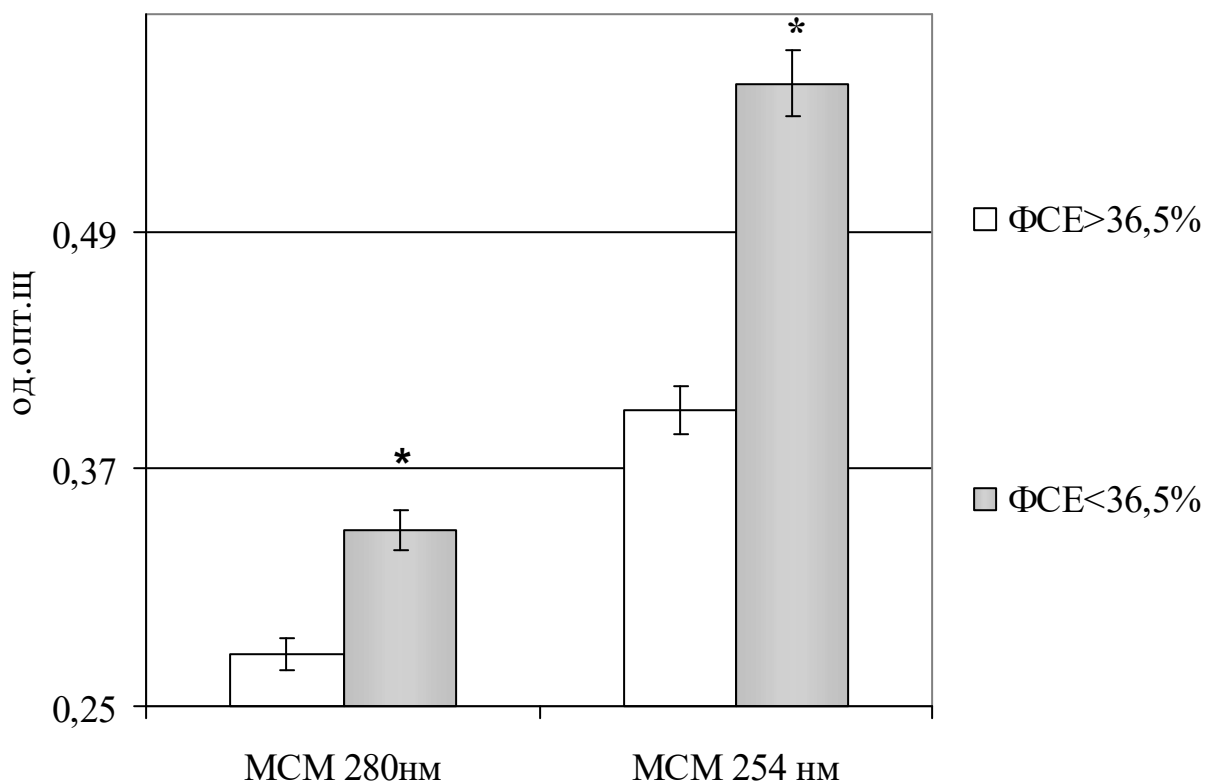


Рис. 3.1. Показники ендотоксикозу в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p<0,05$ ).

Дослідження вмісту молекул середньої маси в сироватці крові залежно від показника фракції викиду лівого шлуночка показало, що погіршення систолічної функції лівого шлуночка асоціюється з достовірним збільшенням показників ендотоксемії (рис. 3.2). У хворих похилого віку з фракцією викиду лівого шлуночка менше 45% реєструється вірогідне збільшення в сироватці крові  $MCM_{280nm}$  на 17,9% ( $p<0,05$ ),  $MCM_{254nm}$  - на 31,4% ( $p<0,05$ ), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з фракцією викиду лівого шлуночка більше 45%. Індекс розподілу молекул середньої маси у хворих на ІХС з фракцією викиду лівого шлуночка більше 45% становив  $1,50\pm 0,02$ , а з фракцією викиду лівого шлуночка менше 45% був на 11,2% вищим і становив  $1,68\pm 0,03$  ( $p<0,05$ ).

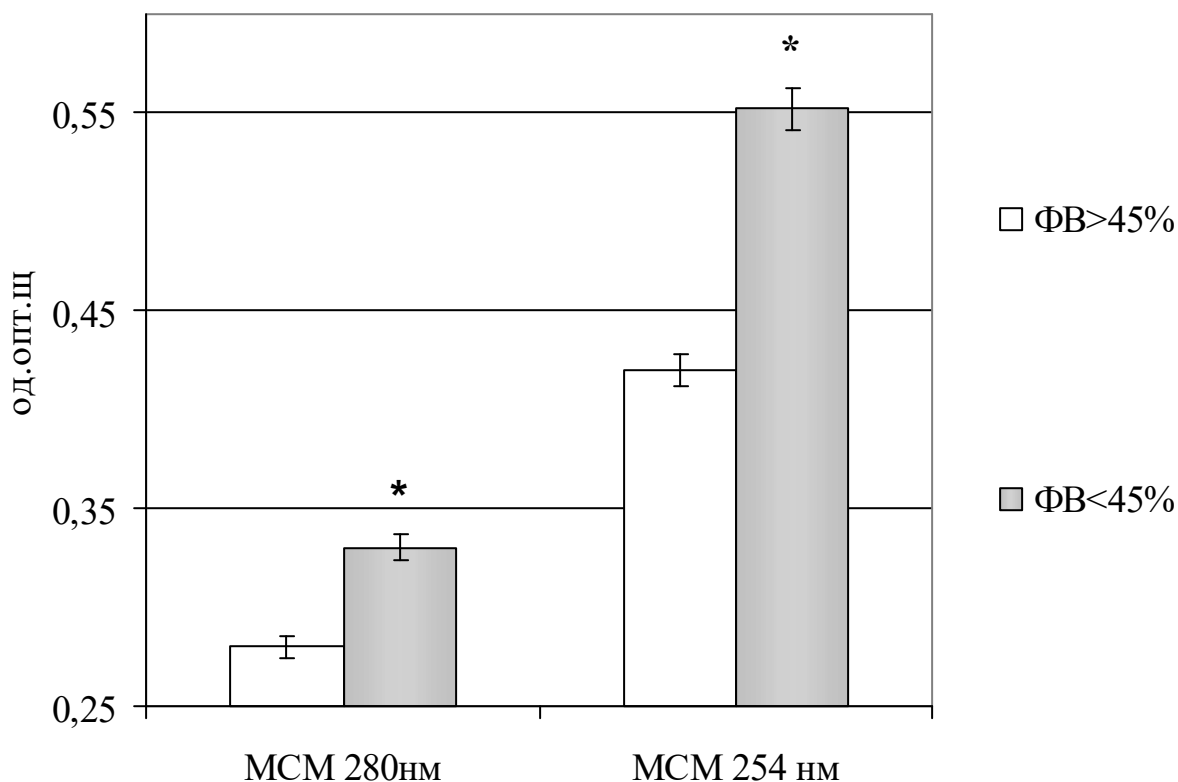


Рис. 3.2. Показники ендотоксикозу в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p<0,05$ ).

Показано, що у осіб похилого віку з ІХС відмічається розвиток системного запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та порушується процес ангиогенезу (табл. 3.2). За цих умов реєструється статистично достовірне збільшення в сироватці крові прозапального цитокіна ІЛ-1 $\beta$  - на 50,2% ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю. Поряд з цим реєструється зростання в сироватці крові вмісту маркера кардіоваскулярного ремоделювання TNF- $\alpha$  на 61,4% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Також відмічається порушення процесу ангиогенезу, доказом чого є збільшення в сироватці крові рівня VEGF - на 24,2% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

Рівень прозапальних цитокінів в крові осіб похилого віку з ІХС (M $\pm$ m)

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
TNF- $\alpha$ , пг/мл	4,53 $\pm$ 0,18	7,31 $\pm$ 0,18*
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	89,2 $\pm$ 4,64	134 $\pm$ 5,12*
VEGF, пг/мл	586 $\pm$ 10,5	728 $\pm$ 11,2*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Посилення мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС супроводжується статистично достовірним збільшенням в сироватці крові вмісту маркерів запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ангиогенезу (рис. 3.3). У осіб похилого віку з ІХС з показником функціонального стану ендотелію менше 36,5% відмічається зростання вмісту ІЛ-1 $\beta$  на 14,0% ( $p < 0,05$ ), VEGF на 15,0% ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з показником ФСЕ більше 36,5%. Розвиток мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС супроводжується також статистично вірогідним зростанням в сироватці крові рівня TNF- $\alpha$  на 34,7% (7,84 $\pm$ 0,17 пг/мл при ФСЕ менше 36,5% проти 6,88 $\pm$ 0,24 пг/мл при ФСЕ більше 36,5%,  $p < 0,05$ ).

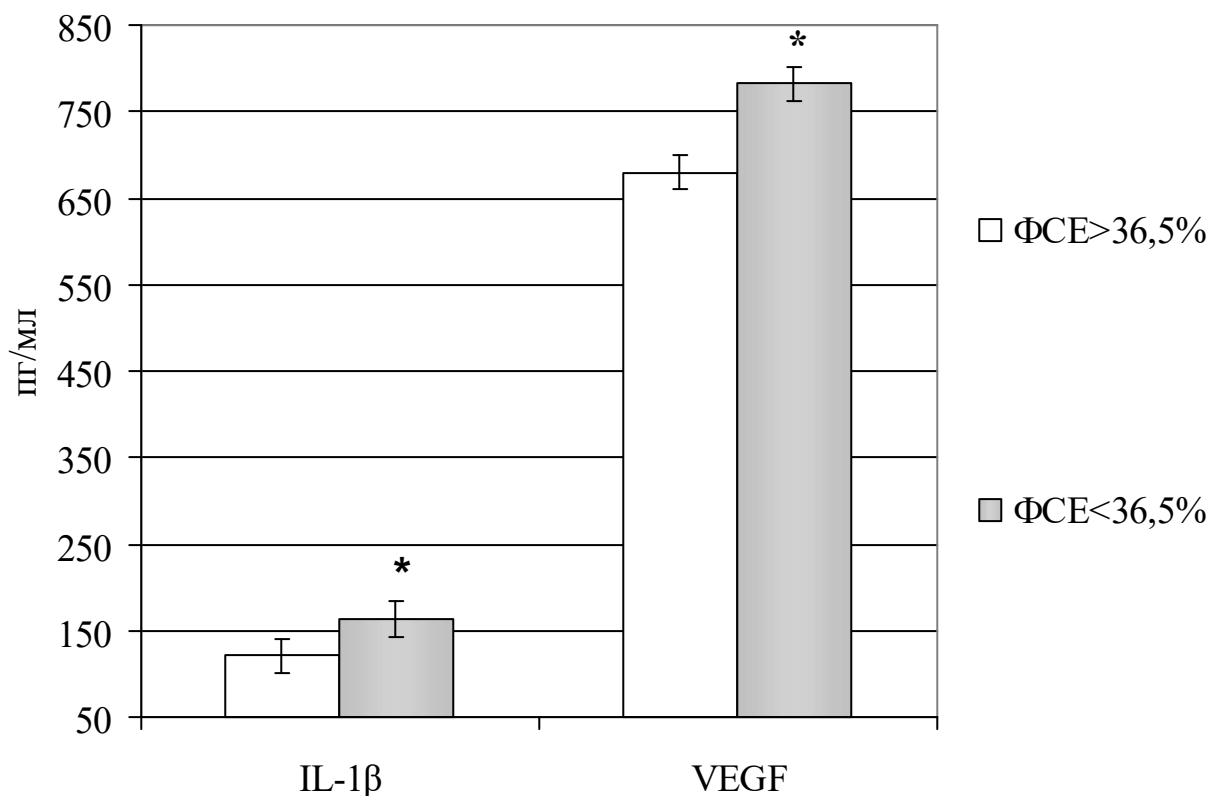


Рис. 3.3. Рівень прозапальних цитокінів в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих осіб похилого віку з ІХС асоціюється з вірогідним зростанням вмісту в сироватці крові маркерів запалення, ремоделювання міокарда й судин та ангіогенезу (рис. 3.4). Виявлено, що у пацієнтів з ІХС та фракцією викиду лівого шлуночка менше 45% реєструється достовірне збільшення в сироватці крові IL-1β на 10,1% ( $p < 0,05$ ), VEGF на 11,0% ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з фракцією викиду лівого шлуночка більше 45%. Поряд з цим у хворих на ІХС погіршення систолічної функції лівого шлуночка супряжено з достовірним збільшенням в сироватці крові рівня TNF- $\alpha$  на 29,3% ( $7,75 \pm 0,19$  пг/мл при фракції викиду менше 45% проти  $7,04 \pm 0,28$  пг/мл при фракції викиду більше 45%,  $p < 0,05$ ).

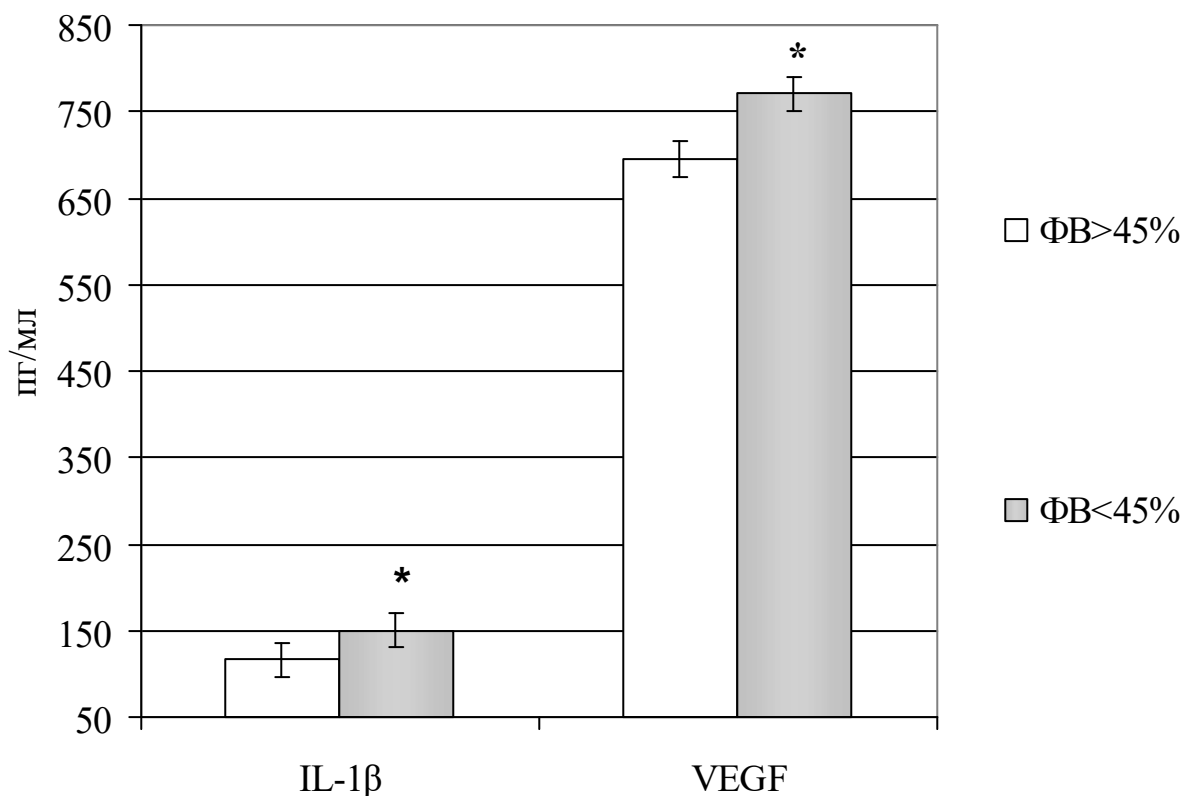


Рис. 3.4. Рівень прозапальних цитокінів в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

З'ясовано, що ІХС у осіб похилого віку супроводжується зниженням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту, накопиченням активних кисневих дериватів, розвитком оксидативного стресу, який супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів (табл. 3.3). Так, у хворих на ІХС відмічається статистично достовірне зростання в сироватці крові рівня первинних продуктів ліпопероксидації - дієнових кон'югатів на 88,0% ( $p < 0,05$ ) та вторинного продукту окисної модифікації ліпідів - малонового діальдегіду на 44,3% ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників у групі порівняння. Поряд з цим у хворих на ІХС реєструється статистично вірогідне зниження активності реакції знешкодження гідроген пероксиду за участі ферменту каталази на 51,6% ( $p < 0,05$ ), порівняно з таким показником в контрольній групі осіб.

Таблиця 3.3

Рівень показників оксидативного стресу в крові осіб похилого віку з ІХС  
( $M \pm m$ )

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
ДК, од.опт.щ./мл	1,54±0,14	2,90±0,15*
МДА, мкмоль/л	3,12±0,12	4,50±0,11*
Каталаза, мккат/л	38,5±1,13	25,4±1,22*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Визначення вмісту в сироватці крові маркерів оксидативного стресу у хворих на ІХС залежно від функціонального стану ендотелію показало, що прогресування дисфункції ендотелію супроводжується поглибленням оксидативного стресу та гіперактивацією перекисного окиснення ліпідів (табл. 3.4). У пацієнтів з ІХС та показником ФСЕ < 36,5% відмічається статистично достовірне збільшення рівня дієнових кон'югатів на 25,1% ( $p < 0,05$ ), малонового діальдегіду на 19,0% ( $p < 0,05$ ) та зменшується активність каталази на 27,6%, порівняно з показниками в групі пацієнтів з рівнем ФСЕ > 36,5%.

Таблиця 3.4

Рівень показників оксидативного стресу в крові осіб похилого віку з ІХС  
залежно від функціонального стану ендотелію ( $M \pm m$ )

Показники	Хворі на ІХС	
	ФСЕ > 36,5%, n=60	ФСЕ < 36,5%, n=20
ДК, од.опт.щ./мл	2,75±0,12	3,44±0,18*
МДА, мкмоль/л	4,18±0,11	4,89±0,11*
Каталаза, мккат/л	31,2±1,44	22,6±1,35*

Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Дослідження маркерів оксидативного стресу в крові хворих на ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка показало, що формування систолічної дисфункції лівого шлуночка асоціюється з потенціюванням оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів (рис. 3.5). У осіб похилого віку з ІХС та фракцією викиду менше 45% відмічається статистично вірогідне зростання рівня дієнових кон'югатів на 18,5% ( $p < 0,05$ ), малонового діальдегіду на 14,3% ( $p < 0,05$ ), порівняно з показниками в групі пацієнтів з показником ФВ  $> 45\%$ . Поряд з цим погіршення скоротливої активності міокарда лівого шлуночка супроводжується достовірним зменшенням в крові активності каталази на 23,0%, відносно групи осіб зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

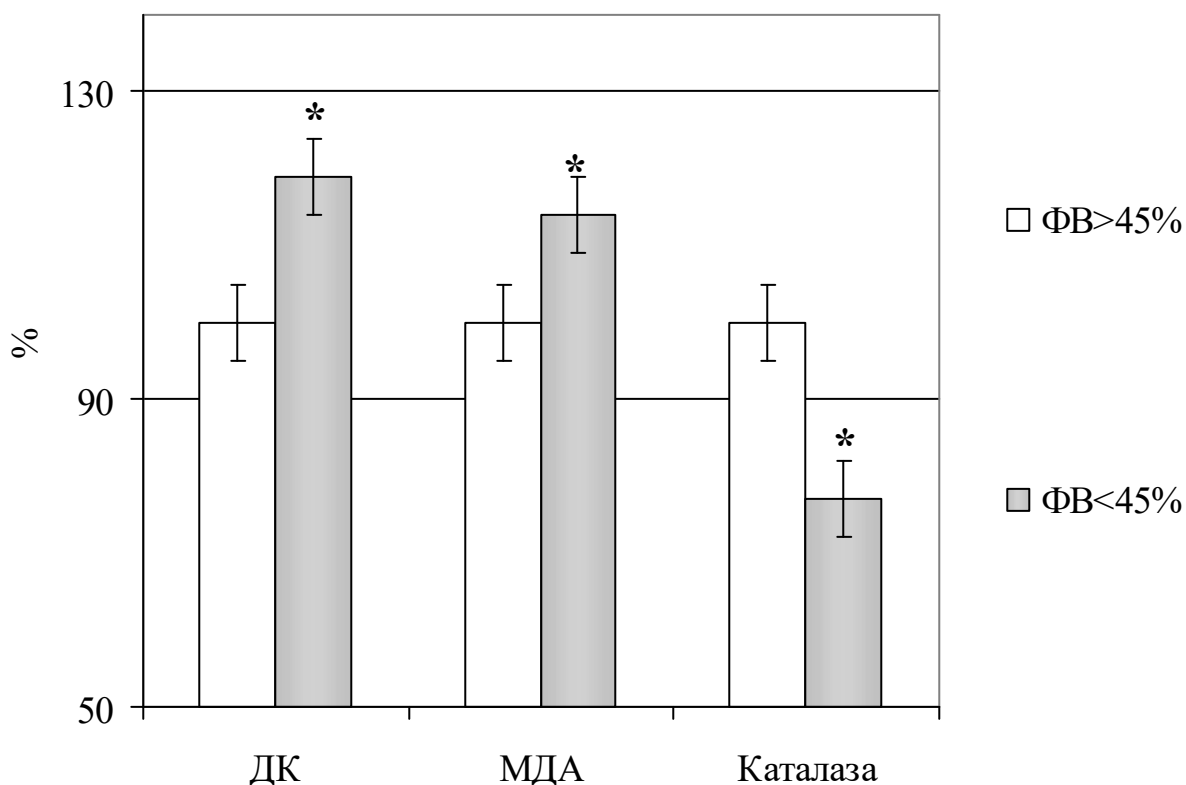


Рис. 3.5. Зміни вмісту маркерів оксидативного стресу в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Нами виявлено, що у осіб похилого віку з ІХС реєструється розвиток дисліпідемії (табл. 3.5.). За цих умов відмічається вірогідне зростання в крові рівня загального холестеролу на 23,0% ( $p < 0,05$ ), зменшення вмісту антиатерогенної фракції холестеролу ЛПВЩ на 42,9% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня атерогенної фракції ХС ЛПНШ на 52,0% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Поряд з цим нами зафіксовано зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові на 45,5% ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю.

Таблиця 3.5

Вміст ліпідів в крові осіб похилого віку з ІХС ( $M \pm m$ )

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
ЗХС, ммоль/л	5,12±0,06	6,30±0,08*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,70±0,03	1,19±0,02*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,79±0,05	4,24±0,08*
ТГ, ммоль/л	1,65±0,04	2,40±0,06*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Оцінка ліпідного профілю у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію показало, що розвиток ендотеліальної дисфункції супроводжується поглиблення дисліпідемії (рис. 3.6). У осіб на ІХС з показником функціонального стану ендотелію менше 36,5% відмічається статистично достовірне зростання в крові рівня загального холестеролу на 15,3% ( $p < 0,05$ ), зменшення вмісту фракції холестеролу ЛПВЩ на 22,0% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня фракції ХС ЛПНШ на 17,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників у групі осіб з показником функціонального стану ендотелію більше 36,5%. За цих умов нами зареєстровано достовірне зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові на 22,0% ( $2,61 \pm 0,07$  ммоль/л при ФСЕ < 36,5% проти  $2,14 \pm 0,05$  ммоль/л при ФСЕ > 36,5%).



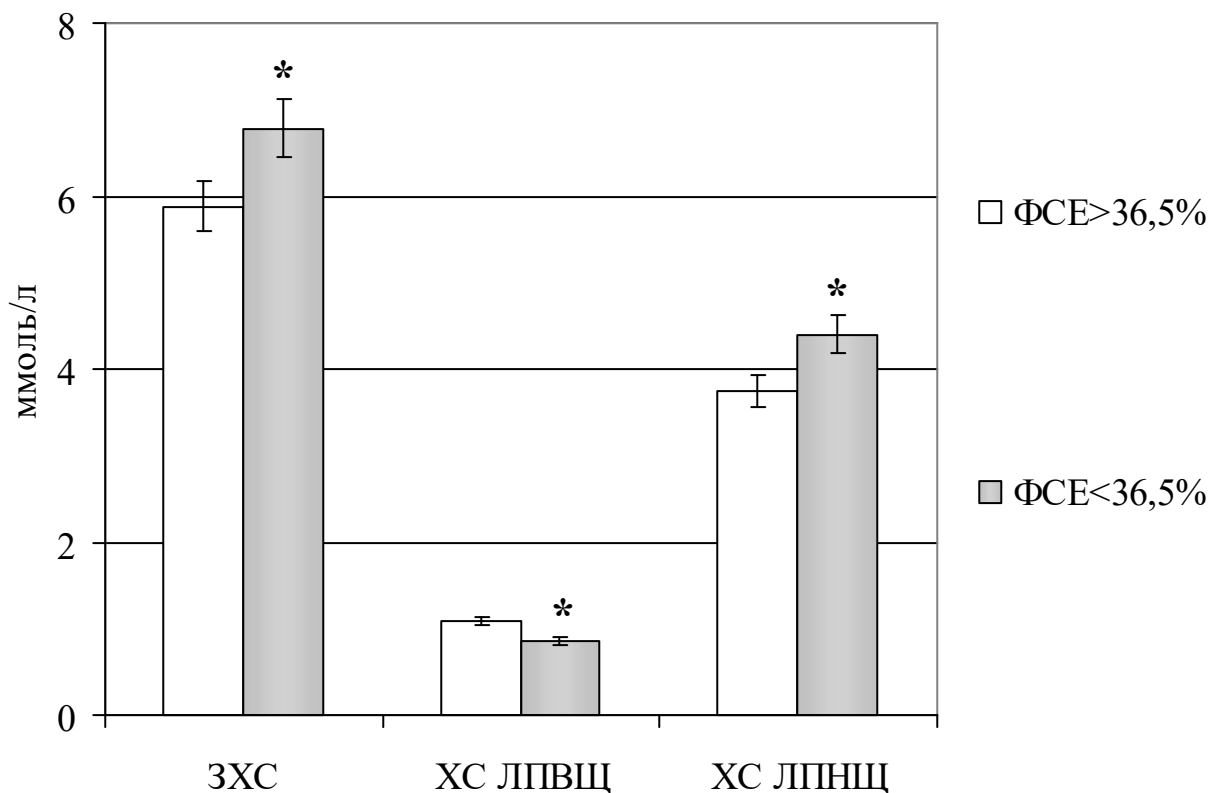


Рис. 3.6. Вміст ліпідів у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Дослідження окремих класів ліпідів у осіб похилого віку з ІХС залежно від скоротливої функції міокарду лівого шлуночка виявило, що розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжується збільшенням масштабності змін ліпідного обміну (рис. 3.7). У осіб похилого віку з ІХС та показником фракції викиду лівого шлуночка менше 45% зареєстровано статистично вірогідне збільшення в крові рівня загального холестеролу на 11,0% ( $p < 0,05$ ), зменшення вмісту фракції холестеролу ЛПВЩ на 19,0% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня фракції ХС ЛПНЩ на 11,2% ( $p < 0,05$ ), відносно показників у групі осіб зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Поряд з цим відмічається достовірне зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові на 14,6% ( $2,51 \pm 0,06$  ммоль/л при ФВ < 45% проти  $2,19 \pm 0,04$  ммоль/л при ФВ > 45%,  $p < 0,05$ ).

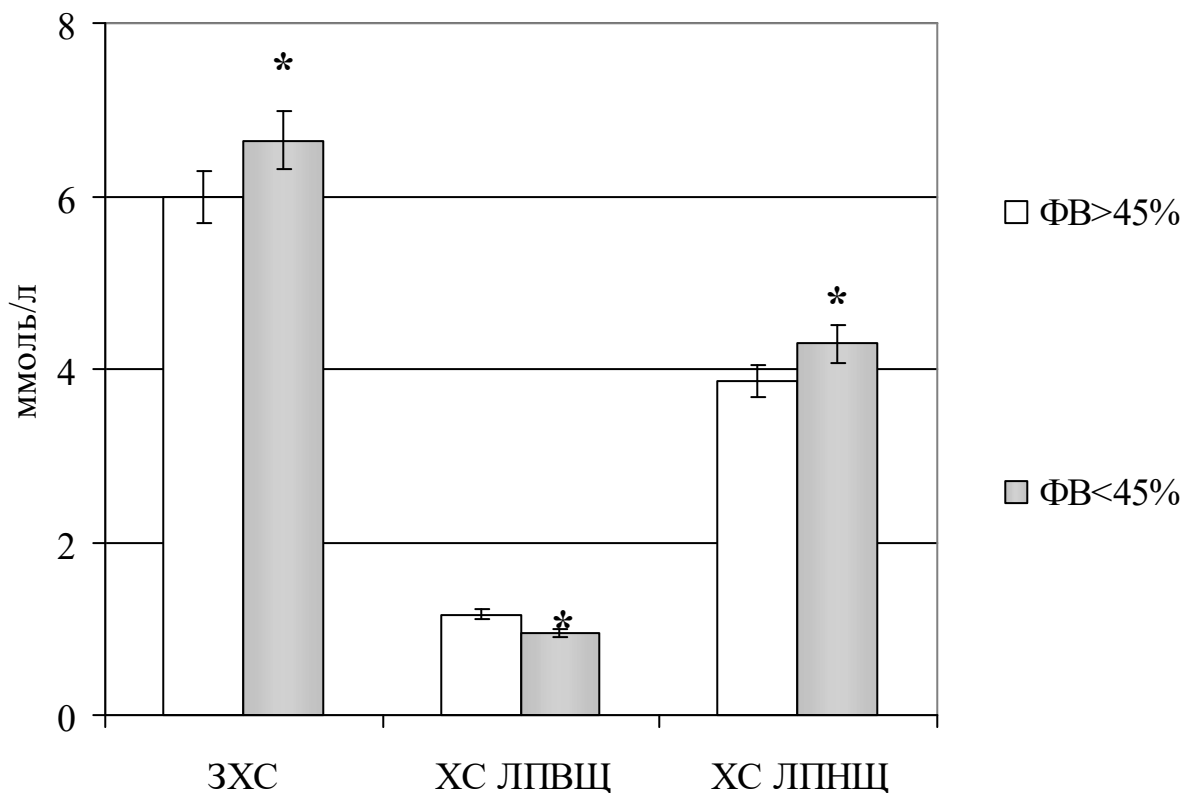


Рис. 3.7. Вміст ліпідів у осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Таким чином у осіб похилого віку з ІХС відмічається ряд метаболічних та патофізіологічних порушень, а саме ендотоксикоз (збільшення вмісту в крові МСМ), запалення (збільшення рівня в крові прозапальних цитокінів), кардіоваскулярне ремоделювання (збільшення рівня в крові  $\text{TNF-}\alpha$ ), порушення ангиогенезу (збільшення вмісту в крові VEGF), оксидативний стрес (збільшення в крові ДК, МДА та зменшення активності каталази), дисліпідемія (зростання в крові рівня ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та зменшення ЛПВЩ). За умов розвитку у хворих на ІХС систолічної дисфункції лівого шлуночка та особливо при поглибленні мікроциркуляторних порушень збільшується масштабність порушень вказаних біохімічних та патофізіологічних процесів.

3.2. Стан систем гемостазу та апоптозу у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка

У осіб похилого віку ІХС супроводжується розвитком дисбалансу в різних ланках коагуляційного гемостазу (табл. 3.6). За цих умов активується система зсідання крові, про що доказово свідчить достовірне зростання в крові вмісту фібриногену в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) та активності фактору Вілебранда - на 18,5% ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю. Поряд з цим зменшується активність системи протизсідання крові, про що свідчить статистично вірогідне зменшення активності антитромбіну III на 43,3% ( $p < 0,05$ ) та протеїну С - на 63,8% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Також за умов ІХС реєструється статистично достовірне пригнічення активності фібринолітичної системи: активність плазміногену зменшується на 46,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників у групі порівняння.

Таблиця 3.6

Показники системи гемостазу у осіб похилого віку з ІХС ( $M \pm m$ )

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
Фібриноген, г/л	2,85±0,11	6,68±0,18*
Антитромбін III, %	100,6±2,31	70,2±1,85*
Протеїн С, НВ	0,95±0,12	0,58±0,09*
Фактор Вілебранда, %	157±4,81	186±6,12*
Плазміноген, %	103±1,85	70,2±2,54*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників системи коагуляційного гемостазу у хворих на ІХС з різним функціональним станом ендотелію показало, що прогресування мікроциркуляторних порушень супроводжується вірогідним зростанням

активності процесів зсідання крові та зменшенням активності систем протизсідання та фібринолізу (табл. 3.7). Так, у осіб похилого віку з ІХС та показником функціонального стану ендотелію менше 36,5% реєструється достовірне зростання вмісту фібриногену в 1,5 рази ( $p<0,05$ ), активності фактору Вілебранда - на 18,3% ( $p<0,05$ ), зменшення активності антитромбіну ІІІ на 26,3% ( $p<0,05$ ), протеїну С - на 31,9% ( $p<0,05$ ), а також зниженням активності плазміногену на 21,4% ( $p<0,05$ ), відносно групи хворих у яких показник функціональної активності ендотелію становить більше 36,5%.

Таблиця 3.7

Показники системи гемостазу у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію ( $M\pm m$ )

Показники	Хворі на ІХС	
	ФСЕ>36,5%, n=60	ФСЕ<36,5%, n=20
Фібриноген, г/л	5,14±0,42	7,72±0,65*
Антитромбін ІІІ, %	73,9±2,30	58,8±1,69*
Протеїн С, НВ	0,69±0,05	0,47±0,02*
Фактор Вілебранда, %	170±5,22	201±7,04*
Плазміноген,%	75,4±2,50	62,1±2,65*

Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p<0,05$ ).

Дослідження стану коагуляційного гемостазу у хворих на ІХС з різною систолічною функцією лівого шлуночка виявило, що розвиток систолічної дисфункції супроводжується статистично достовірним зростанням активності процесів зсідання крові, зниженням активності антикоагулянтної ланки та факторів фібринолізу (табл. 3.8). У осіб похилого віку з ІХС та показником фракції викиду лівого шлуночка менше 45% реєструється вірогідне зростання рівня фібриногену в крові в 1,4 рази ( $p<0,05$ ), активності фактору Вілебранда - на 12,1% ( $p<0,05$ ), зниження активності антитромбіну ІІІ на 13,8% ( $p<0,05$ ),

протеїну С - на 18,2% ( $p < 0,05$ ) та активності плазміногену на 11,2% ( $p < 0,05$ ), відносно групи хворих у яких показник фракції викиду лівого шлуночка більше 45%.

Таблиця 3.8

Показники системи гемостазу у осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка ( $M \pm m$ )

Показники	Хворі на ІХС	
	ФВ>45%, n=36	ФВ<45%, n=44
Фібриноген, г/л	5,27±0,58	7,54±0,83*
Антитромбін III, %	73,4±2,32	64,5±1,74*
Протеїн С, НВ	0,65±0,04	0,55±0,03*
Фактор Вілебранда, %	174±5,35	195±7,12*
Плазміноген,%	74,4±2,50	66,9±2,70*

Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

З'ясувалось, що у осіб похилого віку з ІХС відмічаються також порушення тромбоцитарної ланки системи гемостазу, які виявляються в посиленні агрегаційної здатності тромбоцитів (табл. 3.9). За даної патології відмічається статистично достовірне зростання спонтанної агрегації тромбоцитів в 2,24 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками в контрольній групі. Поряд з цим значно зростає чутливість тромбоцитів до дії різноманітних індукторів. У хворих на ІХС адреналін-індукована агрегація тромбоцитів зростає в 2,84 рази ( $p < 0,05$ ), АДФ-індукована агрегація - в 4,07 рази ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників в групі порівняння. Отримані дані свідчать, що у хворих похилого віку за даної патології відмічається зростання спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, при чому зростання агрегації тромбоцитів під впливом адреналіну та АДФ значно більше, ніж наростання спонтанної агрегації тромбоцитів.

Таблиця 3.9

Рівень агрегації тромбоцитів у осіб похилого віку з ІХС ( $M \pm m$ )

Показники	Група порівняння, n=25	Хворі на ІХС, n=80
Спонтанна агрегація, %	2,74±0,12	6,14±0,20*
Адреналін-індукована агрегація, %	15,4±0,78	43,8±1,59*
АДФ-індукована агрегація, %	11,5±0,10	46,8±1,59*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Зміни тромбоцитарної ланки гемостазу тісно асоціюються з важкістю мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС (табл. 3.10). У осіб з показником функціонального стану ендотелію менше 36,5% відмічається зростання рівня спонтанної агрегації тромбоцитів на 31,3% ( $p < 0,05$ ), адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів - на 62,3% ( $p < 0,05$ ) та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів - на 91,0% ( $p < 0,05$ ), відносно осіб з функціональним станом ендотелію більше 36,5%.

Таблиця 3.10

Рівень агрегації тромбоцитів у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію ( $M \pm m$ )

Показники	Хворі на ІХС	
	ФСЕ > 36,5%, n=60	ФСЕ < 36,5%, n=20
Спонтанна агрегація, %	5,14±0,26	6,75±0,40*
Адреналін-індукована агрегація, %	32,4±3,39	52,6±4,22*
АДФ-індукована агрегація, %	31,1±3,20*	59,4±3,77*

Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналіз агрегативної активності тромбоцитів залежно від фракції викиду лівого шлуночка показав, що розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжується статистично вірогідним посиленням спонтанної та, особливо, індукованої адреналіном та АДФ агрегації тромбоцитів (рис. 3.8). Так, у осіб з систолічною дисфункцією лівого шлуночка ( $\Phi В < 45\%$ ) відмічається статистично достовірне збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів на 24,6% ( $p < 0,05$ ), адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів - на 33,5% ( $p < 0,05$ ), АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів - на 46,9% ( $p < 0,05$ ), відносно показників у осіб зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка ( $\Phi В > 45\%$ ).

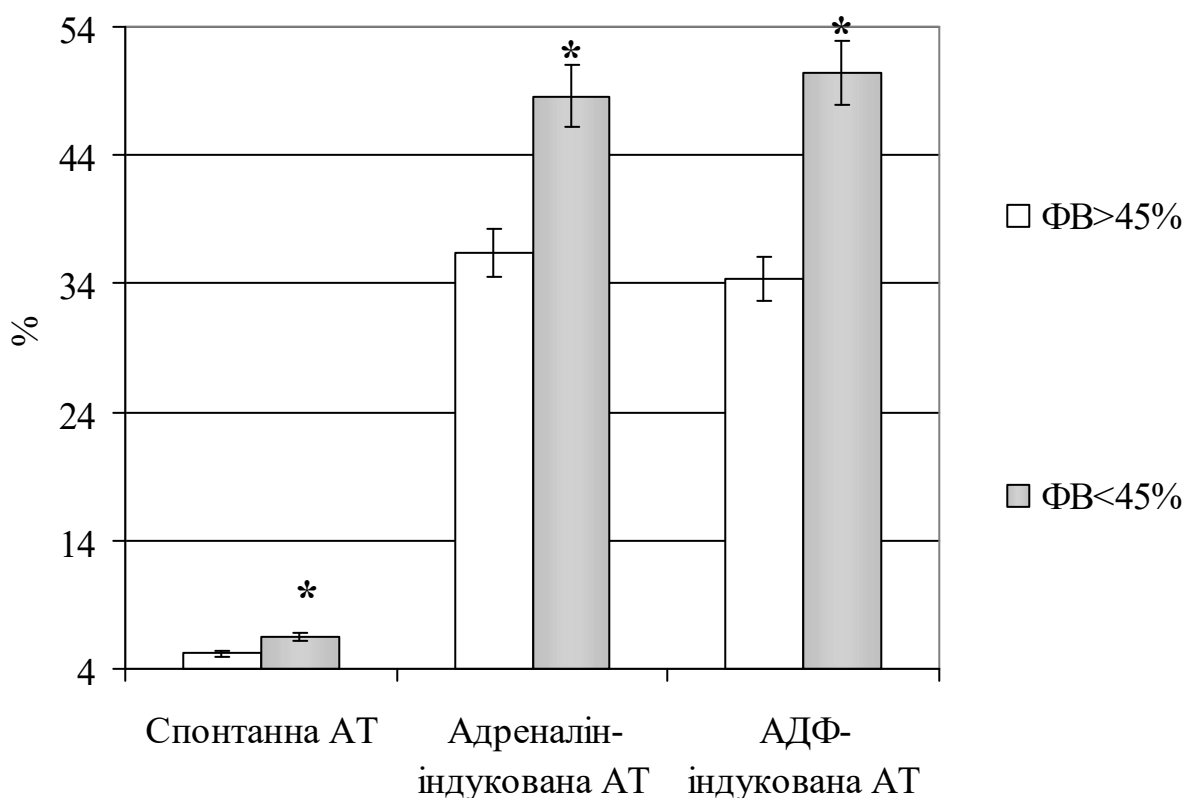


Рис. 3.8. Рівень агрегації тромбоцитів (АТ) у осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Далі ми оцінили зміни показників апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС. Виявлено, що за даної патології відмічається статистично достовірне посилення спонтанного та індукованого дексаметазоном апоптозу клітин крові (рис. 3.9). За цих умов, у хворих на ІХС показник спонтанного апоптозу був в 2,93 рази вищим ( $p < 0,05$ ), індукованого апоптозу - в 2,44 рази вищим ( $p < 0,05$ ), ніж в групі порівняння. Поряд з цим відмічалось достовірне зростання індексу індукції апоптозу на 20,8% ( $0,93 \pm 0,04$  у хворих на ІХС проти  $0,77 \pm 0,05$  у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), що свідчить про виразні порушення клітинного гомеостазу, зменшення функціональної активності та виснаження функціональних резервів мононуклеарів крові.

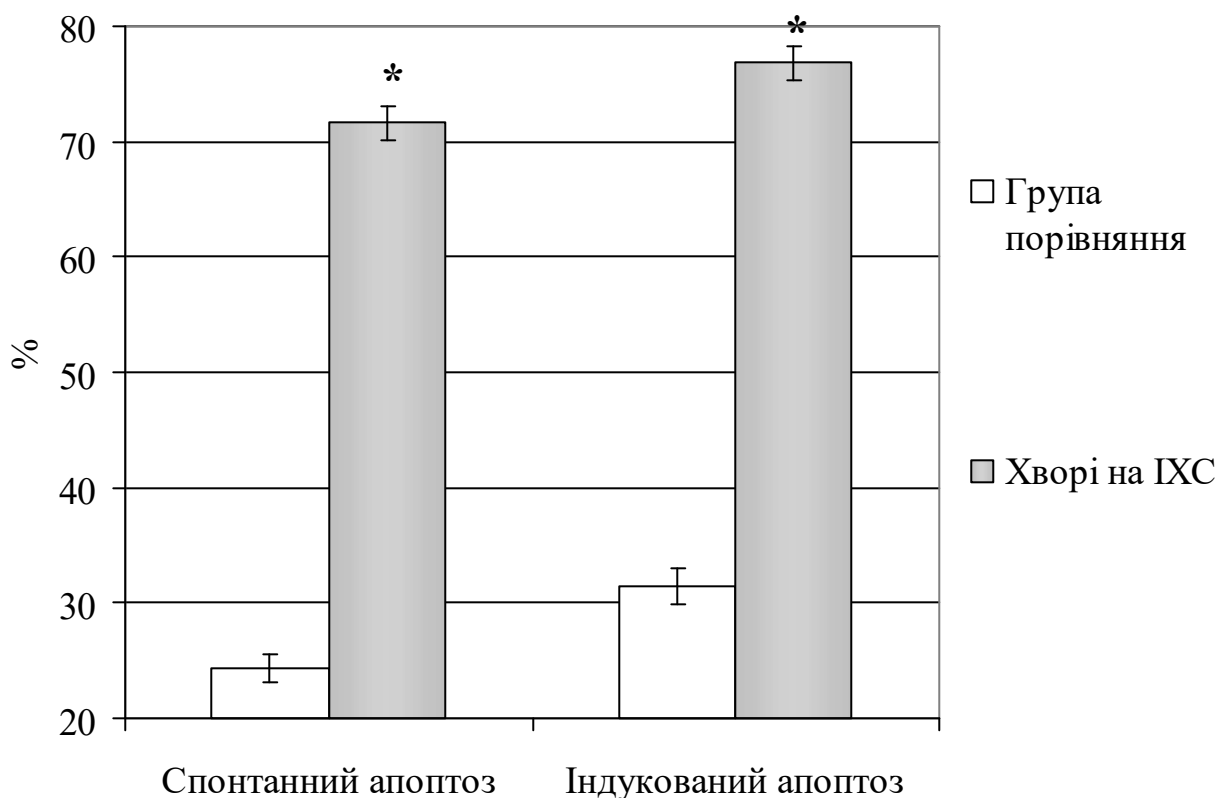


Рис. 3.9. Показники апоптозу мононуклеарів крові осіб похилого віку з ІХС та осіб групи порівняння. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).



Аналіз показників апоптозу мононуклеарів у пацієнтів похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію показало, що поглиблення мікроциркуляторних порушень супроводжується збільшенням масштабності змін показників загибелі клітин крові шляхом апоптозу (рис. 3.10). З'ясувалось, що у осіб похилого віку з ІХС та показником функціонального стану ендотелію менше 36,5% відмічається статистично достовірне збільшення спонтанного апоптозу на 39,6% ( $p < 0,05$ ), а дексаметазон-індукованого апоптозу - на 30,2% ( $p < 0,05$ ), відносно групи пацієнтів з показником функціонального стану ендотелію більше 36,5%. Поглиблення мікроциркуляторних порушень також викликає зростання індексу апоптозу на 8,8% ( $0,99 \pm 0,01$  при  $\text{ФСЕ} < 36,5\%$  проти  $0,91 \pm 0,02$  при  $\text{ФСЕ} > 36,5\%$ ,  $p < 0,05$ ).

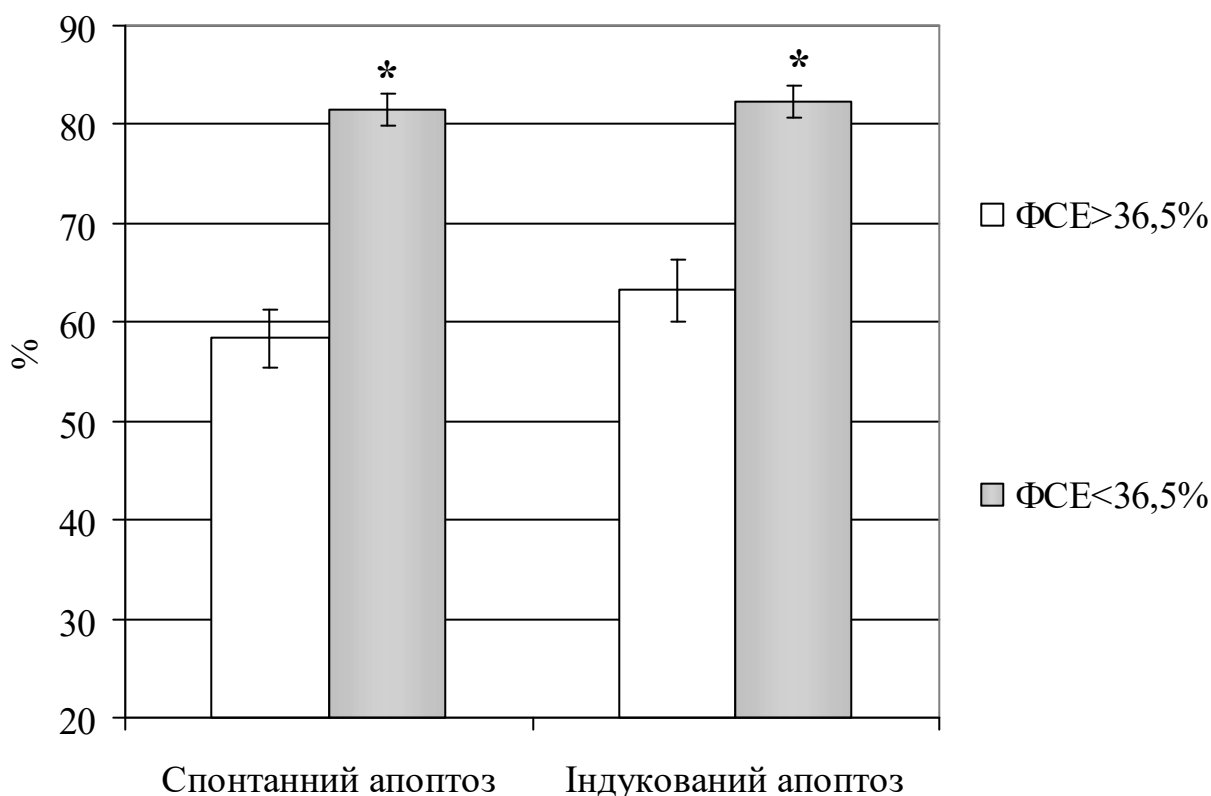


Рис. 3.10. Показники апоптозу мононуклеарів крові у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Дослідження показників апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС залежно від систолічної функції лівого шлуночка виявило, що розвиток систолічної дисфункції асоціюється з вірогідним зростанням показників апоптозу мононуклеарів крові (рис. 3.11). Зафіксовано, що у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка менше 45% реєструється зростання показників спонтанного апоптозу на 30,2% ( $p < 0,05$ ) та індукованого апоптозу - на 22,3% ( $p < 0,05$ ), відносно групи осіб з фракцією викиду лівого шлуночка більше 45%. Формування систолічної дисфункції лівого шлуночка супряжено з достовірним збільшенням індексу апоптозу на 7,7% ( $0,98 \pm 0,02$  при  $\text{ФВ} < 45\%$  проти  $0,91 \pm 0,01$  при  $\text{ФВ} > 45\%$ ,  $p < 0,05$ ).

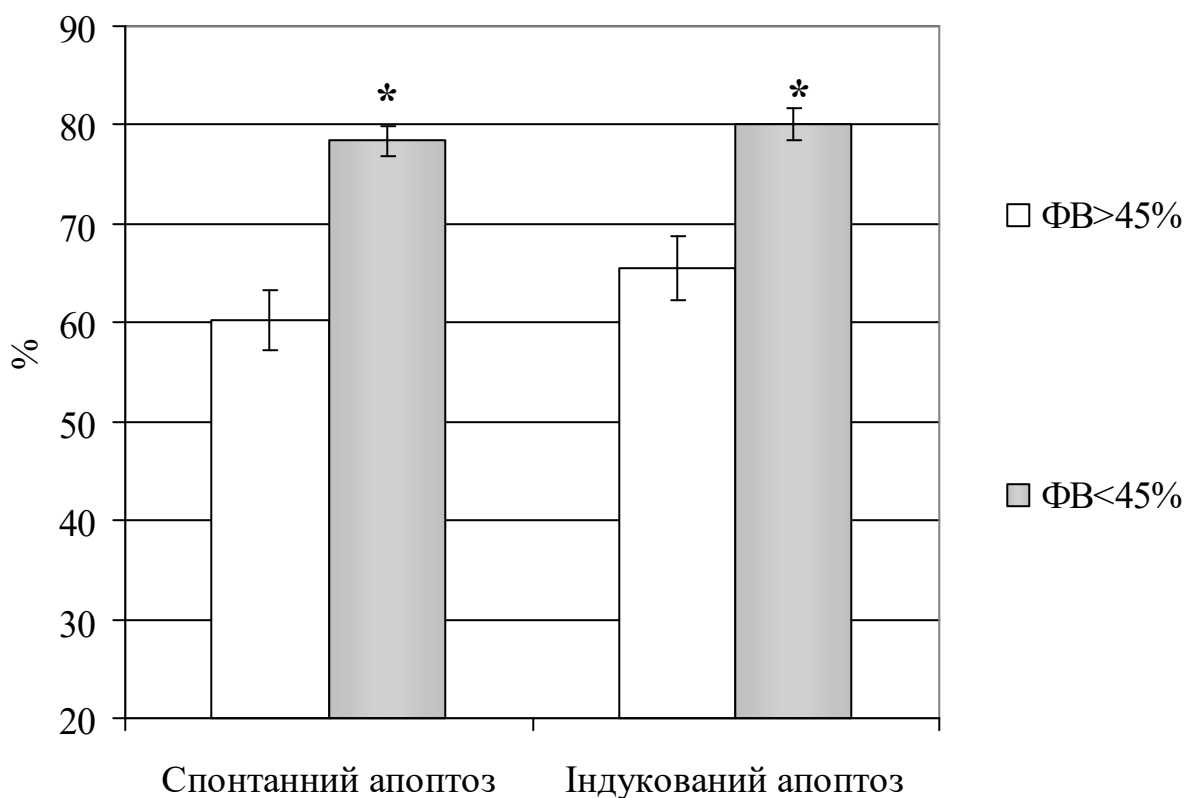


Рис. 3.11. Показники апоптозу мононуклеарів крові у осіб похилого віку з ІХС залежно від фракції викиду лівого шлуночка. Примітка. \* - достовірна відмінність між групами ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у осіб похилого віку з ІХС відмічаються порушення коагуляційного гемостазу, а саме реєструється статистично вірогідне зростання активності системи згортання крові (зростає вміст фібриногену та активність фактору Вілебранда), зменшення активності системи протизсідання крові (знижується активність антитромбіну III та протеїну C) та зниження фібринолітичної активності (зменшується активність плазміногену). Поряд з цим відмічаються вірогідні зміни тромбоцитарної ланки гемостазу: зростає активність спонтанної та індукованої адреналіном й АДФ агрегації тромбоцитів. Також, у хворих на ІХС реєструються достовірні зміни в системі апоптозу: активується спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові та збільшується індекс індукції апоптозу. За умов розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка та, особливо, виражених мікроциркуляторних порушень реєструється поглиблення змін коагуляційного, тромбоцитарного гемостазу та показників системи апоптозу.

3.3. Зв'язок між біохімічними показниками крові та параметрами функціонального стану ендотелію й фракцією викиду лівого шлуночка у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця

З метою визначення ролі виявлених метаболічних та патофізіологічних розладів в організмі хворих на ІХС в розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка нами проведений кореляційний аналіз. Спершу ми оцінили силу та напрямок зв'язків між показниками функціонального стану ендотелію, фракцією викиду та маркерами ендотоксикозу, цитокінового дисбалансу, оксидативного стресу та дисліпідемії у осіб похилого віку з ІХС. Встановлено, що показник функціонального стану ендотелію найбільш тісно ( $p < 0,05$ ) корелює з вмістом в крові васкуло-ендотеліального фактору росту, TNF- $\alpha$ , холестерином ЛПВЩ та IL-1 $\beta$ . Зменшення показника функціонального стану ендотелію асоціюється зі зменшенням рівня в крові антиатерогенної фракції ЛПВЩ (пряма кореляція)

та зростанням рівня прозапальних цитокінів VEGF, TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  (обернені кореляції). Менш сильні, але достовірні зв'язки ( $p < 0,05$ ) виникали між показником функціонального стану ендотелію та продуктами ліпопероксидації (дієновими кон'югатами, малоновим діальдегідом), показниками ліпідного обміну (загальним холестеролом, холестеролом ЛПНЩ) та маркерами ендотоксикозу (MCM<sub>254нм</sub> та MCM<sub>280нм</sub>). При цьому формування ендотеліальної дисфункції супряжено з посиленням ліпопероксидації, ендотоксикозу, гіперхолестеролемією, зростанням рівня в крові атерогенної фракції ЛПНЩ (прямі кореляції). Показник ендотеліальної дисфункції не виявляв статистично достовірні зв'язки з активністю каталази та рівнем тригліцеридів в крові.

Далі ми дослідили зв'язки між показником фракції викиду лівого шлуночка та маркерами біохімічних порушень у осіб похилого віку з ІХС. Виявилось, що показник фракції викиду лівого шлуночка найбільш сильно корелює ( $p < 0,05$ ) з рівнем у крові TNF- $\alpha$ , тоді як з вмістом інших прозапальних цитокінів VEGF та IL-1 $\beta$  кореляції були менш сильними, але статистично вірогідними ( $p < 0,05$ ). Формування систолічної дисфункції супроводжується зростанням рівня досліджуваних прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , VEGF та IL-1 $\beta$  (кореляції обернені за напрямком). Також показник фракції викиду лівого шлуночка вірогідно корелює з вмістом в крові продуктів окисної модифікації ліпідів, показниками ліпідного обміну (за виключенням тригліцеридів), однак сила зв'язку між цими показниками була меншою, ніж з рівнем прозапальних цитокінів. Порушення систолічної функції лівого шлуночка асоціюється з розвитком оксидативного пошкодження ліпідів, гіперхолестеролемією та дисбалансом в системі про- та антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів (кореляції обернені за виключенням прямого зв'язку з рівнем холестеролу ЛПВЩ). В свою чергу показник фракції викиду лівого шлуночка не виявляє достовірних зв'язків з активністю в крові каталази, рівнем тригліцеридів, а також вмістом маркерів ендотоксикозу (молекулами середньої маси).

Зв'язок між показниками функціонального стану ендотелію, фракцією викиду лівого шлуночка та маркерами біохімічних порушень у осіб похилого віку з ІХС (n=80)

Показники	ФСЕ, %	ФВ, %
MCM <sub>280нм</sub> , од.опт.щ.	-0,30*	-0,20
MCM <sub>254нм</sub> , од.опт.щ.	-0,32*	-0,15
TNF- $\alpha$ , пг/мл	-0,54*	-0,62*
IL-1 $\beta$ , пг/мл	-0,41*	-0,44*
VEGF, пг/мл	-0,68*	-0,51*
ДК, од.опт.щ./мл	-0,33*	-0,30*
МДА, мкмоль/л	-0,30*	-0,35*
Каталаза, мкат/л	0,15	0,10
ЗХС, ммоль/л	-0,38*	-0,35*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,25*	-0,29*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,43*	0,25*
ТГ, ммоль/л	-0,20	-0,21

Примітка. \* - достовірність коефіцієнту кореляції при  $r > 0,22$  ( $p < 0,05$ ).

Далі ми оцінили зв'язки між функціональним станом ендотелію, фракцією викиду лівого шлуночка та показниками коагуляційного, тромбоцитарного гемостазу й апоптозу у осіб похилого віку з ІХС (табл. 3.12). З'ясувалось, що показники ендотеліальної функції та систолічної функції лівого шлуночка найбільш сильно корелюють ( $p < 0,05$ ) з активністю в крові фактору Вілебранда, рівнем спонтанної агрегації тромбоцитів та спонтанного апоптозу клітин крові. За цих умов розвиток мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка асоціюється зі зростанням активності в крові фактору Вілебранда, зростанням спонтанної агрегації тромбоцитів та

посиленням спонтанного апоптозу мононуклеарів крові (кореляції обернені за напрямком). Менші за силою, але статистично вірогідні кореляції виникають між фракцією викиду лівого шлуночка, функціональним станом ендотелію та показниками коагуляційного гемостазу (рівнем в крові фібриногену, активністю антитромбіну, протеїну С, плазміногену), тромбоцитарного гемостазу (рівнем адреналін- та АДФ-індукованою агрегацією тромбоцитів) та системи апоптозу (рівнем дексаметазон-індукованого апоптозу). Між вказаними показниками кореляції були прямими, за виключенням зв'язку з фібриногеном, який мав обернену направленість.

Таблиця 3.12

Зв'язок між функціональним станом ендотелію, фракцією викиду лівого шлуночка та показниками гемостазу й апоптозу у осіб похилого віку з ІХС (n=80)

Показники	ФСЕ, %	ФВ, %
Фібриноген, г/л	-0,33*	-0,38*
Антитромбін III, %	0,24*	0,28*
Протеїн С, НВ	0,27*	0,30*
Фактор Вілебранда, %	-0,45*	-0,54*
Плазміноген, %	0,23	0,25
Спонтанна агрегація, %	-0,45*	-0,42*
Адреналін-індукована агрегація, %	-0,36*	-0,38*
АДФ-індукована агрегація, %	-0,34*	-0,36*
Спонтанний апоптоз, %	-0,46*	-0,49*
Індукований апоптоз, %	-0,38*	-0,35*

Примітка. \* - достовірність коефіцієнту кореляції при  $r > 0,22$  ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведений кореляційний аналіз надав вагомі докази того, що важливими маркерами формування мікроциркуляторних порушень та скоротливої дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є наступні: зростання в крові вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , VEGF та IL-1 $\beta$ , активності фактору Вілебранда, зменшення рівня ЛПВЩ, а також збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів та спонтанного апоптозу мононуклеарів крові.

**Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Лишневская В. Ю. Некоторые аспекты микрососудистой ишемии при ИБС / В.Ю. Лишневская, Б.Ф. Яковлев, И.А. Самоць, Е.И. Парасюк // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2008. - № 1-2(22). - с. 219-222.
2. Яковлев Б.Ф. Механізми патологічних змін і їх корекції у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця / Б.Ф. Яковлев, Д.В. Ватліцов, К.М. Ігрунова, М.Г. Аніщук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 (59). - с. 259-262.
3. Яковлев Б.Ф. Біохімічні механізми пошкодження ендогенного генезу мікроциркуляторного русла у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / Б.Ф. Яковлев, К.М. Ігрунова. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014.- 95 с.
4. Яковлев Б.Ф. Ліпідний стан хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця на фоні ендотоксикозу / Б.Ф. Яковлев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2015. - Вип. 24(2). - С. 382-390.
5. Symchuk A. Metabolism disorders as factors of endotoxemia in geriatric patients with coronary heart disease / A. Symchuk, K. Igrunova, B. Yakovlev // Journal of Hypertension. - 2014. - Vol. 32 (1). - pp.LB 03.05.

## РОЗДІЛ 4

### ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СЕРЦЯ ТА СУДИН У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

В попередньому розділі нами показано, що вагомими предикторами розвитку порушень стану серця та судин у осіб похилого віку з ІХС є зростання в крові вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , VEGF та IL-1 $\beta$ , активності фактору Вілебранда, зменшення рівня антиатерогенного ЛПВЩ, а також збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів та спонтанного апоптозу мононуклеарів. Проте залишається невідомим прогностична цінність кожного із цих предикторів у формуванні мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС. Нез'ясована можливість використання цих предикторів для прогнозування порушень стану серця і судин у цієї групи хворих похилого віку. Тому, саме цим питанням присвячений даний розділ дисертаційної роботи.

#### 4.1. Математичне прогнозування мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця

З метою виявлення незалежних предикторів, які в найбільшій мірі інтегровані у патогенез мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС, нами використаний метод множинного лінійного регресійного аналізу. В якості регресорів нами обрані ті показники, які під час кореляційного аналізу показали найбільш тісний зв'язок з інструментальним показником ураження судин - функціональним станом ендотелія (ФСЕ). До цих регресорів ми віднесли наступні показники крові: вміст TNF- $\alpha$ , пг/мл ( $X_1$ ), IL-1 $\beta$ , пг/мл ( $X_2$ ), VEGF, пг/мл ( $X_3$ ), холестеролу ЛПВЩ, ммоль/л ( $X_4$ ), активності фактору Вілебранда, % ( $X_5$ ), показника спонтанної агрегації тромбоцитів, % ( $X_6$ ),



показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $X_7$ ). В якості критеріальної залежної змінної нами введені прогнозовані показники функціонального стану ендотелію ПФСЕ ( $Y_1$ ) та фракції викиду лівого шлуночка ППФВ ( $Y_2$ ). Оскільки в біологічних моделях існує висока інтерколінеарність регресорів, ми використали модель їх покрокового включення (Forward) в регресійне рівняння, у якому критеріальною змінною був ПФСЕ ( $Y_1$ ): на кожному кроці до регресійного рівняння включались найбільш інформативні показники, які мали високий по модулю парціальний коефіцієнт кореляції і збільшували коефіцієнт детермінації лінійного рівняння регресії. На основі цього нами створені чотири моделі, які описували лінійну залежність  $Y_1(X_i)$ . Статистичний аналіз цих моделей показав (табл. 4.1), що саме математична модель №4 в найбільшій мірі підходить для даного виду прогнозування, адже найкраще описує дисперсію критеріальної змінної  $Y_1$  ( $R^2$  для моделі №4 суттєво вищий, ніж для інших математичних моделей) та має найменшу стандартну похибку оцінки. Тому, в подальшому ми користувались саме цією моделлю прогнозування мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС.

Таблиця 4.1

Статистична характеристика моделей прогнозування функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС

Модель	R	$R^2$	Скоригований $R^2$	Стандартна похибка оцінки
№ 1	0,899 <sup>a</sup>	0,808	0,805	0,562
№ 2	0,916 <sup>b</sup>	0,839	0,835	0,346
№ 3	0,924 <sup>c</sup>	0,855	0,849	0,340
№ 4	0,929 <sup>d</sup>	0,863	0,856	0,300
a. Предиктори: (константа), $X_3$				
b. Предиктори: (константа), $X_3$ та $X_1$				
c. Предиктори: (константа), $X_3$ , $X_1$ та $X_7$				
d. Предиктори: (константа), $X_3$ , $X_1$ , $X_7$ та $X_5$				

Відповідно до математичної моделі №4 нами встановлено, що значущими незалежними предикторами, які мають найбільше значення в прогнозуванні показника ПФСЕ є наступні:  $X_3$  - вміст VEGF у крові, пг/мл;  $X_1$  - вміст TNF- $\alpha$  в крові, пг/мл;  $X_7$  - показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові, %;  $X_5$  - активність фактору Вілебранда в крові, %. Статистична характеристика цих предикторів наведена в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристика регресорів, необхідних для прогнозування функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС

Показники	$\beta$	B	Стандартна помилка B	t	p
Константа		-84,80	1,239	-7,545	0,000
$X_3$ (VEGF)	0,422	0,116	0,027	4,273	0,000
$X_1$ (TNF- $\alpha$ )	0,218	0,131	0,049	2,648	0,009
$X_7$ (Спонтанний апоптоз)	0,178	0,211	0,077	2,738	0,008
$X_5$ (Фактор Вілебранда)	0,190	2,548	0,084	2,202	0,009

Примітка. Залежна змінна  $Y_1$  – прогнозований показник функціонального стану ендотелія (ПФСЕ)

Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) моделі є значимими та достовірними ( $t > 2$ ,  $p < 0,01$ ), а коефіцієнти парціальної кореляції знаходяться на прийнятному рівні, що вказує на допустимий рівень інтерколінеарності незалежних змінних між собою. Враховуючи значення стандартизованих коефіцієнтів ( $\beta$ ) можна думати, що обрані регресори мають

різний внесок у прогнозування мікроциркуляторних порушень. Так, у осіб похилого віку з ІХС найбільший внесок у формування ендотеліальної дисфункції належить зростанню вмісту VEGF в сироватці крові ( $\beta=0,422$ ), дещо менший внесок має збільшення в сироватці крові рівня TNF- $\alpha$  ( $\beta=0,218$ ) і найменший внесок належить зростанню показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $\beta=0,178$ ) та активності фактору Вілебранда ( $\beta=0,190$ ).

На основі показників нестандартизованих коефіцієнтів регресорів та величини константи нами було створене множинне регресійне рівняння  $Y_1(X_i)$ , яке описує математичний зв'язок між залежною (ПФСЕ) та незалежними змінними (обраними в процесі регресійного аналізу):

$$Y_1 = -84,8 + 0,116 \cdot X_3 + 0,131 \cdot X_1 + 0,211 \cdot X_7 + 2,548 \cdot X_5.$$

Дані описової статистики множинного рівняння регресії наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Описова статистика регресійного рівняння прогнозування функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС

Регресійна статистика					
Множинний R		0,929			
Множинний R <sup>2</sup>		0,863			
Скоригований R <sup>2</sup>		0,856			
Стандартна похибка		0,342			
Спостереження		80			
Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
Показник	df	SS	MS	F	P
Регресія	4	33237,034	8309,259	118,483	0,000
Залишок	75	5259,786	70,130		
Всього	79	38496,820			

Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість, а також коефіцієнт множинної детермінації слід відмітити, що модель прогнозування є високоінформативною, статистично достовірною та має низький ступінь розсіювання різниці між фактичними та прогнозованими значеннями ПФСЕ. Створене рівняння множинної лінійної регресії дозволяє описати 86,3% дисперсії величини ПФСЕ, що є одним із основних підтверджень високої інформативності створеної моделі прогнозування.

Наочним свідченням адекватності моделі є гистограма залишків регресійного рівняння (рис. 4.1) та нормальний P-P графік регресії стандартизованих залишків (рис. 4.2), з яких видно, що розподіл залишків є нормальним, відсутні значні викиди, модель має правильну структуру.

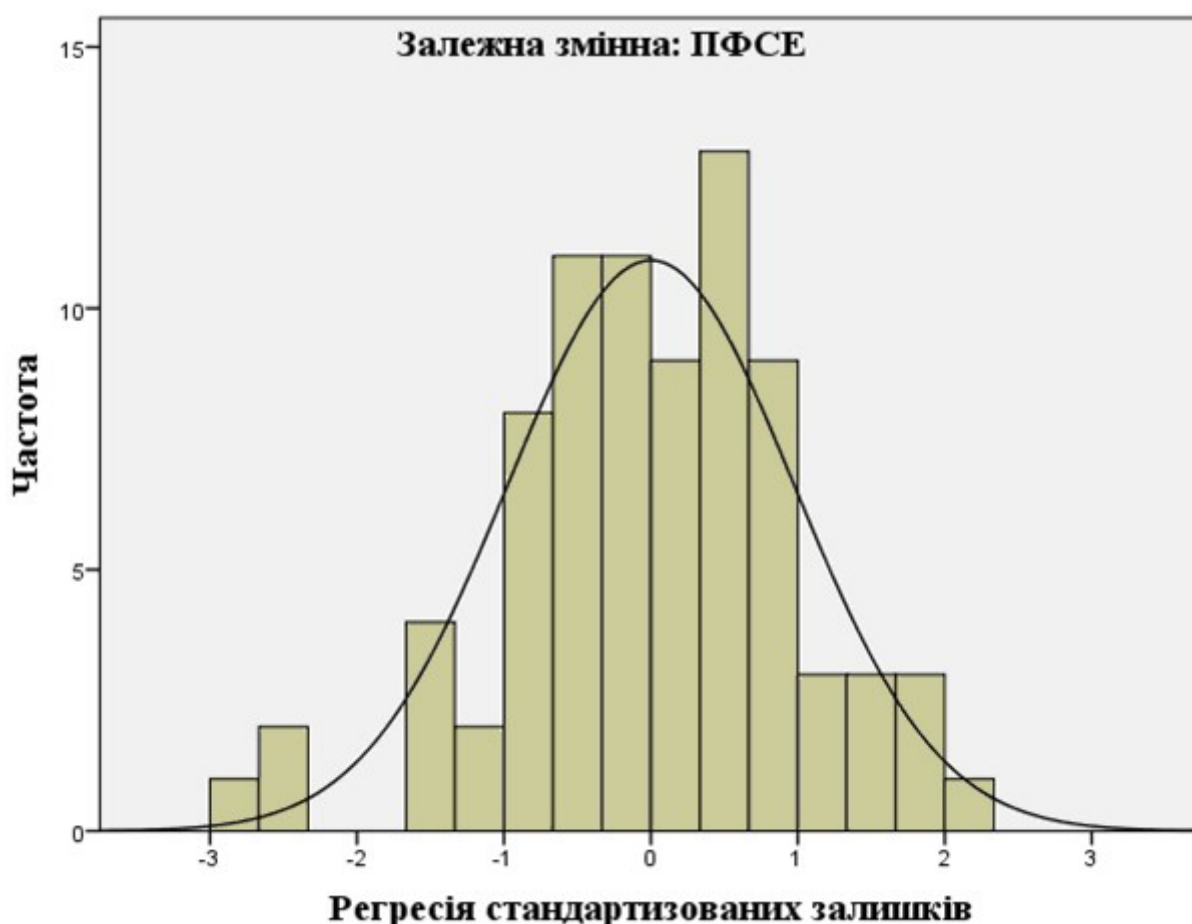


Рис. 4.1. Гистограма залишків регресійного рівняння для математичної моделі прогнозування функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС

Далі ми перевірили модель на наявність систематичних зв'язків між незалежними регресорами за допомогою тесту Дарбіна-Уотсона. Цей тест дозволяє вирахувати коефіцієнт, який характеризує ступінь автокореляції (якщо коефіцієнт наближається до 2, то це свідчить про відсутність систематичних зв'язків між незалежними регресорами). В нашому випадку коефіцієнт Дарбіна-Уотсона становив 1,905, що свідчить про відсутність автокореляції і є важливим доказом правильності створеної математичної моделі.

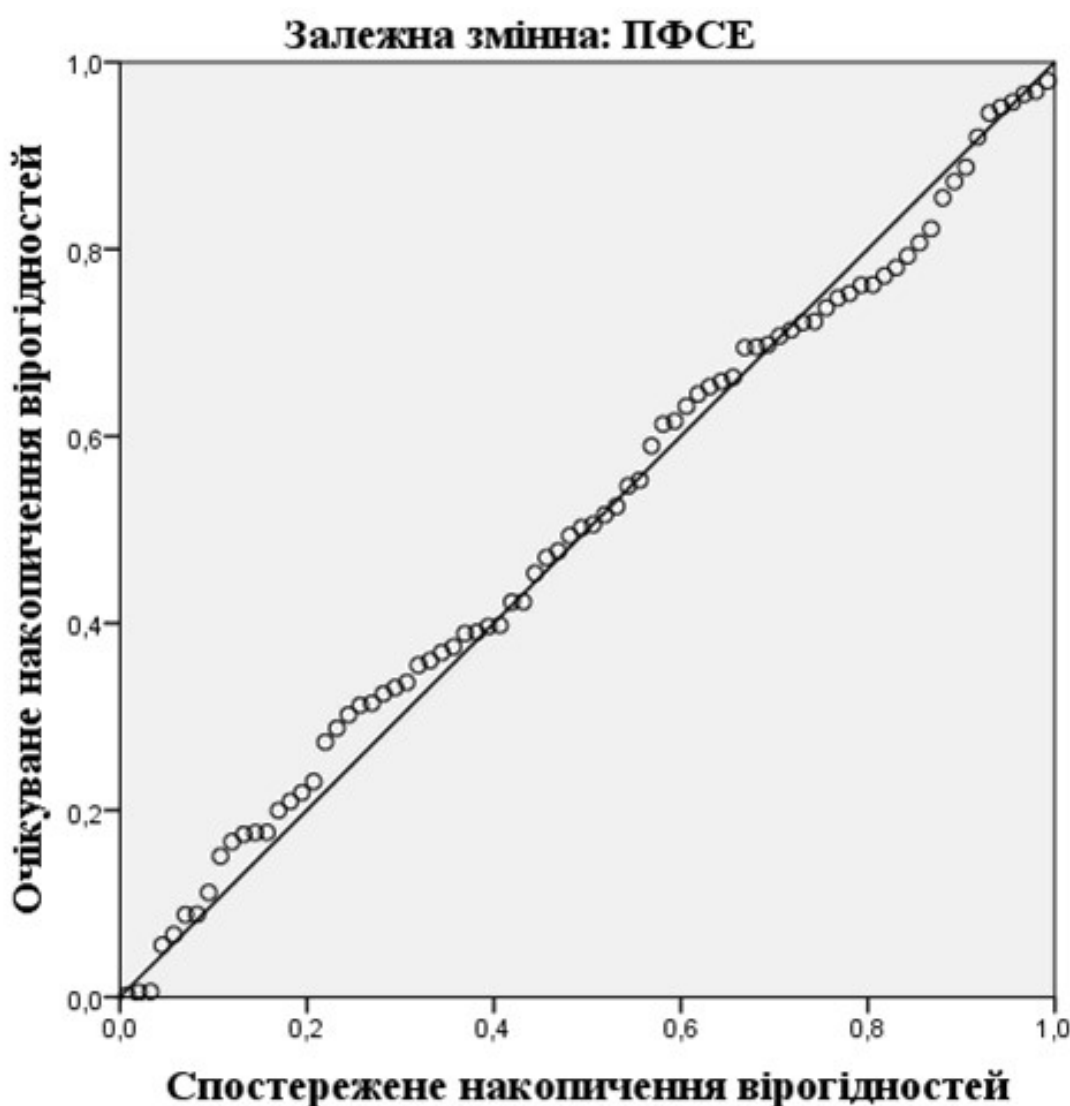


Рис. 4.2. Нормальний P-P графік регресії стандартизованих залишків для математичної моделі прогнозування функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС

В процесі множинного лінійного регресійного аналізу нами показано, що найбільш значимим предиктором формування мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС є вміст в крові VEGF. З клінічних міркувань корисним було б з'ясувати в якій мірі зростання вмісту VEGF в крові можна розцінювати як предиктор порушень мікроциркуляції. Для вирішення цього завдання був проведений ROC-аналіз ймовірності клінічних маніфестацій мікроциркуляторних порушень в залежності від вмісту VEGF в крові на прикладі осіб похилого віку з ІХС (рис. 4.3).

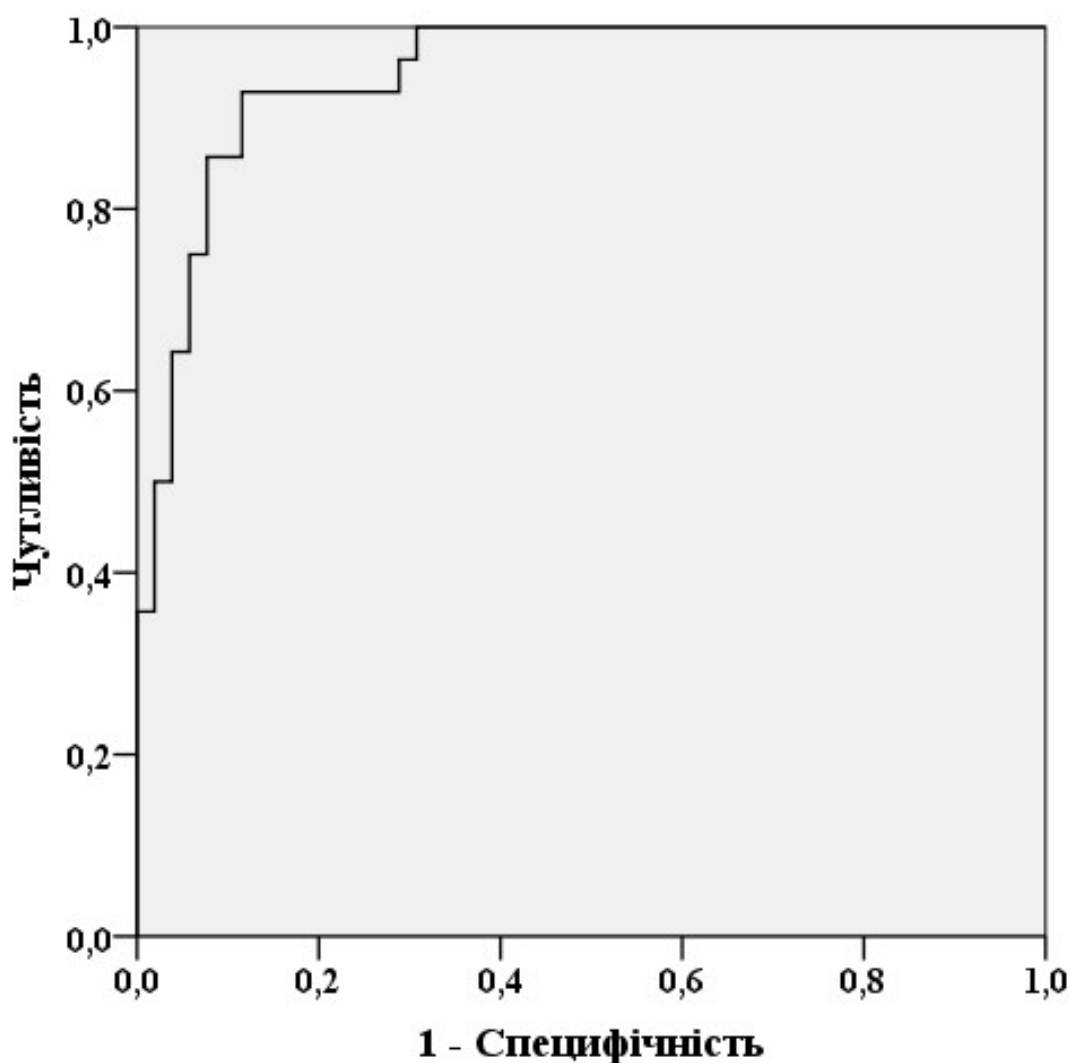


Рис. 4.3. ROC-крива ймовірності розвитку мікроциркуляторних порушень залежно від рівня VEGF в сироватці крові осіб похилого віку з ІХС

На його основі було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику мікроциркуляторних порушень відповідає рівню VEGF в крові 605 пг/мл (чутливість - 0,893, специфічність - 0,885). Площа під кривою (AUC) становила 0,948. Як відомо, показник AUC від 0,9 до 1,0 свідчить про відмінну якість моделі, 0,8-0,9 – дуже добру, 0,7-0,8 – добру, 0,6-0,7 – задовільну.

Таким чином, в ході ROC-аналізу нами встановлено, що збільшення вмісту VEGF в сироватці крові вище 605 пг/мл є несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС.

#### 4.2. Математичне прогнозування систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця

В наступній частині роботи на основі множинного лінійного регресійного аналізу нами було проведено прогнозування порушень скоротливої функції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС. В якості регресорів нами обрані показники, які в ході кореляційного аналізу показали найбільш тісний зв'язок з інструментальним показником систолічної дисфункції лівого шлуночка - фракцією викиду (ФВ). До цих регресорів ми віднесли наступні показники крові: вміст TNF- $\alpha$ , пг/мл ( $X_1$ ), IL-1 $\beta$ , пг/мл ( $X_2$ ), VEGF, пг/мл ( $X_3$ ), активності фактору Вілебранда, % ( $X_5$ ), показника спонтанної агрегації тромбоцитів, % ( $X_6$ ), показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $X_7$ ). В якості критеріальної залежної змінної нами введений прогнозований показник фракції викиду лівого шлуночка ППФВ ( $Y_2$ ). Ми використали модель їх покрокового включення (Forward) в регресійне рівняння, у якому критеріальною змінною був ППФВ ( $Y_2$ ): на кожному кроці до регресійного рівняння включались найбільш інформативні показники, які мали високий по модулю парціальний коефіцієнт кореляції і збільшували

коефіцієнт детермінації лінійного рівняння регресії. На основі цього нами створені три моделі, які описували лінійну залежність  $Y_2(X_i)$  (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Статистична характеристика моделей прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС

Модель	R	R <sup>2</sup>	Скоригований R <sup>2</sup>	Стандартна похибка оцінки
№ 1	0,871 <sup>a</sup>	0,759	0,756	0,08655
№ 2	0,888 <sup>b</sup>	0,789	0,783	0,07609
№ 3	0,897 <sup>c</sup>	0,804	0,796	0,07263
a. Предиктори: (константа), $X_1$				
b. Предиктори: (константа), $X_1$ та $X_3$				
c. Предиктори: (константа), $X_1$ , $X_3$ та $X_7$				

Статистичний аналіз цих моделей показав, що саме математична модель №3 в найбільшій мірі підходить для даного виду прогнозування, адже найкраще описує дисперсію критеріальної змінної  $Y_2$  ( $R^2$  для моделі №3 суттєво вищий, ніж для інших математичних моделей) та має найменшу стандартну похибку оцінки. Тому, в подальшому ми користувались саме цією моделлю прогнозування систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС.

Відповідно до математичної моделі №3 нами встановлено, що значущими незалежними предикторами, які мають найбільше значення в прогнозуванні показника ФВ є наступні:  $X_1$  - вміст TNF- $\alpha$  в крові;  $X_3$  - вміст VEGF у крові, пг/мл;  $X_7$  - показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові, %. Статистична характеристика цих предикторів наведена в табл. 4.5. Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) моделі є значимими та достовірними ( $t > 2$ ,  $p < 0,01$ ), а коефіцієнти парціальної кореляції знаходяться на прийнятному рівні, що вказує на допустимий рівень інтерколінеарності незалежних змінних між собою. Враховуючи значення



стандартизованих коефіцієнтів ( $\beta$ ) можна думати, що обрані регресори мають різний внесок у прогнозуванні систолічної дисфункції лівого шлуночка. Так, у осіб похилого віку з ІХС найбільший внесок у розвитку порушень систолічної функції лівого шлуночка належить зростанню вмісту TNF- $\alpha$  в крові ( $\beta=0,444$ ), дещо менший внесок має збільшення в крові рівня VEGF ( $\beta=0,255$ ) та показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $\beta=0,251$ ).

Таблиця 4.5

Характеристика регресорів, необхідних для прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС

Показники	$\beta$	B	Стандартна помилка B	t	p
Константа		8,340	0,315	2,113	0,035
X <sub>1</sub> (TNF- $\alpha$ )	0,444	2,030	0,002	3,901	0,000
X <sub>3</sub> (VEGF)	0,255	0,240	0,002	2,693	0,009
X <sub>7</sub> (Спонтанний апоптоз)	0,251	0,101	0,012	2,467	0,009

Примітка. Залежна змінна  $Y_2$  – прогнозований показник фракції викиду (ППФВ).

На основі показників нестандартизованих коефіцієнтів регресорів та величини константи нами було створене множинне регресійне рівняння  $Y_1(X_i)$ , яке описує математичний зв'язок між залежною (ПФСЕ) та незалежними змінними (обраними в процесі регресійного аналізу):

$$Y_2 = 8,34 + 2,03 \cdot X_1 + 0,24 \cdot X_3 + 0,101 \cdot X_7.$$

Дані описової статистики рівняння регресії наведені в табл. 4.6.

Описова статистика регресійного рівняння прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС

Регресійна статистика					
Множинний R		0,897			
Множинний R <sup>2</sup>		0,804			
Скоригований R <sup>2</sup>		0,796			
Стандартна похибка		0,0726			
Спостереження		80			
Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
Показник	df	SS	MS	F	P
Регресія	3	3593,430	1197,810	104,067	0,000
Залишок	76	874,757	11,510		
Всього	79	4468,188			

Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість, а також коефіцієнт множинної детермінації слід відмітити, що модель прогнозування є високоінформативною, статистично достовірною та має низький ступінь розсіювання різниці між фактичними та прогнозованими значеннями ППФВ. Створене рівняння множинної лінійної регресії дозволяє описати 80,4% дисперсії величини ППФВ, що є одним із основних підтверджень високої інформативності створеної моделі прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС.

Важливим свідченням адекватності моделі прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС є гістограма залишків регресійного рівняння (рис. 4.4), а також нормальний P-P графік регресії стандартизованих залишків (рис. 4.5), з яких видно, що розподіл залишків є нормальним, відсутні значні викиди результатів, що є важливим доказом правильності структури моделі.

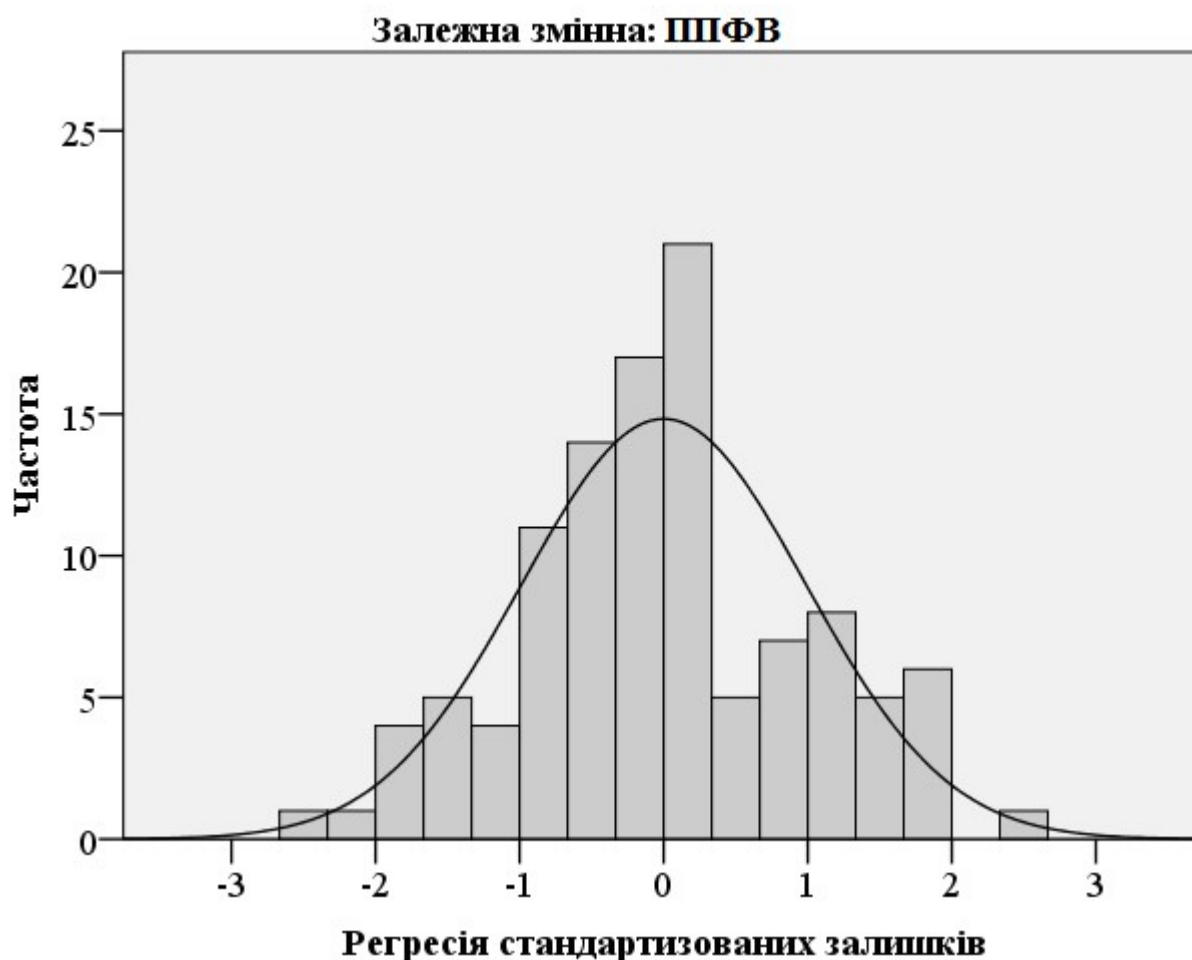


Рис. 4.4. Гістограма залишків регресійного рівняння для математичної моделі прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС

Перевірка моделі на наявність систематичних зв'язків між незалежними регресорами за допомогою тесту Дарбіна-Уотсона показала, що коефіцієнт Дарбіна-Уотсона становив 2,15, що свідчить про відсутність автокореляції і є важливим доказом правильності створеної моделі прогнозування.

Таким чином, в ході множинного лінійного регресійного аналізу нами було встановлено, що найбільш значимим предиктором формування систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є вміст в крові TNF- $\alpha$ . З точки зору клініцистів важливим є з'ясування в якій мірі зростання вмісту TNF- $\alpha$  в крові можна розцінювати як предиктор порушень скоротливої функції лівого шлуночка. Для вирішення цього завдання був

проведений ROC-аналіз ймовірності клінічних маніфестацій розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка в залежності від вмісту TNF- $\alpha$  в крові на прикладі у осіб похилого віку з ІХС (рис. 4.6). На його основі було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику систолічної дисфункції лівого шлуночка відповідає рівню TNF- $\alpha$  в крові 7,53 пг/мл (чутливість - 0,833, специфічність - 0,841). Площа під кривою (AUC) становила 0,929, що свідчить про відмінну якість моделі.

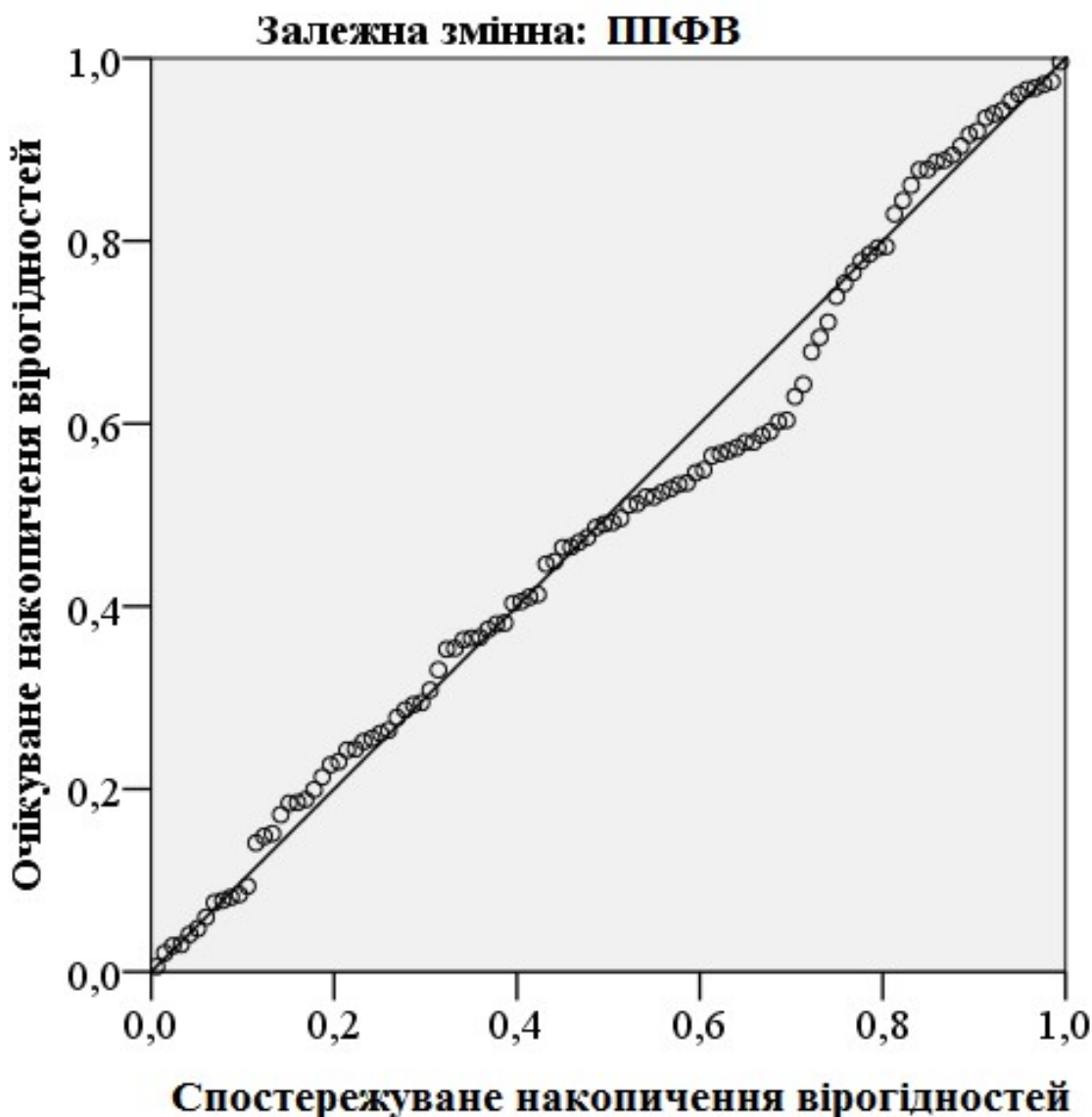


Рис. 4.5. Нормальний P-P графік регресії стандартизованих залишків для математичної моделі прогнозування фракції викиду у осіб похилого віку з ІХС.

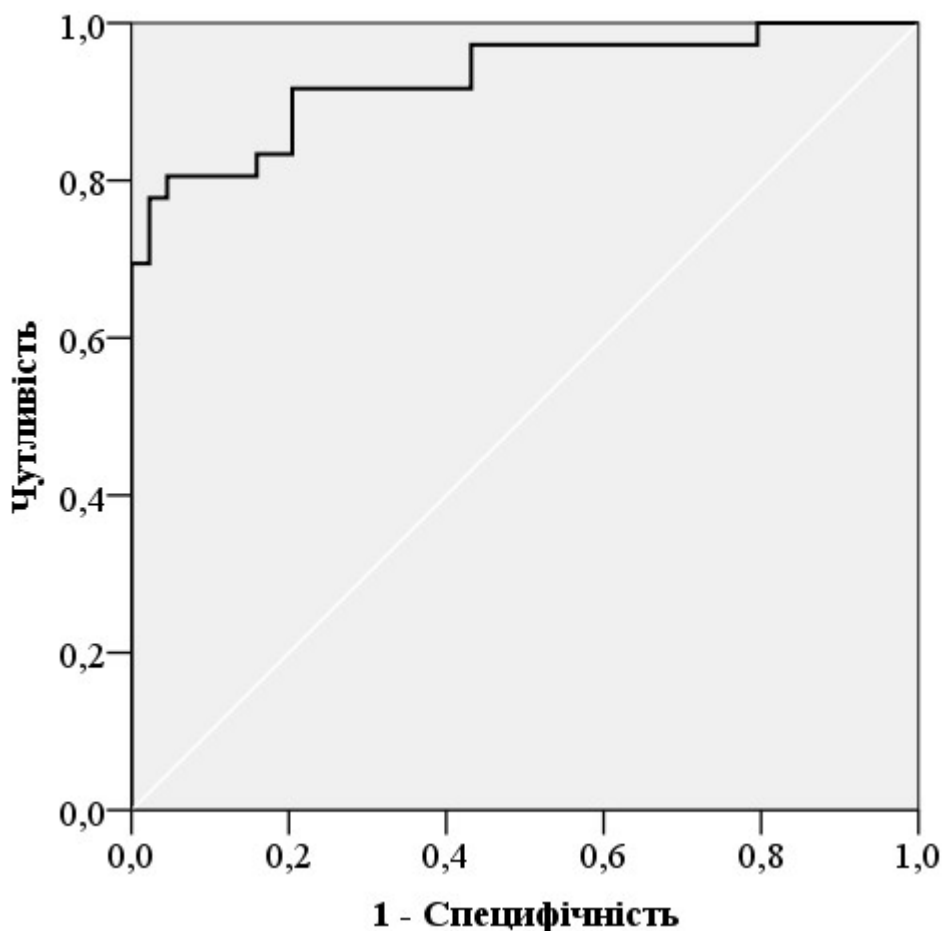


Рис. 4.6. ROC-крива ймовірності розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка залежно від рівня TNF- $\alpha$  в сироватці крові осіб похилого віку з ІХС

Отже, в ході ROC-аналізу нами встановлено, що збільшення вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові вище 7,53 пг/мл є несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС.

Оскільки в процесі лінійного регресійного аналізу нами встановлено, що найбільш значими біохімічними маркерами формування порушень мікроциркуляції та розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є вміст в сироватці крові VEGF та TNF- $\alpha$  в подальшому ми оцінили показники відносного ризику (OR).

Спершу ми оцінили відносний ризик розвитку порушень мікроциркуляції у осіб похилого віку з ІХС за умов підвищення вмісту

вказаних прозапальних цитокінів. Виявилось, що зростання рівня васкуло-ендотеліального фактору в сироватці крові вище 605 пг/мл збільшує ймовірність розвитку ендотеліальної дисфункції в 3 рази, а за умов його поєнання зі зростанням рівня TNF- $\alpha$  в сироватці крові вище 7,53 пг/мл - в 5-6 разів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Відносний ризик розвитку порушень мікроциркуляції у пацієнтів похилого віку на ішемічну хворобу серця

Метаболічний чинник	Ризик порушень мікроциркуляції (p<0,05)	
	OR	95% ДІ
VEGF > 605 пг/мл	3,00	1,16-7,73
VEGF > 605 пг/мл + TNF- $\alpha$ > 7,53 пг/мл	5,88	2,26-15,2

Також ми оцінили відносний ризик розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС за умов підвищення вмісту прозапальних цитокінів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Відносний ризик розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів похилого віку на ішемічну хворобу серця

Метаболічний чинник	Ризик порушень мікроциркуляції (p<0,05)	
	OR	95% ДІ
TNF- $\alpha$ > 7,53 пг/мл	3,71	1,28-10,8
TNF- $\alpha$ > 7,53 пг/мл + VEGF > 605 пг/мл	6,00	1,91-18,9

З'ясувалось, що зростання рівня TNF- $\alpha$  в сироватці крові вище 7,53 пг/мл збільшує ймовірність розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка

в 3-4 рази, а за умов його поєднання зі зростанням рівня VEGF в сироватці крові вище 605 пг/мл - в 6 разів (табл. 4.7).

Таким чином, для раннього виявлення осіб з високим ризиком мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка серед пацієнтів на ІХС до лабораторно-діагностичного комплексу доцільно включити визначення в сироватці крові рівнів TNF- $\alpha$ , VEGF показника спонтанного апоптозу та активності фактору Вілебранда. В клініко-лабораторній практиці слід враховувати, що поєднане підвищення вмісту в сироватці крові VEGF вище 605 пг/мл та TNF- $\alpha$  більше 7,53 пг/мл є найбільш несприятливою комбінацією метаболічних чинників і збільшує ризик розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС приблизно в 6 разів.

#### **Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Яковлев Б.Ф. Механізми патологічних змін і їх корекції у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця / Б.Ф. Яковлев, Д.В. Ватліцов, К.М. Ігрунова, М.Г. Аніщук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 (59). - с. 259-262.
2. Яковлев Б.Ф. Біохімічні механізми пошкодження ендогенного генезу мікроциркуляторного русла у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / Б.Ф. Яковлев, К.М. Ігрунова. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014.- 95 с.
3. Визначення факторів розвитку ендотоксикозу як базисного стану формування метаболічних розладів при захворюваннях для ефективної діагностики і підбору оптимальних засобів лікування / Зозуля І.С., Ігрунова К.М., Горovenко Н.Г., Яковлев Б.Ф. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014.-183 с.

## РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПЕНТОКСИФІЛІНУ  
НА БІОХІМІЧНІ ЧИННИКИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА  
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ  
ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

В попередніх розділах нами показано, що в розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС задіяні різноманітні біохімічні та патофізіологічні механізми, а саме ендотоксикоз, системне запалення, порушення ангиогенезу, оксидативний стрес, дисліпідемія, гіперкоагуляція, активація агрегації тромбоцитів та апоптозу мононуклеарів крові. Тому, з метою корекції вказаних порушень до комплексної терапії був включений препарат пентоксифілін, який нормалізує баланс в системах зсідання та протизсідання крові, має антиоксидантні властивості, покращує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію [14, 18, 32, 39, 50, 62, 81, 149, 162, 194, 195]. Хворим на ІХС застосовувався 0,05% розчин пентоксифіліну (Латрен, Юрія-Фарм, Україна) внутрішньовенно крапельно 200 мл 1 раз на добу упродовж 10 діб.

З метою порівняльної оцінки ефективності базисної та запропонованої терапії у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця ми провели динамічне спостереження за 72 пацієнтами з вказаною патологією. Ці хворі були розподілені на дві репрезентативні за віком та статтю групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Усі хворі отримували стандартну терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (75%), клопідогрель (29,2%),  $\beta$ -адреноблокатори (34,7%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (65,3%), блокатори рецепторів ангіотензину II (5,6%), ліпідзнижуючі препарати (статици – 69,4%), за показами – нітрати пролонгованої форми, діуретики (27,8%), блокатори кальцієвих каналів (31,9%). Хворі групи порівняння (n = 28) отримували лише базисну терапію. Основну групу склали пацієнти (n = 44), яким до базисної



терапії додатково включали препарат «Латрен». Оцінювали вплив базисної та пропонуваної терапії на показники ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, ліпідного профілю, системи зсідання, антизсідання крові та фібринолізу, спонтанну, АДФ- та адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів, спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові, а також параметри капілярного кровотоку, функціонального стану ендотелію, реологічні властивості крові та фракцію викиду лівого шлуночка.

5.1. Динаміка показників ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу та ліпідного профілю у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від терапії

З'ясувалось, що базисна терапія не впливає на показники ендотоксикозу, про що доказово свідчить відсутність достовірних змін вмісту  $MCM_{280nm}$ ,  $MCM_{254nm}$  в крові та індексу розподілу до та після застосованого лікування (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка показників ендотоксикозу в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
$MCM_{280nm}$ , од.опт.щ.	$0,326 \pm 0,004$	$0,320 \pm 0,006$	$0,321 \pm 0,003$	$0,265 \pm 0,005^{*#}$
$MCM_{254nm}$ , од.опт.щ.	$0,510 \pm 0,007$	$0,489 \pm 0,009$	$0,501 \pm 0,006$	$0,365 \pm 0,008^{*#}$
IP	$1,56 \pm 0,06$	$1,53 \pm 0,03$	$1,57 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,05^{*#}$

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Пропонована терапія вірогідно зменшувала виразність ендотоксемії (табл. 5.2). За цих умов в основній групі відмічається статистично достовірне зменшення вмісту  $\text{MCM}_{280\text{нм}}$  в крові на 21,1% ( $p < 0,05$ ),  $\text{MCM}_{254\text{нм}}$  на 37,3% ( $p < 0,05$ ) та індексу розподілу на 13,8% ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників до лікування.

Далі ми оцінили вплив різних видів терапії на вміст в сироватці крові біохімічного маркера кардіо-васкулярного ремоделювання  $\text{TNF-}\alpha$  (рис. 5.1).

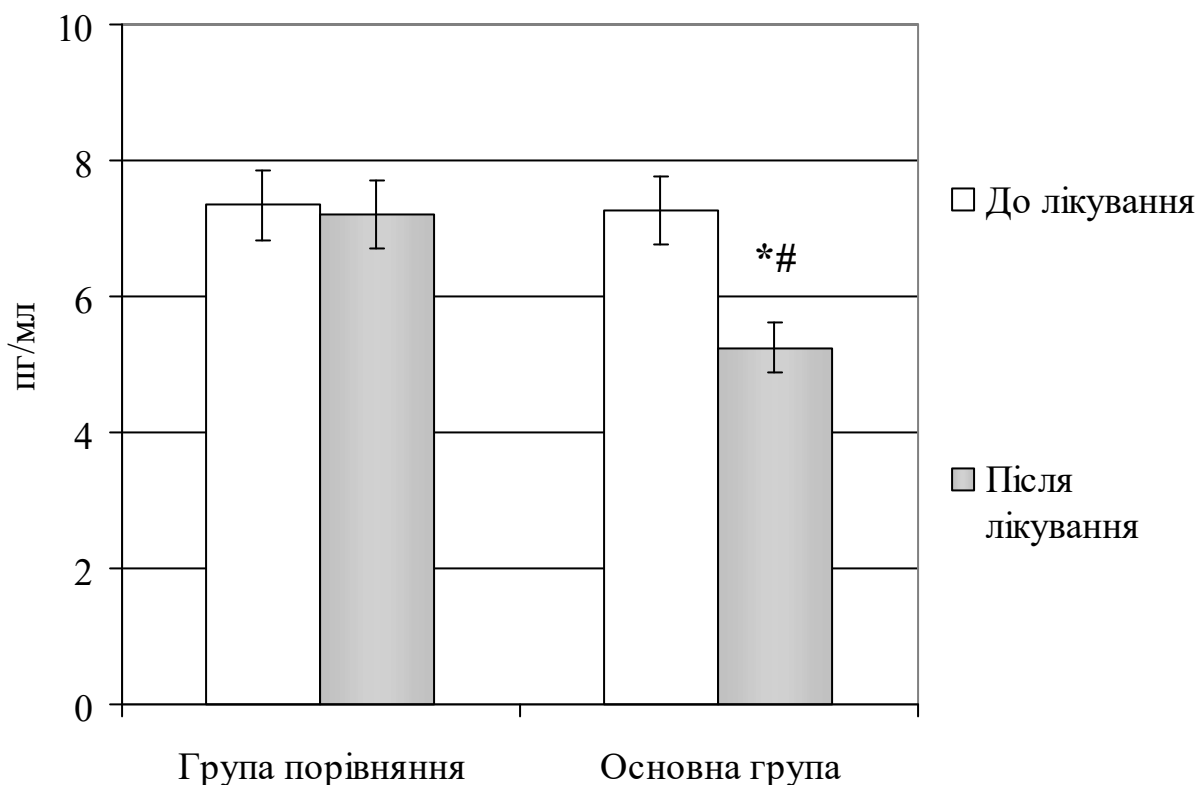


Рис. 5.1. Динаміка вмісту  $\text{TNF-}\alpha$  в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Базисна терапія не впливала на рівень цього цитокіну в сироватці крові, про що свідчить відсутність достовірних змін вмісту  $\text{TNF-}\alpha$  в сироватці крові у пацієнтів групи порівняння до та після лікування. Натомість, у

пацієнтів в основній групі вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові статистично достовірно зменшувався на 38,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування, що свідчить про здатність препарату пентоксифіліну стримувати розвиток процесів ремоделювання серця та судин у осіб похилого віку з ІХС.

Дослідження вмісту в сироватці крові маркера ангиогенезу васкуло-ендотеліального фактора росту показало, що в групі порівняння рівень VEGF в крові достовірно не змінювався в процесі лікування (рис. 5.2). Натомість, в основній групі відмічалось статистично вірогідне зниження цього показника на 21,6% ( $p < 0,05$ ), порівняно з його рівнем до лікування, що є важливим доказом здатності препарату пентоксифіліну зменшувати виразність порушень ангиогенезу у хворих на ІХС.

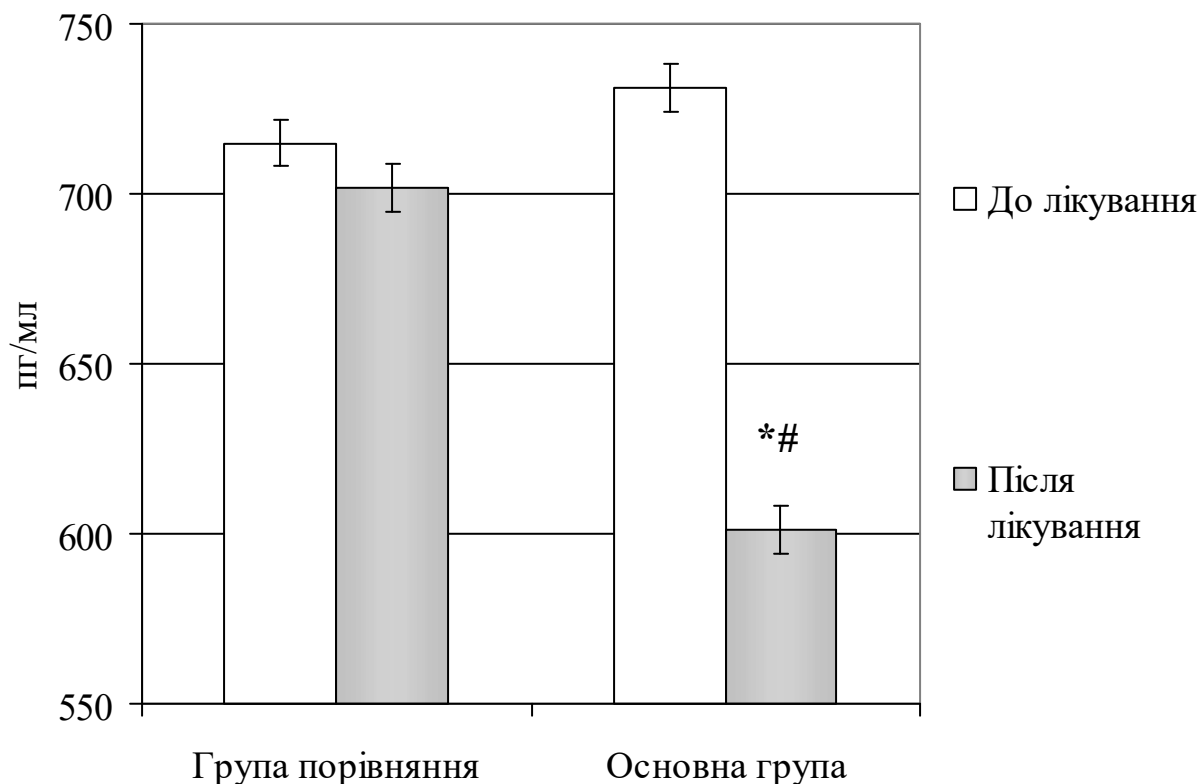


Рис. 5.2. Динаміка вмісту VEGF в крові осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що базисна та пропонована терапія мали різний вплив на активність системного запального процесу у осіб похилого віку з ІХС (рис. 5.3). Так, у осіб групи порівняння вміст прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  достовірно не відрізнявся до та після призначення базисної терапії. Водночас, включення до базисної терапії пентоксифіліну супроводжувалось виразним протизапальним ефектом у осіб похилого віку з ІХС, доказом чого є статистично достовірне зниження рівня ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові на 35,6% ( $p < 0,05$ ), відносно такого показнику до лікування. Отримані дані є переконливим свідченням наявності у препарату пентоксифіліну виразних протизапальних властивостей на тлі ІХС.

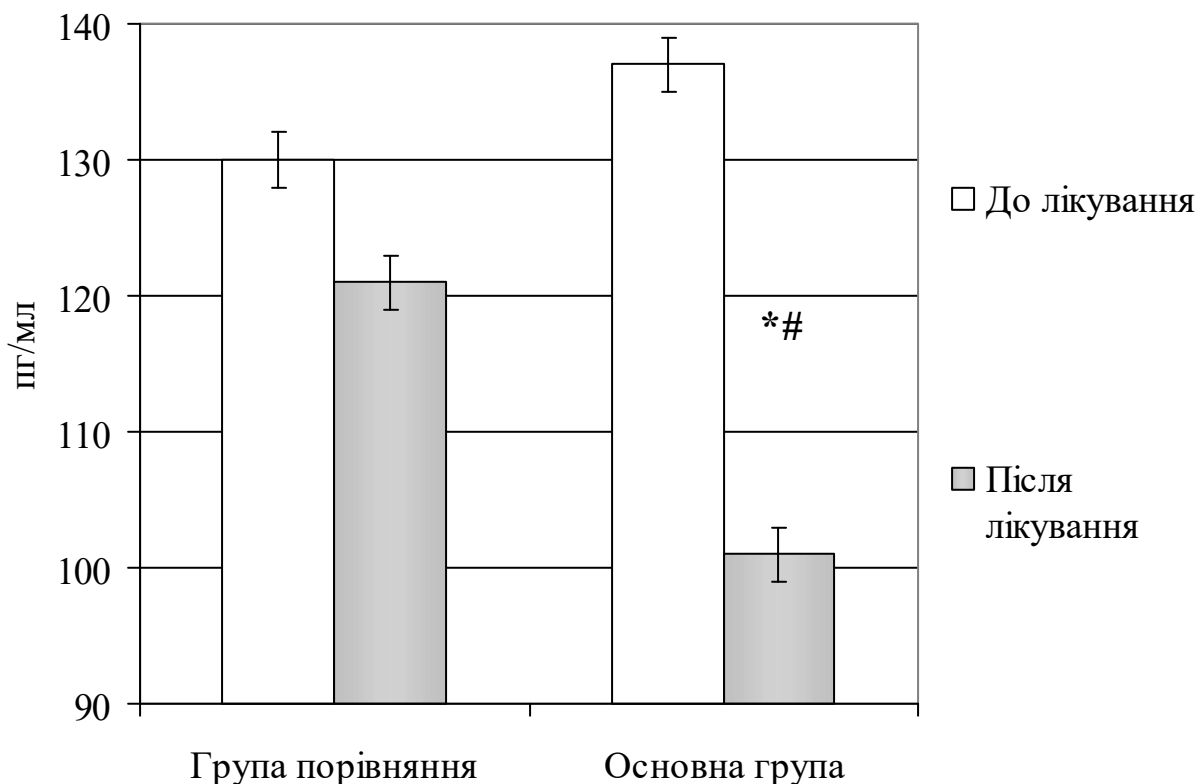


Рис. 5.3. Динаміка вмісту ІЛ-1 $\beta$  в крові хворих осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів у осіб похилого віку з ІХС на тлі лікування показало, що пропонована та базисна терапія мали депримууючий вплив на процеси окисної модифікації ліпідів, хоч і в різній мірі (табл. 5.2). В групі порівняння застосування базисної терапії супроводжувалось зменшенням вмісту первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів дієнових кон'югатів був на 14,0% ( $p < 0,05$ ), а вторинних продуктів ліпопероксидації малонового діальдегіду на 12,4% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування. Натомість, в основній групі застосована терапія в більшій мірі стримувала гіперактивацію перекисного окиснення ліпідів. Включення до терапії пентоксифіліну супроводжувалось зменшенням рівня в крові дієнових кон'югатів на 51,8% ( $p < 0,05$ ), а малонового діальдегіду на 30,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників в основній групі до лікування.

Таблиця 5.2

Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
ДК, од.опт.щ./мл	2,85±0,11	2,45±0,14*	2,96±0,12	1,95±0,16*#
МДА, мкмоль/л	4,45±0,18	3,90±0,17*	4,51±0,20	3,45±0,19*#

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Також ми оцінили вплив базисної та пропонованої терапії на активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту (рис. 5.4). Виявилось, що в групі порівняння та в основній групі показник активності

каталази в крові статистично вірогідно не відрізнявся до та після застосованого лікування.

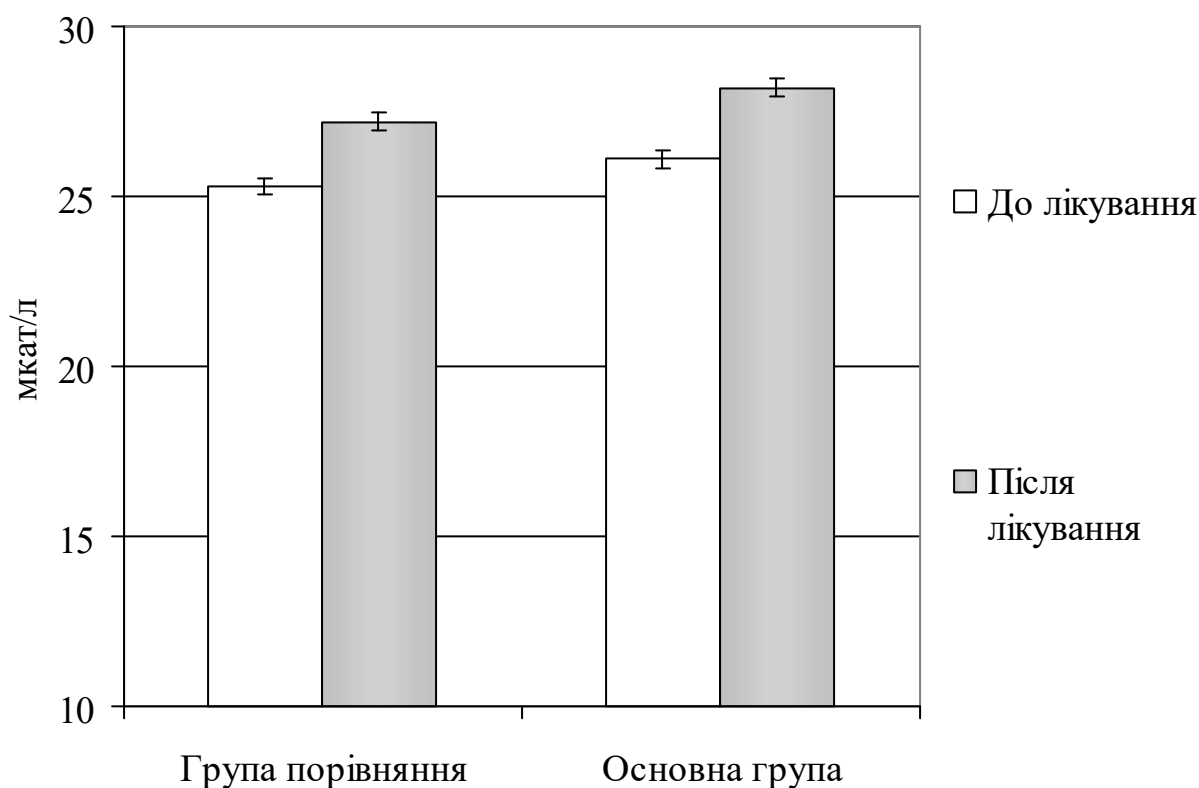


Рис. 5.4. Динаміка активності каталази в крові хворих похилого віку на ІХС залежно від методу лікування.

Аналіз ліпідного спектру крові у осіб основної групи та групи порівняння показав, що базисна та пропонована нами терапія приблизно в однаковій мірі коригували зміни ліпідного обміну, індуковані ішемічною хворобою серця (табл. 5.3). На тлі застосування базисної терапії відмічалось статистично вірогідне зменшення вмісту в крові загального холестеролу на 10,6% ( $p < 0,05$ ), холестеролу ЛПНЩ на 14,5% ( $p < 0,05$ ) та тригліцеридів на 30,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників групи порівняння до лікування. Використання пропонованої терапії супроводжувалось вірогідним зменшення вмісту загального холестеролу на 13,0% ( $p < 0,05$ ), холестеролу ЛПНЩ на 18,8% ( $p < 0,05$ ) та тригліцеридів на 32,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників

основної групи до лікування. Пропонована та базисна терапія не мали достовірного впливу на вміст в крові холестеролу ЛПВЩ.

Таблиця 5.3

Динаміка показників ліпідного спектру крові у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
ЗХС, ммоль/л	6,20±0,18	5,54±0,11*	6,44±0,09	5,60±0,12*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20±0,05	1,13±0,03	1,18±0,03	1,12±0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10±0,12	3,58±0,09*	4,30±0,12	3,62±0,10*
ТГ, ммоль/л	2,32±0,19	1,78±0,11*	2,58±0,08	1,95±0,06*

Примітка. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Таким чином включення пентоксифіліну до базисної терапії у осіб похилого віку з ІХС зменшує ендотоксикоз (зменшується рівень молекул середньої маси в крові), запалення (зменшення прозапальних цитокінів в крові), кардіоваскулярне ремоделювання, стримує порушення ангіогенезу та розвиток ендотеліальної дисфункції (знижується рівень VEGF), гіперактивацію перекисного окиснення ліпідів та формування дисліпідемії (зменшується вмісту первинних та вторинних продукті ліпопероксидації, зменшується рівні загального холестеролу, холестеролу ЛПНЩ, тригліцеридів). На противагу цьому базисна терапія не мала статистично достовірного впливу на процеси ендотоксикозу, запалення, порушення ангіогенезу, ендотеліальну дисфункцію, мала депримуєчий вплив на активність перекисного окиснення ліпідів (достовірно менший, порівняно з традиційною терапією) та стримувала формування дисбалансу між різними класами ліпопротеїнів (приблизно в однаковій мірі, як і пропонована терапія).

5.2. Динаміка показників систем гемостазу, апоптозу та в'язкості крові у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця залежно від терапії

Дослідження коагуляційного гемостазу показало, що антикоагулянтна та фібринолітична дія пропонованої нами терапії статистично достовірно більша, ніж у базисної терапії (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка показників системи гемостазу у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування (M±m)

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
Фібриноген, г/л	6,58±0,18	5,57±0,22*	6,49±0,11	4,85±0,17*#
Антитромбін III, %	69,5±2,42	78,6±2,15*	72,2±2,18	87,6±2,34*#
Протеїн С, НВ	0,58±0,04	0,62±0,06	0,60±0,05	0,82±0,07*#
Фактор Вілебранда, %	175±8,85	159±7,52	186±7,86	158±6,85*#
Плазміноген,%	72,5±3,15	81,5±2,44*	68,9±3,35	90,2±2,16*#

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

В основній групі на тлі пропонованої терапії відмічається зменшення активності системи зсідання крові, про що доказово свідчить зменшення рівня фібриногену на 33,8% та активності фактору Вілебранда на 17,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування. Поряд з цим активується система антизсідання крові, доказом чого є збільшення активності антитромбіну III на 21,3% ( $p < 0,05$ ), протеїну С на 36,7% ( $p < 0,05$ ), а також система фібринолізу, адже зростає активність плазміногену на 30,9% ( $p < 0,05$ ). В той же час у групі



порівняння на тлі проведення базисної терапії відмічається зниження рівня фібриногену на 18,1% ( $p < 0,05$ ), активність фактору Вілебранда та протеїну С достовірно не відрізняються, зростання активності антитромбіну III на 13,1% ( $p < 0,05$ ) та плазміногену на 12,4% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування.

Аналіз показників тромбоцитарної ланки системи гемостазу виявив, що пропонована та традиційна терапія осіб похилого віку з ІХС супроводжується зменшенням агрегаційної здатності тромбоцитів, при чому включення до терапії пентоксифіліну володіє більш виразним антиагрегантним потенціалом (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Динаміка рівня агрегації тромбоцитів у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
Спонтанна агрегація, %	6,12±0,28	4,15±0,14*	6,17±0,24	3,25 ± 0,12*#
Адреналін-індукована агрегація, %	44,2±2,05	35,7±1,64*	43,1±1,94	23,8±1,27*#
АДФ-індукована агрегація, %	47,7±1,52	36,6±1,66*	47,1±1,55	26,3±1,39*#

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що призначення пропонованої нами терапії супроводжується зменшенням спонтанної агрегації тромбоцитів в 1,9 разів

( $p < 0,05$ ), адреналін-індукованої агрегації в 1,8 разів ( $p < 0,05$ ) та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в 1,8 разів ( $p < 0,05$ ), відносно показників в основній групі до лікування. В той же час на тлі базисної терапії реєструвалось зменшення спонтанної агрегації тромбоцитів в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ), адреналін-індукованої агрегації в 1,2 разів ( $p < 0,05$ ) та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в 1,3 разів ( $p < 0,05$ ), відносно показників в групі порівняння до лікування.

Застосування традиційної та, в більшій мірі, пропонованої терапії супроводжується покращенням реологічних властивостей крові у осіб похилого віку з ІХС (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка реологічних параметрів крові у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
В'язкість крові, мПа·с				
20 с <sup>-1</sup>	4,80±0,02	4,56±0,03*	4,82 ± 0,01	4,47 ± 0,02*#
50 с <sup>-1</sup>	4,22±0,02	3,95±0,03*	4,18 ± 0,01	3,78 ± 0,04*#
100 с <sup>-1</sup>	4,07±0,03	3,65±0,05*	4,01 ± 0,03	3,45 ± 0,05*#
200 с <sup>-1</sup>	3,54±0,03	3,28±0,04*	3,51 ± 0,02	3,18 ± 0,03*#
В'язкість плазми крові, мПа·с	1,34±0,03	1,20±0,02*	1,32 ± 0,02	1,10 ± 0,03*#

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Включення до терапевтичного комплексу препарату пентоксифіліну викликає статистично достовірне зменшення в'язкості крові на всіх

швидкостях зсуву (на  $20 \text{ c}^{-1}$  – на 7,8%, на  $50 \text{ c}^{-1}$  – на 10,6%, на  $100 \text{ c}^{-1}$  – на 16,3%, на  $200 \text{ c}^{-1}$  – на 10,4%,  $p < 0,05$ ) та зниження в'язкості плазми крові на 20,0% ( $p < 0,05$ ), відносно показників групи порівняння до лікування. В той же час застосування традиційного лікування викликає вірогідне зменшення в'язкості крові на всіх швидкостях зсуву (на  $20 \text{ c}^{-1}$  - на 5,3%, на  $50 \text{ c}^{-1}$  - на 6,8%, на  $100 \text{ c}^{-1}$  - на 11,5%, на  $200 \text{ c}^{-1}$  - на 7,9%,  $p < 0,05$ ) та зниження в'язкості плазми крові на 11,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників групи порівняння до лікування.

Далі ми оцінили вплив традиційної та пропонованої терапії на показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові (рис. 5.5).

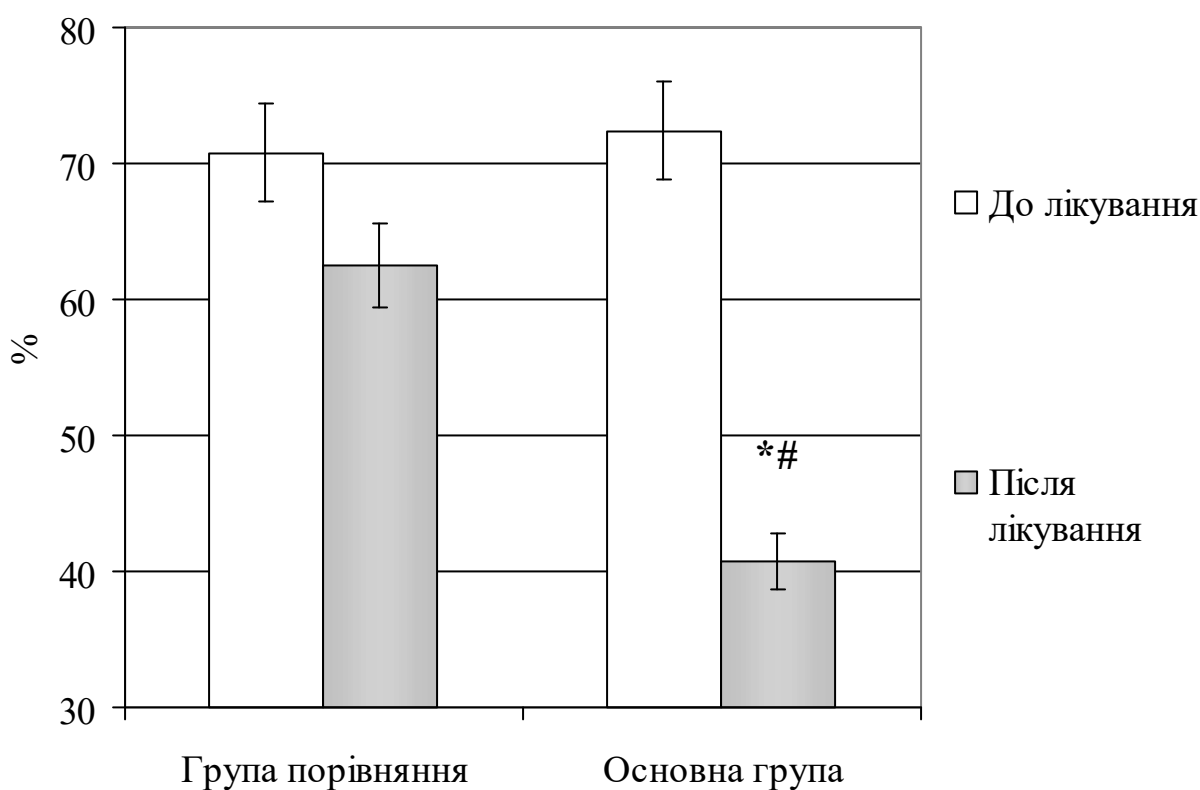


Рис. 5.5. Динаміка спонтанного апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Виявилось, що базисна терапія статистично вірогідно не впливає на показник спонтанного апоптозу. Натомість включення до терапії препарату пентоксифіліну справляє антиапоптичний ефект, доказом чого є статистично вірогідне зменшення показника спонтанного апоптозу мононуклеарів на 77,9% ( $p < 0,05$ ), відносно показника в основній групі до лікування.

Аналіз індукованого дексаметазоном апоптозу показав, що в групі порівняння цей показник достовірно не змінюється на фоні базисної терапії (рис. 5.6). В той же час пропонована терапія справляє вірогідний вплив на цей показник: в основній групі відмічається зменшення індукованого апоптозу на 46,8% ( $p < 0,05$ ), порівняно з таким показником до лікування.

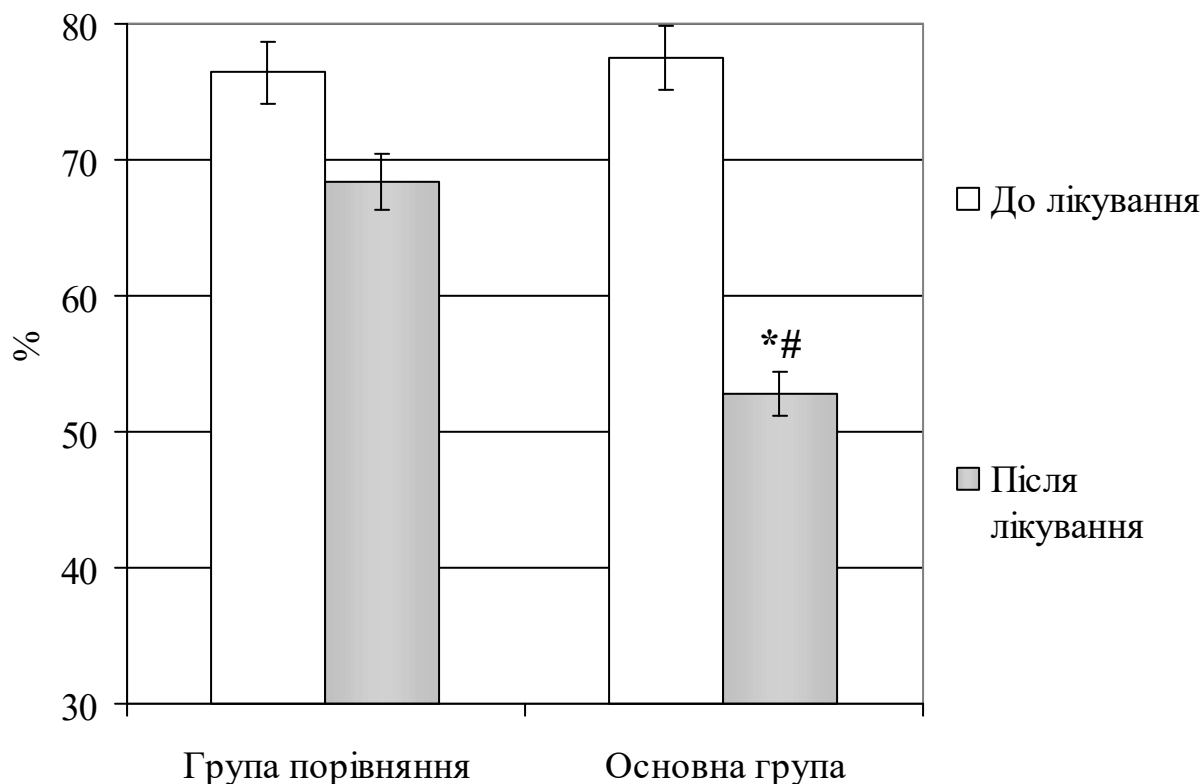


Рис. 5.6. Динаміка індукованого апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Базисна терапія статистично вірогідно не впливає на індекс індукції апоптозу (до лікування становить  $0,93 \pm 0,02$ , а після лікування -  $0,91 \pm 0,04$ ,  $p > 0,05$ ). Натомість, включення до комплексу терапевтичних засобів препарату пентоксифіліну викликає статистично достовірне зменшення індексу індукції апоптозу (до лікування становить  $0,93 \pm 0,03$ , а після лікування -  $0,77 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), порівняно з таким в основній групі до лікування, що є наочним свідченням здатності пентоксифіліну збільшувати функціональну активність та функціональний резерв мононуклеарів крові.

Таким чином, включення до комплексу терапії ІХС препарату пентоксифіліну супроводжується зменшенням агрегації тромбоцитів (спонтанної, АДФ- та адреналін-індукованої), активності системи зсідання крові (зменшується вміст фібриногену та активність фактору Вілебранда), збільшенням активності систем антизсідання крові (збільшується активність антитромбіну III та протеїну C), фібринолізу (збільшується активність плазміногену), покращенням реологічних властивостей крові (зменшується в'язкість крові на всіх швидкостях зсуву, а також в'язкість плазми крові) та виявляє виразний антиапоптичний ефект мононуклеарів крові (збільшується спонтанний та індукований дексаметазоном апоптоз). Натомість традиційна терапія має статистично достовірно менш виразну антикоагулянтну, антиагрегантну дію, в меншій мірі покращує реологічні властивості крові та вірогідно не впливає на процес спонтанного та дексаметазон-індукованого апоптозу мононуклеарів крові.

### 5.3. Динаміка показників структурно-функціонального стану міокарда та судин у осіб з ішемічною хворобою серця залежно від терапії

Спершу ми оцінили вплив різних видів лікування осіб похилого віку з ІХС на показники мікроциркуляції (табл. 5.7). Виявилось, що традиційна терапія не викликає достовірних змін показників мікроциркуляції. Натомість пропонується терапія покращує процеси мікроциркуляції, про що доказово

свідчить зростання початкового показника мікроциркуляції на 33,8% ( $p < 0,05$ ), а також максимального показника мікроциркуляції на 57,1% ( $p < 0,05$ ), виміряного в процесі розвитку оклюзійної гіперемії, відносно таких показників в основній групі до лікування.

Таблиця 5.7

Динаміка показників мікроциркуляції у хворих похилого віку на ІХС залежно від методу лікування ( $M \pm m$ )

Показники	1 група, n=28		2 група, n=44	
	до	після	до	після
ПМ <sub>поч</sub> , пф.од.	3,50±0,16	3,95±0,21	3,40±0,14	4,55±0,19*#
ПМ <sub>макс</sub> , пф.од.	4,12±0,18	4,70±0,25	4,20±0,16	6,60±0,21*#

Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ );

2. # - достовірна відмінність між показниками першої та другої груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Далі ми визначили вплив традиційного та пропонованого лікування на показник капілярного резерву у осіб похилого віку з ІХС (рис. 5.7.). Виявилось, що в групі порівняння на тлі базисної терапії не відмічалось статистично достовірної зміни показника капілярного резерву до та після застосованого лікування. Натомість, в основній групі пацієнтів застосування фармакотерапії, яка включала препарат пентоксифілін, викликало збільшення показника капілярного резерву на 30,9% ( $p < 0,05$ ), відносно показника до лікування. Отримані дані свідчать про здатність препарату пентоксифіліну зменшувати явища застою крові у венулах та збільшувати кількість функціонально-активних капілярів у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця.

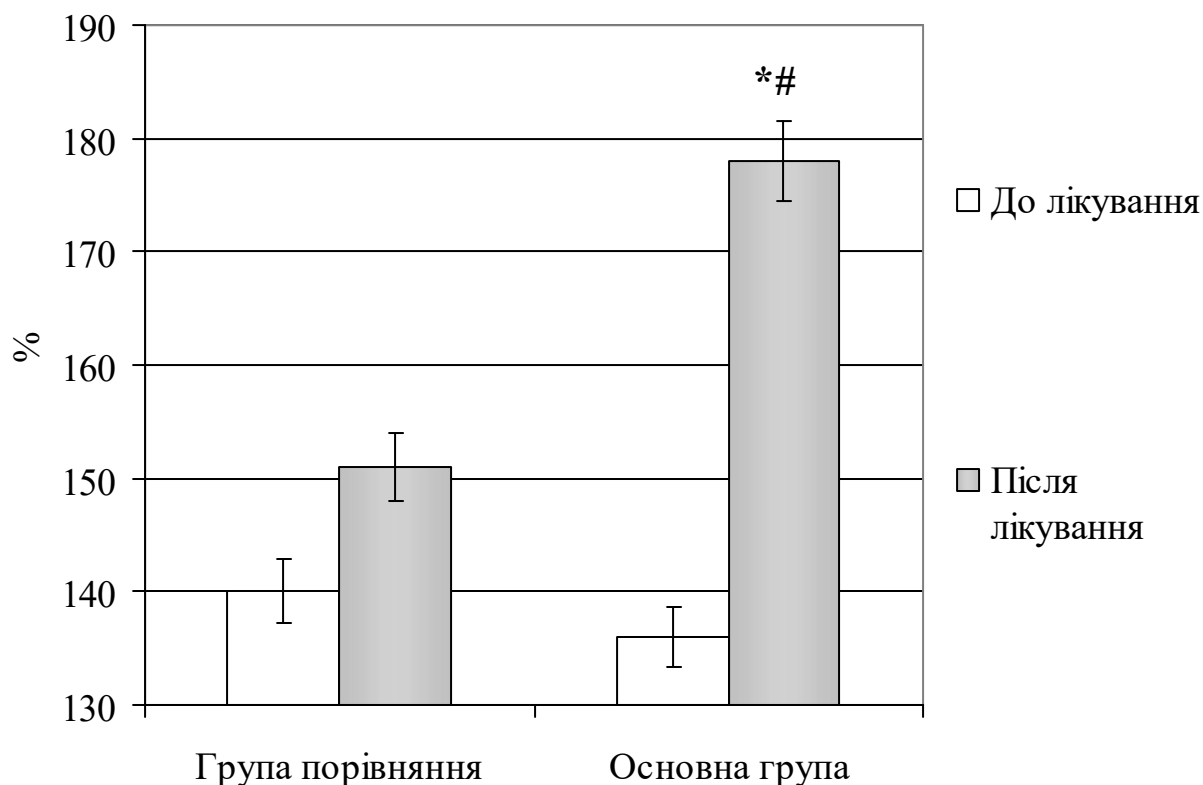


Рис. 5.7. Динаміка капілярного резерву у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показника функціонального стану ендотелію у хворих похилого віку залежно від виду застосованої терапії показав, що в групі порівняння цей параметр статистично достовірно не відрізняється до та після проведеного лікування (рис. 5.8). В той же час в основній групі проведення пропонованого лікування супроводжується статистично вірогідним зростанням показника функціонального стану ендотелію на 34,5% ( $p < 0,05$ ), відносно такого показника до лікування. Отримані дані свідчать про наявність у препараті ендотеліотропної дії, що також підтверджується виявленою нами здатністю препарату зменшувати активність фактору Вілебранда та зменшувати рівень васкуло-ендотеліального фактору росту в крові осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця.

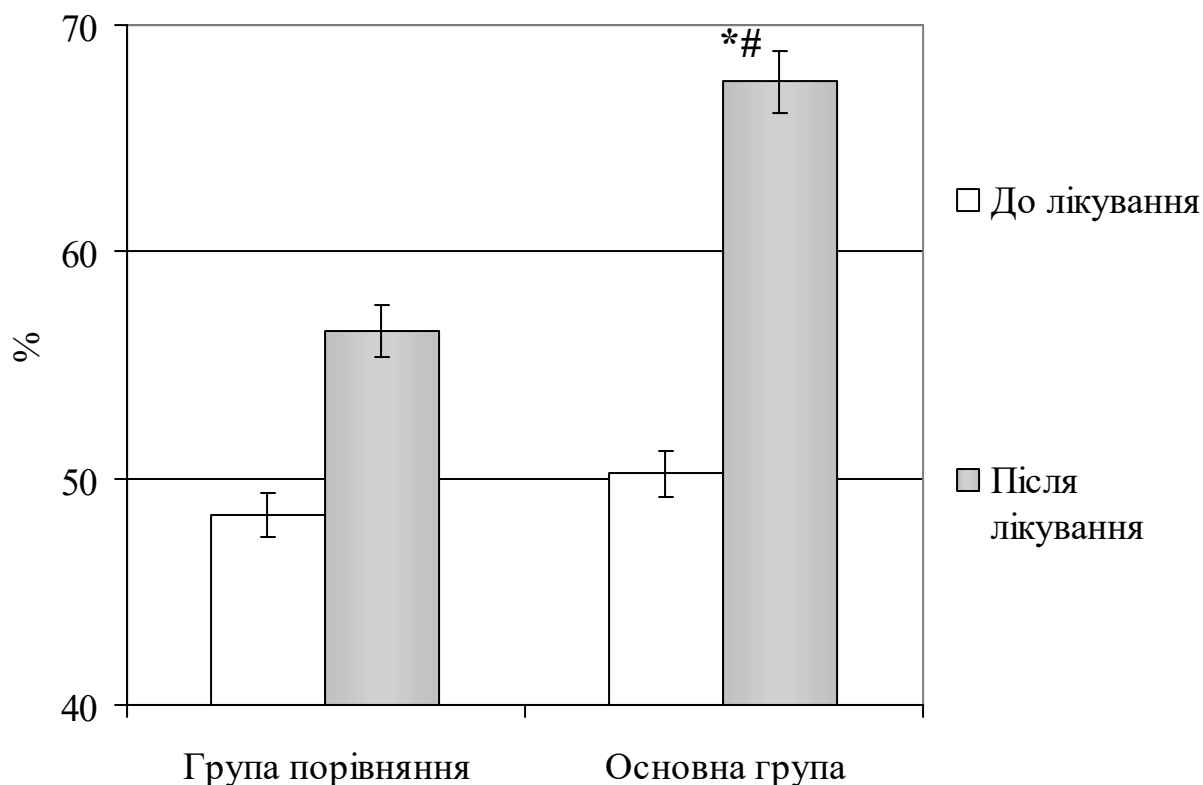


Рис. 5.8. Динаміка функціонального стану ендотелію у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування.

Дослідження скоротливої функції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС залежно від отриманого лікування показало, що в групі порівняння на тлі базисної терапії фракція викиду лівого шлуночка статистично достовірно не відрізняється до та після лікування. Натомість, в основній групі, яка крім традиційного лікування отримує препарат пентоксифіліну реєструється статистично вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка на 17,4% ( $p < 0,05$ ), відносно такого показника до лікування. Отримані дані свідчать про наявність у пентоксифіліну кардіотропної дії, яка проявляється в його здатності стимулювати скоротливу функцію лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС.



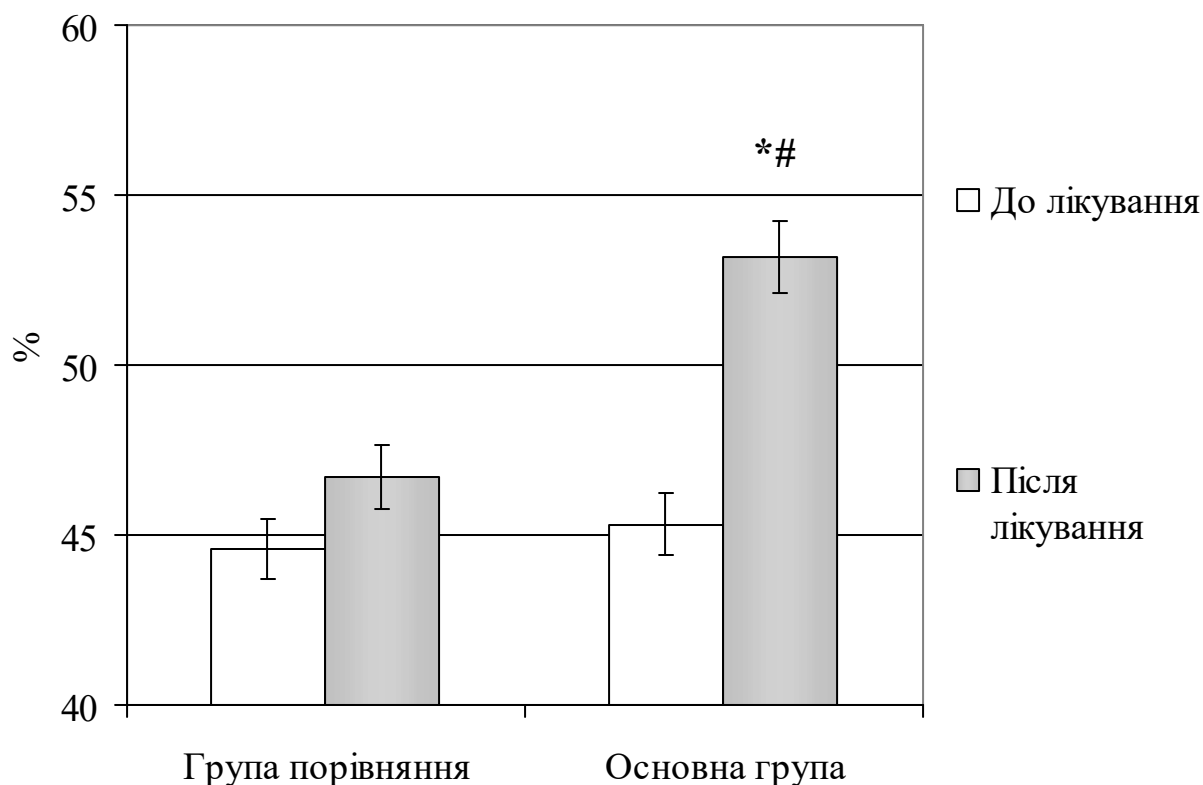


Рис. 5.9. Динаміка фракції викиду лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС залежно від методу лікування. Примітки: 1. \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); 2. # - достовірна відмінність між показниками обох груп після проведеного лікування.

Таким чином застосування препарату пентоксифіліну, порівняно з базисною терапією, ефективно покращує процес мікроциркуляції в мілких судинах (виявляє ендотеліотропну дію), а також попереджує розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (виявляє кардіотропну дію) у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця.

Ендотеліо- та кардіотропні ефекти пентоксифіліну ймовірно обумовлені його здатністю: 1) зменшувати ендотоксикоз, прояви системного запалення та кардіоваскулярного ремоделювання; 2) стримувати порушення ангиогенезу та розвиток ендотеліальної дисфункції; 3) пригнічувати активність перекисного окиснення ліпідів; 4) зменшувати спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів; 5) відновлювати баланс в системах зсідання,

протизсідання крові та фібринолізу; 6) покращувати реологічні властивості крові; 7) пригнічувати спонтанний та індукований дексаметазоном апоптоз мононуклеарів крові.

**Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Яковлев Б.Ф. Коррекция состояния микроциркуляторного русла и воспалительных процессов при заболеваниях организма препаратом Латрен / Б.Ф. Яковлев, К.Н. Игрунова // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2008. - Вип. 17 (3). - С. 413-424.
2. Лишневская В. Ю. Влияние пентоксифиллина (латрена) на состояние кровотока в микрососудах у больных ИБС пожилого возраста / В.Ю. Лишневская, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев // Проблемы старения и долголетия. - 2010. - №1 (20). - С. 75-82.
3. Игрунова К. М. Вплив лікування латреном хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / К. М. Игрунова, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко, Б.Ф. Яковлев // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2010. - Вип. 19 (3). - С.173-178..
4. Яковлев Б.Ф. Механізми патологічних змін і їх корекції у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця / Б.Ф. Яковлев, Д.В. Ватліцов, К.М. Игрунова, М.Г. Аніщук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 (59). - с. 259-262.
5. Игрунова К.Н. Системный подход к решению проблем медицины – инфузионная терапия эндотоксикоза / К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев // Український хіміотерапевтичний журнал - 2012. - № 3(27). - с. 37-41.
6. Коркушко О.В. Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптозу у пациентов пожилого возраста с ИБС / О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецкая, К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев, И.А. Самоць, Ю.А. Мазаева // Кровообіг та гемостаз. - 2013. - №3-4. - С. 22-27.

7. Дыднык О. Б. Инструментальный комплекс оценки влияния пентоксифиллина на микроциркуляцию кожи у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / О. Б. Дыдник, Б. Ф. Яковлев, С. Е. Мостовой, Н. Н. Кобыляк // *Хірургія України*. - 2013. - №4. С. 69-77.
8. Игрунова К. Н. Инфузионная терапия эндотоксикоза / К. Н. Игрунова, Б. Ф. Яковлев // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. - 2013. - Вип. 22(2). - С. 32-39.
9. Яковлев Б.Ф. Біохімічні механізми пошкодження ендогенного генезу мікроциркуляторного русла у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / Б.Ф. Яковлев, К.М. Ігрунова. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014.- 95 с.
10. Symchuk A. Determination of purine nucleotides metabolism disorders as factors of endotoxemia in geriatric patients on the background of complex treatment and without it / A. Symchuk, K. Igrunova, B. Yakovlev // *22<sup>nd</sup> International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (WorldLab ISTANBUL 2014)*, June 22-26, 2014: тези доп. - Стамбул, Туреччина, 2014. - pp. S 1268.
11. Яковлев Б.Ф. Лікування шляхом корекції пуринового метаболізму при серцево-судинних захворюваннях у людей похилого віку / Б. Ф. Яковлев // *Медична та клінічна хімія*. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 58-62.

## РОЗДІЛ 6

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Демографічна ситуація в Україні та світі залишається вкрай тривожною й супроводжується погіршенням основних показників здоров'я та смертності населення. Серед осіб похилого віку ССЗ та, особливо ІХС, залишаються найбільш поширеною патологією і є основною причиною захворюваності та смертності.

В організмі осіб з ІХС розвивається ряд метаболічних та патофізіологічних порушень, які ініціюють різноманітні за механізмом пошкодження та загибель клітин серця та судин. За цієї патології розвивається ендотоксемія, яка супроводжується накопиченням молекул середньої маси з прямою мембранотоксичною дією [20, 22]. Відмічається розбалансування в системі про-антиоксидантів, що веде до надмірного утворення активних кисневих інтермедіатів, які активують процеси перекисного окиснення ліпідів та протеїнів і пошкодження клітинних мембран [84, 95, 99, 128, 148, 160]. Поряд з цим розвивається запалення, цитокіновий дисбаланс та зміни в системі гемостазу, що викликає порушення регуляції процесів проліферації, диференціації та апоптозу клітин [8, 24, 64, 167, 168, 175]. Важливу роль в пошкодженні клітин за даної патології відіграє також дисліпідемія та особливо ковалентно-модифіковані ліпопротеїни, які утворюються на тлі оксидативного стресу [17, 44, 89, 132]. Однак залишається до кінця невивченим в якій мірі вказані біохімічні та патофізіологічні зрушення інтегровані в механізми розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції у осіб похилого віку з ІХС.

У осіб похилого віку ІХС часто супроводжуються розвитком мікроциркуляторних порушень та скоротливої дисфункції серця. Однак, залишається до кінця не вивченим внесок окремих біохімічних та

патофізіологічних розладів (ендотоксикозу, запалення, порушення ангіогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, апоптозу та змін в системі гемостазу) у формування цих патологічних станів у осіб похилого віку з ІХС. По більшій мірі невивченим є питання прогнозування та фармакологічної корекції порушень мікроциркуляції та скоротливої функції серця у осіб похилого віку з ІХС. Тому, **метою нашого дослідження** було встановити роль ендотоксикозу, запалення, порушень ангіогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, апоптозу та змін в системі гемостазу в розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС та оцінити можливість їх корекції пентоксифіліном.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи було виділено три основні етапи дослідження: **1 етап:** Дослідження ролі ендотоксикозу, оксидативного стресу, запалення та асоційованих з ними змін у розвитку порушень стану серця і судин у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця. На цьому етапі було обстежено 80 осіб похилого віку з ІХС (основна група) та 25 практично-здорових осіб похилого віку (група порівняння, контрольна група). Особи з ІХС були розподілені залежно від функціонального стану ендотелію ( $\text{ФСЕ} > 36,5\%$ ,  $n=60$  та  $\text{ФСЕ} < 36,5\%$ ,  $n=20$ ) та фракції викиду лівого шлуночка ( $\text{ФВ} > 45\%$ ,  $n=36$  та  $\text{ФВ} < 45\%$ ,  $n=44$ ). У обстежених осіб визначали маркери ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, дисліпідемії, системи апоптозу та гемостазу

Показано, що у осіб похилого віку з ІХС відмічається розвиток ендотоксемії, про що доказово свідчить вірогідне збільшення в сироватці крові вмісту  $\text{МСМ}_{280\text{нм}}$ ,  $\text{МСМ}_{254\text{нм}}$  та індексу їх розподілу відповідно на 31,7; 65,5 та 25,6% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Поглиблення мікроциркуляторних порушень та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка на тлі ІХС супроводжується вірогідним збільшення масштабності змін показників ендотоксикозу. У хворих на ІХС з показником  $\text{ФСЕ}$  менше 36,5% та  $\text{ФВ}$  менше 45% відмічається достовірне збільшення в сироватці крові  $\text{МСМ}_{280\text{нм}}$  на 17,9-22,8% ( $p < 0,05$ ),  $\text{МСМ}_{254\text{нм}}$  - на 31,4-41,2% ( $p < 0,05$ ) та індексу їх розподілу

на 11,2-15,2% ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з показником ФСЕ більше 36,5% та ФВ більше 45%. Ентоксемія у хворих на ІХС супроводжується порушенням міжклітинних комунікацій, розвитком апоптозу та ендотеліальної дисфункцією [20, 22, 88, 102, 106].

На тлі ІХС відмічається достовірне збільшення рівня прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та VEGF відповідно на 50,2; 61,4 та 24,2% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Посилення мікроциркуляторних порушень (ФСЕ менше 36,5%) та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ менше 45%) у осіб похилого віку з ІХС супроводжується статистично достовірним збільшенням в сироватці крові прозапальних цитокінів на 14-36,5%, відносно групи хворих з ФСЕ більше 36,5% та ФВ більше 45%. Отримані дані свідчать про розвиток кардіо-васкулярного ремоделювання, посилення ангіогенезу, що супроводжується порушенням мікроциркуляції та скоротливої функції серця [27, 29, 40, 109, 110].

З'ясовано, що ІХС у осіб похилого віку супроводжується зниженням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту (активність каталази знижується на 51,6%,  $p < 0,05$ ), накопиченням активних кисневих дериватів, розвитком оксидативного стресу, який супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів (в крові зростає рівень дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду відповідно на 88,0 та 44,3% ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників у групі порівняння. Прогресування дисфункції ендотелію та порушення скоротливої функції лівого шлуночка асоціюється з поглибленням оксидативного стресу (у пацієнтів на ІХС з ФСЕ менше 36,5% та ФВ менше 45% відмічається вірогідне зменшення активності каталази на 23,6-27,0% та зростання вмісту ДК та МДА на 14,3-25,1%, порівняно з хворими, у яких рівень ФСЕ більше 36,5%, а ФВ більше 45%). Розвиток оксидативного стресу на тлі ІХС супроводжується пошкодженням клітин кардіоваскулярної системи, формування ендотеліальної дисфункції, порушенням функції та регуляції біологічно активних протеїнів [24, 35, 64, 65, 106, 111].

Нами виявлено, що у осіб похилого віку з ІХС реєструється розвиток дисліпідемії. За цих умов відмічається вірогідне зростання в крові рівня загального холестеролу на 23,0% ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів на 45,5% ( $p < 0,05$ ), зменшення вмісту холестеролу ЛПВЩ на 42,9% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня ХС ЛПНШ на 52,0% ( $p < 0,05$ ), відносно групи порівняння. Оцінка ліпідного профілю у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка показало, що розвиток ендотеліальної дисфункції та систолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжується поглиблення дисліпідемії. У осіб похилого віку з ІХС та показником ФСЕ менше 36,5% та ФВ менше 45% відмічається статистично достовірне зростання в крові рівня загального холестеролу на 11,0-15,3% ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів на 14,6-22,0% ( $p < 0,05$ ), зменшення вмісту фракції холестеролу ЛПВЩ на 19,0-22,0% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня фракції ХС ЛПНШ на 11,2-17,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників у групі осіб з показником ФСЕ більше 36,5% та ФВ більше 45%. Нині відомо, що порушення ліпідного обміну є одним із важливих модифікованих факторів ризику розвитку порушень мікроциркуляції та скоротливої дисфункції серця [17, 44, 89, 132, 145].

ІХС у осіб похилого віку супроводжується розвитком дисбалансу в різних ланках коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу: зростає агрегаційна здатність тромбоцитів (зростає спонтанна, АДФ- та адреналін індукована агрегація тромбоцитів в 2,24-4,07 разів, порівняно з контролем), активується система зсідання крові, про що доказово свідчить достовірне зростання в крові вмісту фібриногену в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) та активності фактору Вілебранда - на 18,5% ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю. Поряд з цим зменшується активність системи протизсідання крові (знижується активність антитромбіну III протеїну С відповідно на 43,3 та 63,8%,  $p < 0,05$ , відносно контролю), а також пригнічується активність фібринолітичної системи (активність плазміногену зменшується на 46,7%,  $p < 0,05$ , відносно показників у групі порівняння). Аналіз показників систем тромбоцитарного та

коагуляційного гемостазу у хворих на ІХС з різним функціональним станом ендотелію та функцією лівого шлуночка показало, що прогресування мікроциркуляторних порушень та виникнення систолічної дисфункції лівого шлуночка збільшує масштабність змін в системі гемостазу. На тлі ІХС зростає чутливість тромбоцитів до дії індукторів, зменшується рівень природних антикоагулянтів та розвивається гіперкоагуляційний стан, що є одним із проявів ендотеліальної дисфункції і супроводжується поглибленням мікроциркуляторних порушень та викликає пошкодження міокарду [12, 27, 106, 146].

Далі ми оцінили зміни показників апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС. Виявлено, що за даної патології відмічається статистично достовірне збільшення показників спонтанного та індукованого дексаметазоном апоптозу клітин крові відповідно в 2,93 та 2,44 рази ( $p < 0,05$ ) та індексу індукції апоптозу на 20,8%, відносно показників у групі порівняння. На тлі прогресування мікроциркуляторних порушень (ФСЕ менше 36,5%) та розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ менше 45%) відмічається посилення апоптозу - показники спонтанного та індукованого апоптозу зростають на 22,3-39,6% ( $p < 0,05$ ), відносно групи пацієнтів з показником ФСЕ більше 36,5% та ФВ більше 45%. Індукція апоптозу мононуклеарів крові свідчить про виразні порушення клітинного гомеостазу, зменшення функціональної активності та виснаження функціональних резервів мононуклеарів крові. Посилення апоптозу на тлі активації ангиогенезу, може супроводжуватись утворенням ділянок судин, позбавлених ендотеліального шару [74, 110, 153, 166, 172, 209].

Таким чином у осіб похилого віку з ІХС відмічається ряд метаболічних та патофізіологічних порушень, а саме: *ендотоксикоз* (збільшення вмісту в крові МСМ), *запалення* (збільшення рівня в крові прозапальних цитокінів), *кардіоваскулярне ремоделювання* (збільшення рівня в крові TNF- $\alpha$ ), *порушення ангиогенезу* (збільшення вмісту в крові VEGF), *оксидативний стрес* (збільшення в крові ДК, МДА та зменшення активності каталази), *дисліпідемія*



(зростання в крові рівня ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та зменшення ЛПВЩ), порушення тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу (зростає активність спонтанної та індукованої адреналіном й АДФ агрегації тромбоцитів, зростає активність системи згортання крові, зменшується активність системи протизсідання крові та фібринолізу), посилення спонтанного та дексаметазон-індукованого апоптозу. За умов розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка та, особливо, ендотеліальної дисфункції реєструється поглиблення вказаних біохімічних та патофізіологічних порушень.

Проведений кореляційний аналіз надав вагомі докази того, що важливими маркерами формування мікроциркуляторних порушень та скоротливої дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є наступні: зростання в крові вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , VEGF та IL-1 $\beta$ , активності фактору Вілебранда, зменшення рівня ЛПВЩ, а також збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів та спонтанного апоптозу мононуклеарів крові.

**2 етап:** Прогнозування розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця. На цьому етапі в ході множинного лінійного регресійного аналізу нами виявлені незалежні предиктори, які в найбільшій мірі залучені в патогенез мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС. Визначені референтні величини для найбільш значимих предикторів, відхилення від яких супроводжується значним зростанням ризику розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС. Також встановлені прогностично неблагоприємні комбінації предикторів щодо розвитку вказаних порушень у хворих на ІХС.

З метою виявлення незалежних предикторів, які в найбільшій мірі інтегровані у патогенез мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС, використаний метод

множинного лінійного регресійного аналізу. В якості регресорів обрані показники, які під час кореляційного аналізу показали найбільш тісний зв'язок з інструментальними показниками ураження серця та судин - функціональним станом ендотелія (ФСЕ) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ). До цих регресорів ми віднесли наступні показники крові: вміст TNF- $\alpha$ , пг/мл ( $X_1$ ), IL-1 $\beta$ , пг/мл ( $X_2$ ), VEGF, пг/мл ( $X_3$ ), холестеролу ЛПВЩ, ммоль/л ( $X_4$ ), активності фактору Вілебранда, % ( $X_5$ ), показника спонтанної агрегації тромбоцитів, % ( $X_6$ ), показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $X_7$ ). В якості критеріальних залежних змінних нами введенні прогнозовані показники функціонального стану ендотелію ПФСЕ ( $Y_1$ ) та фракції викиду лівого шлуночка ППФВ ( $Y_2$ ). Оскільки в біологічних моделях існує висока інтерколінеарність регресорів, ми використали модель їх покрокового включення (Forward) в регресійні рівняння, у яких критеріальними змінними були ПФСЕ ( $Y_1$ ) та ППФВ ( $Y_2$ ): на кожному кроці до регресійного рівняння включались найбільш інформативні показники, які мали високий по модулю парціальний коефіцієнт кореляції і збільшували коефіцієнт детермінації лінійного рівняння регресії. На основі цього нами створені дві моделі, які описували лінійні залежності  $Y_1(X_i)$  та  $Y_2(X_i)$ .

Відповідно до математичної моделі прогнозування ФСЕ нами встановлено, що значущими незалежними предикторами мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС є наступні:  $X_3$  - вміст VEGF у крові, пг/мл;  $X_1$  - вміст TNF- $\alpha$  в крові, пг/мл;  $X_7$  - показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові, %;  $X_5$  - активність фактору Вілебранда в крові, %. Натомість, незалежними предикторами, які мають найбільше значення в прогнозуванні порушень фракції викиду лівого шлуночка є наступні:  $X_1$  - вміст TNF- $\alpha$  в крові;  $X_3$  - вміст VEGF у крові, пг/мл;  $X_7$  - показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові, %. Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) моделі є значимими та достовірними ( $t > 2$ ,  $p < 0,01$ ), а коефіцієнти парціальної кореляції знаходяться на прийнятному рівні, що вказує на допустимий рівень інтерколінеарності

незалежних змінних між собою. Враховуючи значення стандартизованих коефіцієнтів ( $\beta$ ) можна думати, що обрані регресори мають різний внесок у прогнозування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка. Так, у осіб похилого віку з ІХС найбільший внесок у формування ендотеліальної дисфункції належить зростанню вмісту VEGF в сироватці крові ( $\beta=0,422$ ), дещо менший внесок має збільшення в сироватці крові рівня TNF- $\alpha$  ( $\beta=0,218$ ) і найменший внесок належить зростанню показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $\beta=0,178$ ) та активності фактору Вілебранда ( $\beta=0,190$ ). Натомість у розвитку порушень систолічної функції лівого шлуночка найбільш вагома роль належить зростанню вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові ( $\beta=0,444$ ), дещо менший внесок має збільшення в крові рівня VEGF ( $\beta=0,255$ ) та показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $\beta=0,251$ ).

На основі показників нестандартизованих коефіцієнтів регресорів та величин константи нами було створені множинні регресійні рівняння, які описують математичний зв'язок між залежними змінними ( $Y_1$  - ПФСЕ,  $Y_2$  - ППФВ) та незалежними змінними (обраними в процесі регресійного аналізу):

$$Y_1 = -84,8 + 0,116 \cdot X_3 + 0,131 \cdot X_1 + 0,211 \cdot X_7 + 2,548 \cdot X_5.$$

$$Y_2 = 8,34 + 2,03 \cdot X_1 + 0,24 \cdot X_3 + 0,101 \cdot X_7.$$

Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість, а також коефіцієнт множинної детермінації слід відмітити, що створені моделі прогнозування є високоінформативними, статистично достовірними та мають низький ступінь розсіювання різниці між фактичними та прогнозованими значеннями. Створені рівняння множинної лінійної регресії дозволяють описати 86,3% дисперсії величини ПФСЕ та 80,4% дисперсії величини ППФВ, що є одним із основних підтверджень високої інформативності створених моделей прогнозування. Наочним свідченням адекватності моделей є нормальний розподіл залишків та відсутність значних викидів.

Перевірка моделей на наявність систематичних зв'язків між незалежними регресорами за допомогою тесту Дарбіна-Уотсона показала, що

коефіцієнт Дарбіна-Уотсона наближався до 2, що свідчить про відсутність автокореляцій і є важливим доказом правильності створених математичних регресійних моделей.

Отже, в процесі множинного лінійного регресійного аналізу нами показано, що у осіб похилого віку з ІХС найбільш значимими предикторами формування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка є відповідно вміст в крові VEGF та TNF- $\alpha$ . З клінічних міркувань корисним було б з'ясувати в якій мірі зростання вмісту VEGF та TNF- $\alpha$  в крові можна розцінювати як предиктор порушень мікроциркуляції та скоротливої дисфункції серця. Для вирішення цього завдання був проведений ROC-аналіз ймовірності клінічних маніфестацій мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка в залежності від вмісту VEGF та TNF- $\alpha$  в сироватці крові на прикладі пацієнтів з ІХС. На його основі було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику мікроциркуляторних порушень відповідає рівню VEGF в крові 605 пг/мл (чутливість - 0,893, специфічність - 0,885), а для визначення ризику систолічної дисфункції лівого шлуночка відповідає рівню TNF- $\alpha$  в крові 7,53 пг/мл (чутливість - 0,833, специфічність - 0,841). Площа під кривими (AUC) становила відповідно 0,940 та 0,929, що свідчить про відмінну якість моделей. Отже, у осіб похилого віку з ІХС збільшення вмісту VEGF в сироватці крові вище 605 пг/мл є несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку мікроциркуляторних порушень, тоді як зростання в сироватці крові TNF- $\alpha$  вище 7,53 пг/мл вказує на високий ризик виникнення систолічної дисфункції лівого шлуночка.

Оскільки в процесі лінійного регресійного аналізу нами встановлено, що найбільш значими біохімічними маркерами формування порушень мікроциркуляції та розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є вміст в плазмі крові VEGF та TNF- $\alpha$  в подальшому ми оцінили показники відносного ризику (OR). Виявилось, що зростання рівня

васкуло-ендотеліального фактору в плазмі крові вище 605 пг/мл збільшує ймовірність розвитку ендотеліальної дисфункції в 3 рази, а за умов його поєнання зі зростанням рівня TNF- $\alpha$  в плазмі крові вище 7,53 пг/мл - в 5-6 разів. Натомість зростання рівня TNF- $\alpha$  в плазмі крові вище 7,53 пг/мл збільшує ймовірність розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка в 3-4 рази, а за умов його поєнання зі зростанням рівня VEGF в плазмі крові вище 605 пг/мл - в 6 разів.

Таким чином, для раннього виявлення осіб з високим ризиком мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка серед осіб похилого віку з ІХС до лабораторно-діагностичного комплексу доцільно включити визначення в плазмі крові рівнів TNF- $\alpha$ , VEGF показника спонтанного апоптозу та активності фактору Вілебранда. В клініко-лабораторній практиці слід враховувати, що поєднане підвищення вмісту в плазмі крові VEGF вище 605 пг/мл та TNF- $\alpha$  більше 7,53 пг/мл є найбільш несприятливою комбінацією метаболічних чинників і збільшує ризик розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС приблизно в 6 разів.

**3 етап:** Дослідження впливу комплексної терапії з включенням пентоксифіліну на фактори ризику порушень стану серця і судин у осіб похилого віку з ІХС. З метою порівняльної оцінки ефективності базисної та запропонованої нами терапії у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця ми провели динамічне спостереження за 72 пацієнтами з вказаною патологією. Ці хворі були розподілені на дві репрезентативні за віком та статтю групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Усі хворі отримували стандартну терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (75%), клопідогрель (29,2%),  $\beta$ -адреноблокатори (34,7%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (65,3%), блокатори рецепторів ангіотензину II (5,6%), ліпідзнижуючі препарати (статири - 69,4%), за показами - нітрати пролонгованої форми, діуретики (27,8%), блокатори кальцієвих каналів (31,9%). Хворі групи

порівняння ( $n = 28$ ) отримували лише базисну терапію. Основну групу склали пацієнти ( $n = 44$ ), які додатково отримували 0,05% розчин пентоксифіліну (Латрен, Юрія-Фарм, Україна) внутрішньовенно крапельно 200 мл 1 раз на добу упродовж 10 діб. Оцінювали вплив базисної та пропонованої терапії на показники ендотоксикозу, запалення, ангіогенезу, оксидативного стресу, ліпідного профілю, системи зсідання, антизсідання крові та фібринолізу, спонтанну, АДФ- та адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів, спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові, а також параметри капілярного кровотоку, функціонального стану ендотелію, реологічні властивості крові та фракцію викиду лівого шлуночка.

З'ясувалось, що базисна терапія не впливає на показники ендотоксикозу, про що доказово свідчить відсутність достовірних змін вмісту  $MCM_{280nm}$ ,  $MCM_{254nm}$  в крові та індексу розподілу до та після застосованого лікування. Натомість, пропонована нами терапія вірогідно зменшувала виразність ендотоксемії: в основній групі відмічається статистично достовірне зменшення вмісту  $MCM_{280nm}$  в крові на 21,1% ( $p < 0,05$ ),  $MCM_{254nm}$  на 37,3% ( $p < 0,05$ ) та індексу розподілу на 13,8% ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників до лікування.

Також базисна терапія статистично вірогідно не впливала на рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові. В той же час, у пацієнтів в основній групі на тлі терапії, яка включала пентоксифілін, відмічалось статистично достовірне зменшення вмісту  $TNF-\alpha$  на 38,7% ( $p < 0,05$ ),  $VEGF$  на 21,6% ( $p < 0,05$ ) та  $IL-1\beta$  на 35,6% ( $p < 0,05$ ), відносно таких показників до лікування. Отримані дані є переконливим свідченням наявності у препараті пентоксифіліну виразних протизапальних властивостей, здатності стримувати процеси кардіоваскулярного ремоделювання на тлі ІХС.

Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів у хворих на ІХС на тлі лікування показав, що пропонована та базисна терапія мали депримуєчий вплив на процеси окисної модифікації ліпідів, хоч і в різній мірі. В групі порівняння застосування базисної терапії супроводжувалось зменшенням

вмісту первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів дієнових кон'югатів був на 14,0% ( $p < 0,05$ ), а вторинних продуктів ліпопероксидації малонового діальдегіду на 12,4% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування. Натомість, в основній групі застосована терапія в більшій мірі стримувала гіперактивацію перекисного окиснення ліпідів. Включення до терапії пентоксифіліну супроводжувалось зменшенням рівня в крові дієнових кон'югатів на 51,8% ( $p < 0,05$ ), а малонового діальдегіду на 30,7% ( $p < 0,05$ ), відносно показників в основній групі до лікування. Поряд з цим традиційна та пропонована терапії достовірно не впливали на активність антиоксидантного ферменту - каталази в крові.

Дослідження ліпідного спектру крові у осіб основної групи та групи порівняння показав, що базисна та пропонована нами терапія приблизно в однаковій мірі коригували зміни ліпідного обміну, індуковані ішемічною хворобою серця. На тлі застосування базисної терапії відмічалось статистично вірогідне зменшення вмісту в крові загального холестеролу на 10,6% ( $p < 0,05$ ), холестеролу ЛПНЩ на 14,5% ( $p < 0,05$ ) та тригліцеридів на 30,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників групи порівняння до лікування. Використання пропонованої терапії супроводжувалось вірогідним зменшення вмісту загального холестеролу на 13,0% ( $p < 0,05$ ), холестеролу ЛПНЩ на 18,8% ( $p < 0,05$ ) та тригліцеридів на 32,3% ( $p < 0,05$ ), відносно показників основної групи до лікування. Пропонована та базисна терапія не мали достовірного впливу на вміст в крові холестеролу ЛПВЩ.

Дослідження коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу показало, що антикоагулянтна, антиагрегантна та фібринолітична дія пропонованої нами терапії статистично достовірно більша, ніж у базисної терапії. В основній групі на тлі пропонованої терапії відмічається зменшення агрегаційної здатності тромбоцитів (зниження спонтанної, адреналін-індукованої та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в 1,8-1,9 разів,  $p < 0,05$ , відносно показників до лікування), пригнічення активності системи зсідання крові (зменшується рівень фібриногену в крові на 33,8% та активність фактору Вілебранда на

17,7%,  $p < 0,05$ , відносно показників до лікування), зростання активності системи антизсідання крові (збільшується активність антитромбіну III та протеїну C на 21,3-36,7%,  $p < 0,05$ , порівняно з показниками до лікування), зростає активність фібринолізу (зростає активність плазміногену на 30,9%,  $p < 0,05$ , відносно показників до лікування). В той же час у групі порівняння на тлі проведення базисної терапії відмічається зменшення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів в 1,2-1,5 разів ( $p < 0,05$ ), зниження рівня фібриногену на 18,1% ( $p < 0,05$ ), активність фактору Вілебранда та протеїну C достовірно не відрізняються, зростання активності антитромбіну III на 13,1% ( $p < 0,05$ ) та плазміногену на 12,4% ( $p < 0,05$ ), відносно показників до лікування.

Застосування традиційної та, в більшій мірі, пропонованої терапії супроводжується покращенням реологічних властивостей крові у осіб похилого віку з ІХС. Включення до терапевтичного комплексу препарату пентоксифіліну викликає статистично достовірне зменшення в'язкості плазми крові на 20,0% ( $p < 0,05$ ), тоді як на тлі традиційного лікування зниження в'язкості плазми крові становить 11,7% ( $p < 0,05$ ), відносно відповідних показників до лікування.

Дослідження показників апоптозу мононуклеарів показало, що базисна терапія статистично вірогідно не впливає на апоптоз. Натомість включення до терапії препарату пентоксифіліну справляє антиапоптичний ефект, доказом чого є статистично вірогідне зменшення показників спонтанного, дексаметазон-індукованого апоптозу мононуклеарів та індексу індукції апоптозу відповідно на 77,9; 46,8 та 17,2% ( $p < 0,05$ ), відносно показника в основній групі до лікування.

Спершу ми оцінили вплив різних видів лікування пацієнтів похилого віку на ІХС на показники мікроциркуляції. Виявилось, що традиційна терапія не викликає достовірних змін показників мікроциркуляції. Натомість пропонована нами терапія покращує процеси мікроциркуляції, про що доказово свідчить зростання показників мікроциркуляції на 33,8-57,1% ( $p < 0,05$ ), капілярного резерву на 30,9% ( $p < 0,05$ ) та функціонального стану



ендотелію на 34,5% ( $p < 0,05$ ), відносно таких до лікування. Отримані дані свідчать про здатність препарату пентоксифіліну зменшувати явища застою крові у венулах та збільшувати кількість функціонально-активних капілярів, а також покращувати функціональний стан ендотелію у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця.

Дослідження скоротливої функції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС залежно від отриманого лікування показало, що в групі порівняння на тлі базисної терапії фракція викиду лівого шлуночка статистично достовірно не відрізняється до та після лікування. Натомість, в основній групі, яка крім традиційного лікування отримує препарат пентоксифіліну реєструється статистично вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка на 17,4% ( $p < 0,05$ ), відносно такого показника до лікування. Отримані дані свідчать про наявність у пентоксифіліну кардіотропної дії, яка проявляється в його здатності стимулювати скоротливу функцію лівого шлуночка у хворих на ІХС.

Таким чином застосування препарату пентоксифіліну, порівняно з базисною терапією, ефективно покращує процес мікроциркуляції в мілких судинах (виявляє ендотеліотропну дію), а також попереджує розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (виявляє кардіотропну дію) у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця.

Ендотеліо- та кардіотропні ефекти пентоксифіліну ймовірно обумовлені його здатністю: 1) зменшувати ендотоксикоз, прояви системного запалення та кардіоваскулярного ремоделювання; 2) стримувати порушення ангиогенезу та розвиток ендотеліальної дисфункції; 3) пригнічувати активність перекисного окиснення ліпідів; 4) зменшувати спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів; 5) відновлювати баланс в системах зсідання, протизсідання крові та фібринолізу; 6) покращувати реологічні властивості крові; 7) пригнічувати спонтанний та індукований дексаметазоном апоптоз мононуклеарів крові.

За результатами власних досліджень та даних літератури було складено схему можливих біохімічних механізмів, які інтегровані у розвиток мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС (рис. 6.1). Також на цій схемі показані біохімічні мішені ендотеліотропної та кардіопротективної дій пентоксифіліну.



Рис 6.1. Біохімічні механізми розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку на ІХС, а також біохімічні мішені ендотеліотропної та кардіопротективної дій пентоксифіліну (●).

## ВИСНОВКИ

В дисертації представлено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукової задачі, яка полягає у встановленні ролі ендотоксикозу, прозапальних та проангіогенних чинників, метаболічних та гемокоагуляційних змін у формуванні мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця та запропонований підхід до їх патогенетичної терапії.

1. У осіб похилого віку з ІХС відмічається ендотоксикоз (в сироватці крові зростає рівень молекул середньої маси на 32-66%), прозапальні та проангіогенні розлади (в сироватці крові зростає вміст прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та VEGF на 24-61%), оксидативний стрес (в крові зростає рівень малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів на 44-88%, зменшується активність каталази на 51,6%) та дисліпідемія (в крові зростає вміст загального холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ЛПНЩ на 23-52% та зменшується рівень холестеролу ЛПВЩ на 42,9%) на відміну від групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Прогресування мікроциркуляторних розладів та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС супроводжується поглибленням вказаних біохімічних порушень.

2. Встановлено, що у осіб похилого віку з ІХС реєструється зростання показників спонтанного апоптозу (в 2,9 разів), індукованого дексаметазоном апоптозу мононуклеарів (в 2,4 рази) та індексу індукції апоптозу (на 20,8%) відносно показників в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Розвиток мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС асоціюється з посиленням апоптозу мононуклеарів: у осіб з ФСЕ  $> 36,5\%$  та фракцією викиду лівого шлуночка  $> 45\%$  показники спонтанного та індукованого апоптозу є вищими на 22-40% порівняно з показниками у осіб з ФСЕ  $< 36,5\%$  та фракцією викиду лівого шлуночка  $< 45\%$ .

3. У осіб похилого віку з ІХС виявляються порушення в системі гемостазу: зростає активність системи зсідання крові та фібринолізу (зростає вміст в крові фібриногену в 2,3 рази, активність фактору Вілебранда на 18,5%); зменшується активність систем протизсідання крові та фібринолізу (активність в крові антитромбіну III, протеїну С та плазміногену зменшується на 43-64%) та збільшується агрегаційна здатність тромбоцитів (показники спонтанної, адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів зростають в 2-4 рази) відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Показники активації системи гемокоагуляції та тромбоцитарної ланки корелюють із ступенем мікроциркуляторних порушень та виразністю систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб з ІХС ( $r$ : від -0,33 до -0,49;  $p < 0,05$ ).

4. Незалежними предикторами мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС є вміст VEGF, TNF- $\alpha$  в сироватці крові, показник спонтанного апоптозу мононуклеарів та активність фактору Вілебранда в плазмі крові ( $\beta = 0,422; 0,218; 0,178; \text{та } 0,190, p < 0,005$ ). Предикторами формування систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС є вміст TNF- $\alpha$ , VEGF в сироватці крові та показник спонтанного апоптозу мононуклеарів ( $\beta = 0,444; 0,255 \text{ та } 0,251, p < 0,005$ ).

5. У осіб похилого віку з ІХС включення до базисної терапії пентоксифіліну мало позитивний вплив на стан мікроциркуляції (показник ФСЕ зростав на 34,5%,  $p < 0,05$ ) та систолічну функцію лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка зростала на 17,4%,  $p < 0,05$ ), тоді як традиційна терапія не викликала достовірних змін вказаних показників. Ендотеліотропна та кардіопротективна дія пентоксифіліну пов'язана із зменшенням ендотоксемії, оксидативного стресу, зниженням вмісту прозапальних та проангіогенних медіаторів в сироватці крові, зменшенням ознак апоптозу та гіперкоагуляції.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення осіб з високим ризиком мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка серед пацієнтів похилого віку з ІХС до лабораторно-діагностичного комплексу доцільно включити визначення рівнів TNF- $\alpha$  та VEGF в сироватці крові. Поєднане підвищення вмісту VEGF > 605 пг/мл та TNF- $\alpha$  > 7,53 пг/мл в сироватці крові свідчить про високий ризик мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС.

2. У пацієнтів похилого віку з ІХС за наявності високих рівнів TNF- $\alpha$  та VEGF в сироватці крові для профілактики мікроциркуляторних порушень в комплекс лікування доцільно включати препарати пентоксифіліну.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2006. - № 4 (2). - С. 63-70.
2. Алиева А.М. Диагностические возможности предшественников натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А.М. Алиева, А.В. Стародубова, Т.В. Пинчук // Лечебное дело. - 2014. - № 3. - С. 32-39.
3. Анікєєва Т.В. Ендотеліальна дисфункція судин при атеросклеротичному ураженні екстракардіальних судин у хворих на ішемічну хворобу серця / Т.В. Анікєєва // Медичні перспективи. - 2010. - № 2 (15). - С. 40-43.
4. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше / С.А. Шальнова, А.В. Капустина, Е.М. Туаева [и др.] // Рос. кардиол. журнал. - 2015. - № 12. - С. 86-90.
5. Беліцер В.О. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О. Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремеєнко // Лаб. діагностика. - 1997. - № 2.- С. 53-57.
6. Березикова Е.Н. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, А.А. Попова, А.Т. Тепляков // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - № 4 (64). - С. 43-46.
7. Вікові особливості впливу пропаргілгліцину та натрій гідрогенсульфіду на показники обміну  $H_2S$  в міокарді щурів / Н.В. Заїчко, М.М. Йолтухівський, О.С. Ольховський, І.В. Паламарчук // Вісник проблем біології і медицини. –

2013. – № 4/2 (105). - С. 105-110.

8. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR) / С.А. Шальнова, С.Е. Евстифеева, А.Д. Деев, В.А. Метельская // Рос. кардиол. журнал. - 2015. - № 6. - С. 7-13.

9. Владимир Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимир, А. И. Арчаков. - М: Наука, 1972. - 235 с.

10. Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 4 (3). - С. 19-24.

11. Влияние курсового применения Кардиоаргинина на сосудодвигательную функцию эндотелия и тромбоцитарный гемостаз у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко // Кровообіг та гемостаз. - 2013. - № 3/4. - С. 122-131.

12. Вознюк Л.А. Оцінка ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця: фактор Віллебранда та рівень маркерів запалення / Л.А. Вознюк // Кровообіг та гемостаз. - 2015. - № 1/2. - С. 68-69.

13. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. - 2014. - № 3. - С. 45-52.

14. Герасимюк І.Є. Морфофункціональне обґрунтування коригуючого впливу пентоксифіліну на стан судинного русла ока кроля при експериментальному моделюванні глаукоми/ І.Є. Герасимюк, Н.М. Шкільнюк // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - № 3 (2). - С. 42-47.

15. Гераскина Л.А. Артериальная ригидность и церебральные нарушения при артериальной гипертонии и атеросклерозе / Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин, А.Р. Магомедова // Артериальная гипертензия. - 2011 № 2 (17). - С. 175-181.

16. Гідрогенсульфід: метаболізм, біологічне та медичне значення / Н.В. Заїчко, А.В. Мельник, М.М. Йолтухівський [та ін.] // Ukr.Biochem.J. - 2014. - № 5 (86). - С. 5-25.
17. Гінгуляк О. М. Маркери атеросклерозу і потовщення комплексу інтимі-медіа екстракраніальних артерій в прогнозуванні розвитку ішемічної хвороби серця : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / О. М. Гінгуляк; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Львів, 2015. - 21 с.
18. Деген А.С. Характеристика розподілу NOD-подібних рецепторів вродженого імунітету в КАЛТ щурів при ЕЦД та після введення пентоксифіліну / А.С. Деген, О.М. Камишний // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - № 2 (18). - С. 368-372.
19. Денесюк О.В. Ендотеліальна дисфункція та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією / О.В. Денесюк // Львівський клінічний вісник. - 2013. - № 1. - С. 17-19.
20. Дербак Я. С. Оцінка порушень мікробіоценозу кишки у хворих на ішемічну хворобу серця та оптимізація методів їх лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Я. С. Дербак; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. - Львів, 2015. - 21 с.
21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. - 2008. - № 6.- С. 1.
22. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев, Г.Н. Кулаков [и др.] // Клини. мед. - 1981. - № 10.- С. 38-42.
23. Европейский вектор лечения пациентов с ишемической болезнью сердца // Семейна медицина. - 2015. - № 1. - С. 31-32.
24. Жаринова В.Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема / В.Ю. Жаринова // Кровообіг та гемостаз. -



2015. - № 1/2. - С. 9-15.

25. Загородний М.І. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію / М.І. Загородний, І.А. Свінціцький // Практикуючий лікар. - 2013. - № 2.- С. 17-27.

26. Заїчко Н.В. Біохімічні механізми формування тромбофілії, індукованої хронічним навантаженням тіолактоном гомоцистеїну та його комбінацією L-paine. Корекція вітамінно-мікроелементним комплексом / Н.В. Заїчко // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - № 1. - С. 126-132.

27. Запровальна О.Є. Вплив ендотеліальної дисфункції на основні чинники ішемічної хвороби серця у пацієнтів різних вікових груп / О. Є. Запровальна. // Кровообіг та гемостаз. - 2015. - № 1/2. - С. 86-87.

28. Зв'язок ендотеліальної дисфункції та рівня лейкоцитів крові з клінічним перебігом стабільної стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця / В.Г. Лизогуб, О.В. Савченко, О.М. Бондарчук [та ін.] // Лікар. справа. - 2008. - № 1 (2). - С. 67-71.

29. Зміни функціонального стану ендотелію при хронічній серцевій недостатності у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця, шляхи корекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Ж. С. Бутинець; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. - Київ, 2015. - 20 с.

30. Значення жорсткості судин у розвитку серцево-судинних захворювань та гіпоксії / В.Г. Лизогуб, О.В. Савченко, Т.В. Завальська [та ін.] // Лікар. справа. - 2011. - № 7 (8). - С. 11-20.

31. Ильина А.Е. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск / А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 1. - С. 56-62.

32. Ингибитор синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  пентоксифиллин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / О.П. Дударенко, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов [та ін.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. - № 2 (4). - С. 6-12.

33. Колесник М. Сердечно-сосудистая хирургия: современные реалии и перспективы развития / М. Колесник // Український медичний часопис. - 2012. - № 6. - С. 1-2.
34. Корж А.Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической ишемической болезнью сердца / А.Н. Корж, С.В. Краснокутский, Д.В. Васькив // Серце і судини. - 2015. - № 2. - С. 50-56.
35. Кошелева Н.А. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Вестник современной клинической медицины. - 2009. - № 1 (2). - С. 9-14.
36. Кравченко І.Г. Ендотеліальна дисфункція у хворих серцевою недостатністю в залежності від індексу маси тіла / І.Г. Кравченко, Н.В. Педан, М.Е. Черненко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2010. - № 5. - С. 207-213.
37. Кремзер А.А. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.А. Кремзер // Патологія. - 2014. - № 2 (31). - С. 60-65.
38. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Крупаткин А. И., Сидоров В. В. - Москва: Медицина, 2005. – 254 с.
39. Кулянда О.О. Динаміка профілю цитокінів при застосуванні пентоксифіліну в умовах політравми / О.О. Кулянда // Клінічна хірургія. - 2013. - № 12. - С. 73–75.
40. Куцин О. О. Стан вінцевого русла та особливості перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / О.О. Куцин; НАМН України, Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска. - Київ, 2015. - 17 с.
41. Кушнір Ю. С. Функціональний стан ендотелію судин, тромбоцитів та маркери фіброзу міокарда при хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від маси тіла : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Ю. С. Кушнір; НАМН

- України, Дніпропетр. держ. мед. акад, Ін-т гастроентерології. - Дніпропетровськ, 2015. - 20 с.
42. Макарова М.А. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Практическая пульмонология. - 2014. - № 3. - С. 29-34.
43. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М.И. Лутай, А.Н. Пархоменко, А.Ф. Лысенко [та ін.] // Український кардіологічний журнал. - 2013. - №3. - с. 13-22.
44. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти - артериальной гипертонии и дислипидемии / В.Н. Ослопов, Н.Р. Хасанов, Д.Н. Чугунова, Х.М. Биллах // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - № 5 (6). - С. 34-38.
45. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16–19.
46. Митрохіна О.С. Запалення, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність та лікування при хронічній серцевій недостатності у літніх хворих: дис... канд. мед. наук: 14.01.11 / О.С. Митрохіна; Дніпропетровська держ. медична академія. - Д., 2008. - 162 арк.
47. Михайловська Н.С. Взаємозв'язок змін маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії / Н.С. Михайловська, Т.О. Кулинич // Патологія. - 2015. - № 3. - С. 30-35.
48. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы / В.П. Михин // Кардиология. - 2015. - № 10 (55). - С. 90-95.
49. Мізюк В.М. Ендотеліальна дисфункція та шляхи її корекції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою серцевою недостатністю / В.М. Мізюк // Буковинський медичний вісник. - 2014. - № 2 (18). - С. 66-68.
50. Моисеев С.В. Пентоксифиллин (Трентал) в лечении хронической

дисциркуляторной энцефалопатии / С.В. Моисеев // Русский медицинский журнал. - 2010. - № 2 (18). - С. 73-76.

51. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / [Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов, С.А. Бойцов та ін.] // Кардиология. - 2015. - № 12 (55). - С. 99-107.

52. Мостовий Ю.М. Сучасні інструментальні методи діагностики ішемічної хвороби серця: метод. рек. / Ю.М. Мостовий, Л.В. Распутіна, В.В. Распутін; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І.Пирогова. - Вінниця: Держ. картогр. ф-ка, 2009. - 50 с. - Бібліогр.: 10 назв. - укр.

53. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - № 4. - С. 23-26.

54. Окрут И.Е. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / И.Е. Окрут, Д.А. Даутова // Инновационная наука. - 2015. - № 8 (2). - С. 132-135.

55. Олейников В.Э. Маркеры показателей локальной сосудистой ригидности по данным ультразвукового исследования методом эхотрекинга у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / В.Э. Олейников // Ультразвуковая и функц. диагностика. - 2015. - № 5. - С. 125.

56. Олейников В.Э. Динамика показателей сосудистой ригидности и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения высокими дозами аторвастатина / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - № 3 (12). - С. 17-24.

57. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии (обзор литературы) / М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, И.Н. Мачхин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2005. - № 6. - С. 199-207.

58. Особливості оксидантного стресу та його основних компонентів в умовах коронарогенних і некоронарогенних захворювань серця / В.М. Коваленко, Л.С. Мхітарян, Н.М. Орлова [та ін.] // Український кардіологічний журнал. - 2011. - №3. - С. 39-43.
59. Пархоменко А. Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / А.Н. Пархоменко // Український медичний часопис. - 2008. - № 4. - С. 15-19.
60. Пархоменко А.Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Н. Даншан // Український медичний часопис. - 2011. - № 1 (81). - С. 20-24.
61. Пашковський В.М. Ендотеліальна дисфункція та показники пероксидного окиснення ліпідів у пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією / В.М. Пашковський, І.І. Кричун, Н.В. Васильєва // Буковинський медичний вісник. - 2015. - № 1 (19). - С. 124-127.
62. Пентюк Н.О. Патогенетичне значення порушення обміну аденозину у формуванні розладів функції нирок у щурів з цирозом печінки. Протективна дія пентоксифіліну, ізофлавоноїдів та цитраргініну / Н.О. Пентюк // Вісник наукових досліджень. - 2010. - № 1 (58). - С. 73-77.
63. Передрук Т.В. Вплив антиангінальної терапії на показники судинної доплерографії, рівень активації антиноцицептивної системи та функцію ендотелію у хворих на безбольову форму ішемічної хвороби серця / Т.В. Передрук // Архів клініч. медицини. - 2012. - № 2. - С. 70-73.
64. Попова А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - № 4 (64). - С. 7-11.
65. Попова Л.В. Микроциркуляторная сосудистая активность при коронарном атеросклерозе / Л.В. Попова, К.Ю. Николаев, А.А. Николаева // Сибирский научный медицинский журнал. - 2008. - № 5. - С. 134-137.
66. Приходько В.Ю. Метаболічна терапія в практиці сімейного лікаря.

Значення метаболічних препаратів в геріатричній клініці / В.Ю. Приходько, Д.О. Кашковський, В.М. Приходько // Сімейна медицина. - 2015. - № 1. - С. 7-16.

67. Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты проспективного 1-годовалого исследования / А.Е. Березин, Т.А. Самура, Т.А. Березина, С.А. Чуприна // Укр. мед. часоп. - 2012. - №4. - С. 137-141.

68. Розыходжаева Г.А. Изучение корреляционных связей индекса резистентности общей сонной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Г.А. Розыходжаева, Д.А. Розыходжаева // Ультразвуковая и функц. диагностика. - 2015. - № 5. - С. 145.

69. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца после коронарного стентирования / Д.И. Томилова, Ф.Ф. Бязрова, В.В. Буза [и др.] // Кардиология. - 2015. - № 11 (55). - С. 88-93.

70. Роль оксидативного стресу в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця / [С.О. Гаврилюк, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова та ін.] // Укр. біохім. журн. - 2005. - № 6. - С. 16-23.

71. Роль С-реактивного белка и полиморфизмов его гена-кандидата в развитии госпитальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после проведения коронарного шунтирования / О. Л. Барбараш, Ю. В. Байракова, А. В. Понасенко [и др.] // Рос. кардиол. журнал. - 2015. - № 10. - С. 54-60.

72. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова, Т.Г. Волкова // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - № 1 (22). - С. 99-104.

73. Современная стратегия лечения больных с гибернирующим миокардом / А.В. Патрикеев, В.Я. Рудман, Д.А. Максимкин, А.В. Мамбетов // Клиническая медицина. - 2015. - № 4 (93). - С. 25-30.

74. Соколов Е.И. Гормонально-метаболические различия у больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Соколов, А.А. Зыкова, К.А. Абросимова

// Кардиология. - 2015. - № 12 (55). - С. 77-80.

75. Соловйов О.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції серцевого ритму та ендотеліальної функції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією при персистуючій фібриляції передсердь : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / О. В. Соловйов; Запоріж. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя, 2014. - 22 с.

76. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - С. 63-64.

77. Стасюк Н.О. Показники ряду лейкоцитарних індексів у хворих на генералізований пародонтит на тлі ішемічної хвороби серця / Н.О. Стасюк // Архів клініч. медицини. - 2010. - № 1. - С. 69-72.

78. Ташук В.К. Вегетативні порушення при ішемічній хворобі серця і прояви ендотеліальної дисфункції - роль ендотеліну-1 / В.К. Ташук, І.А. Ташук // Кровообіг та гемостаз. - 2015. - № 1/2. - С. 151-152.

79. Устинов А.В. Кардиохирургия и интервенционная кардиология: проблемы и перспективы развития / А.В. Устинов // Український медич. Часопис. - 2012. - № 1 (87). - С. 8-10.

80. Черних М.О. Хронічна ішемічна хвороба серця на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від фенотипових предикторів до особливостей гемодинаміки / М.О. Черних // Вісн. морфології.- 2015. - № 2 (21). - С. 476-480.

81. Широков Е.А. Второе пришествие пентоксифиллина в превентивную кардионеврологию / Е.А. Широков // Русский медицинский журнал. - 2013. - № 30. - С. 1556-1558.

82. Широков Е.А. Инсульт, инфаркт, внезапная смерть. Теория сосудистых катастроф. М.: Кворум, 2010

83. Щербак О.В. Характер гуморально-метаболических нарушений при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця і гендерно-вікових відмінностей у хворих із не Q- інфарктом міокарда / О.В. Щербак // Клініч. та експерим.

патологія. - 2015. - № 4 (14). - С. 182-189.

84. 12/15-Lipoxygenase-dependent ROS production is required for diet-induced endothelial barrier dysfunction / R. Chattopadhyay, A. Tinnikov, E. Dyukova [et al.] // *The Journal of Lipid Research*. - 2015. - № 56. - P. 562-577.

85. A clinical study of ischaemic strokes with micro-albuminuria for risk stratification, short-term predictive value and outcome / S. Das, U. Yadav, K.C. Ghosh [et al.] // *J. Indian. Med. Assoc.* - 2012. - № 110 (12). - P. 908-910, 919.

86. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // *Lancet*. - 2012. - № 380 (9859).- P.2224-2260.

87. A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease / B.C. van Bussel, R.M. Henry, I. Ferreira [et al.] // *J. Nutr.* - 2015. - № 145 (3). - P. 532-540.

88. Activation of hypoxia response in endothelial cells contributes to ischemic cardioprotection / R. Kerkelä, S. Karsikas, Z. Szabo [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* - 2013. - № 33 (16). - P.3321-3329.

89. Acute hyperlipidemia but not hyperhomocysteinemia impairs reflex regulation of the cardiovascular system / M. Reimann, H. Rüdiger, N. Weiss, T. Ziemssen // *Atheroscler. Suppl.* - 2015. - № 18. - P.8-15.

90. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease / F. Molica, S. Morel, B.R. Kwak [et al.] // *Thromb. Haemost.* - 2015. - № 113 (3).- P.553-566.

91. Ageing populations: the challenges ahead / K. Christensen, G. Doblhammer, R. Rau, J.W. Vaupel // *Lancet*. - 2009. - № 374 (9696). - P.1196-1208.

92. Akerman Jason Exercise Capacity and Aging / J.P. Akerman, G.A. Heckman, R.S. McKelvie // *American Journal Of Lifestyle Medicine*. - 2015. - № 9 (4). - P. 252-265.

93. Al-Magableh M.R. Mechanism of vasorelaxation and role of endogenous



hydrogen sulfide production in mouse aorta / M.R. Al-Magableh, J.L. Hart // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* - 2011. - № 383 (4). - P. 403-413.

94. Amar J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study / J. Amar, J.B. Ruidavets, B. Charmonti // *J. Hypertens.* - 2001.- № 9 (3). - P. 381–387.

95. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm / H. Sawada, H. Hao, Y. Naito [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*- 2015.- № 35.- P.1507-1514.

96. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects / J.J. Rivera, K. Nasir, P.R. Cox [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2009. - № 206 (2). - P. 451-457.

97. Associations Among Lung Function, Arterial Elasticity, and Circulating Endothelial and Inflammation Markers: The Multiethnic Study of Atherosclerosis / D.A. Duprez, M.O. Hearst, P.L. Lutsey [et al.] // *Hypertension.* - 2013. - № 61.- P.542-548.

98. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients / E. Oikonomou, G. Siasos, M. Zaromitidou [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2015. - № 238 (2). - P.159-164.

99. Battelli M.G. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress / M.G. Battelli, L. Polito, A. Bolognesi // *Atherosclerosis.* - 2014. - № 237 (2). - P.562-567.

100. Berenji Ardestani S. The aging diver: endothelial biochemistry and its potential implications for cardiovascular health / S. Berenji Ardestani, P. Buzzacott, I. Eftedal // *Diving Hyperb. Med.* - 2015. - № 45 (4).- P.235-239.

101. Bloom D.E. 7 billion and counting / D.E. Bloom // *Science.* - 2011. - № 333 (6042).- P.562–569.

102. Boos C.J. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease / C.J. Boos, G.Y. Lip, A.D. Blann // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006.- № 48 (8).- P.1538-1547.

103. Bruno R.M. Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry / R.M. Bruno, T. Gori, L. Ghiadoni // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2014. - № 10. - P.577-584.
104. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease / F. Charlton, J. Tooher, K.A. Rye, A. Hennessy // *Heart Lung Circ.* - 2014.- № 23 (3).- P. 203-212.
105. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population / S.J. Sangaralingham, P. M. McKie, T. Ichiki [et al.] // *Hypertension.* - 2015.- № 65 (6).- P. 1187-1194.
106. Circulating endothelial cell count, plasma vWF and soluble ICAM-1 levels following primary or elective percutaneous coronary intervention / K. Vargová, E. Toth-Zsomboki, B.J. Beres [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2008.- № 198 (2).- P. 366-372.
107. Circulating endothelial cells in coronary artery disease / M. Lampka, Z. Grąbczewska, E. Jendryczka-Maćkiewicz [et al.] // *Kardiol. Pol.* - 2010.- № 68 (10).- P. 1100-1105.
108. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / R. Samson, A. Jaiswal, P. V. Ennezat [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* - 2016.- № 5.- P. 454-459.
109. Constans J. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease / J. Constans, C. Conri // *Clin. Chim. Acta.* - 2006.- № 368 (1-2).- P. 33-47.
110. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease / R. Puri, D.P. Leong, S.J. Nicholls [et al.] // *EuroIntervention.* - 2015.- № 10 (12).- P. 1440-1448.
111. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force / D.L. Buckley, R. Fu, M. Freeman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2009.- № 51 (7).- P. 483-495.
112. Crimmins E.M Mortality and morbidity trends: is there compression of

morbidity? / E.M. Crimmins, H. Beltrán-Sánchez // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* - 2011.- № 66 (1).- P. 75–86.

113. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study / N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson [et al.] // *Circulation.* - 2008.- № 7 (19).- P. 2467-74.

114. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction / D. Dobarro, M.C. Gómez-Rubín, A. Sanchez-Recalde [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* - 2009.- № 7 (3).- P. 212-222.

115. Das S. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease / S. Das, M.K. Halushka // *Cardiovasc. Pathol.* - 2015.- № 24 (4).- P. 199-206.

116. Dayoub O. Pleiotropic beneficial effects of epigallocatechin gallate, quercetin and delphinidin on cardiovascular diseases associated with endothelial dysfunction / O. Dayoub, R. Andriantsitohaina, N. Clere // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* - 2013.- № 11 (4).- P. 249-264.

117. Deanfield John Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance / J. Deanfield, J. Halcox, T. Rabelink // *Circulation.* - 2007.- № 115.- P. 1285-1295.

118. Deficiency of adipocyte fatty-acid-binding protein alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury and diabetes-induced cardiac dysfunction / M. Zhou, Y. Bao, H. Li [et al.] // *Clinical Science.* - 2015.- № 129 (7).- P. 547-559.

119. Depletion of NADP(H) due to CD38 activation triggers endothelial dysfunction in the postischemic heart / L.A. Reyes, J. Boslett, S. Varadharaj [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2015. - № 112 (37).- P. 11648-11653.

120. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // *Int. Heart J.* - 2010. - № 51 (1).- P. 1-6.

121. Dietary nitrate improves vascular function in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Velmurugan, J. Ming Gan, K.S. Rathod Rayomand [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2016. - № 103 (1).- P. 25-38.

122. Differential effects of cystathionine- $\gamma$ -lyase-dependent vasodilatory H<sub>2</sub>S in

periadventitial vasoregulation of rat and mouse aortas / C. Köhn, J. Schleifenbaum, I.A. Szijártó [et al.] // PLoS One. - 2012.- № 7 (8).- P. 41951.

123. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment / K.M. Gtil, N. Ahmadi, Z. Wang [et al.]. - Vase Med. - 2009. - № 14 (2).- P. 143-148.

124. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? / P. Matusik, B. Guzik, C. Weber, T.J. Guzik // Thromb. Haemost. - 2012.- № 108 (3).- P. 443-456.

125. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature / C.M. Hoyos, K.L. Melehan, P. Y. Liu [et al.] // Sleep Med. Rev. - 2015.- № 20.- P. 15-26.

126. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? / L. de Groot, N.A. Jager, J. Westra [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2015.- № 54 (7).- P. 1257-1261.

127. Dynamic microvesicle release and clearance within the cardiovascular system: triggers and mechanisms / L. Ayers, R. Nieuwland, M. Kohler [et al.] // Clin. Sci. (Lond). - 2015.- № 129 (11).- P. 915-931.

128. Dysfunctional endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: role of NADPH oxidase / J. Peng, B. Liu, Q.L. Ma, X.J. Luo // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2015.- № 65 (1).- P. 80-87.

129. Effect of hydrogen sulfide on cyclic AMP production in isolated bovine and porcine neural retinae / Y.F. Njie-Mbye, O.Y. Bongmba, C.C. Onyema [et al.] // Neurochem. Res.- 2010.- № 35 (3).- P. 487-494.

130. Effects of treatment strategy on endothelial function / L. Tomasoni, S. Sitia, C. Borghi [et al.] // Autoimmun. Rev.- 2010.- № 9 (12).- P. 840-844.

131. Effects of walnuts on endothelial function in overweight adults with visceral obesity: a randomized, controlled, crossover trial / D.L. Katz, A. Davidhi, Y. Ma [et al.] // J. Am. Coll. Nutr.- 2012.- № 31 (6).- P. 415-423.

132. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches / A. Briasoulis, D. Tousoulis, E.S. Androulakis [et al.] // Recent Pat.

Cardiovasc. Drug Discov.- 2012.- № 7 (1).- P. 21-32.

133. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study / E. Corrado, M. Rizzo, G. Coppola [et al.] // Coron. Artery Dis. - 2008. - № 19 (3). - P. 139-144.

134. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review / M. Veerasamy, A. Bagnall, D. Neely [et al.] // Cardiol. Rev. - 2015. - № 23 (3). - P. 119-129.

135. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches / D. Tousoulis, C. Simopoulou, N. Papageorgiou [et al.] // Pharmacol. Ther. - 2014. - № 144 (3). - P. 253-267.

136. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study / A. Manganaro, L. Ciraci, L. André [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. - 2014. - № 20 (6). - P. 583-588.

137. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutiérrez, A.J. Flammer, L.O. Lerman [et al.] // Eur. Heart. J. - 2013. - № 34 (41). - P. 3175-3181.

138. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study / T.T. van Sloten, R.M. Henry, J.M. Dekker [et al.] // Hypertension. - 2014. - № 64 (6). - P. 1299-1305.

139. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure / C.N. Marti, M. Gheorghiade, A.P. Kalogeropoulos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2012. - № 60 (16). - P. 1455-1469.

140. Endothelial dysfunction: potential clinical implications / D. Tousoulis, M. Koutsogiannis, N. Papageorgiou [et al.] // Minerva Med. - 2010. - № 101 (4). - P. 271-284.

141. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothel ins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield [et al.] // J. Hypertens. - 2005. - № 23 (2). - P. 233-246.

142. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothel in and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Fern [et al.] // *J. Hypertens.* - 2005. - № 23 (1). - P. 7-17.
143. Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis // *Expert. Opin. Ther Targets.* - 2007. - № 11 (9). - P. 1143-1160.
144. European Cardiovascular Disease Statistics [Электронный ресурс] // European Heart Network and European Society of Cardiology – Режим доступа до ресурсу: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf).
145. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2006. - № 27. - P. 2588-2605.
146. Filippo Crea. Coronary Microvascular Dysfunction / Filippo Crea, Gaetano A. Lanza, Paolo G. Camici. -Milan Heidelberg Dordrecht London: Springer Science & Business Media, 2013. - 257 P.
147. Flierl U. Modulation of platelet and monocyte function by the chemokine fractalkine (CX3 CL1) in cardiovascular disease / U. Flierl, J. Bauersachs, A. Schäfer // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2015. - № 45 (6). - P. 624-633.
148. Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies / U. Förstermann // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2008. - № 5 (6). - P. 338-349.
149. Francis S. H. Phosphodiesterases as Drug Targets: Handbook of experimental pharmacology / S. H. Francis, M. Conti, M. D. Houslay. – Berlin Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2011. – 518 P.
150. Free radicals and endothelial dysfunction: potential positive effects of TNF- $\alpha$  inhibitors / G. Murdaca, F. Spanò, P. Cagnati, F. Puppo // *Redox ReP.* - 2013. - № 18 (3). - P. 95-99.
151. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia, L. Tomasoni,

- F. Atzeni [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2010. - № 9 (12). - P. 830-834.
152. Gabor M. Rubanyi. *Vascular Protection: Molecular Mechanisms, Novel Therapeutic Principles and Clinical Applications* / Gabor M. Rubanyi, Victor J. Dzau, John P. Cooke. – London New York: Taylor&Frankis, 2003. – 488 с.
153. Ganz Peter Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process / Peter Ganz, Priscilla Y. Hsue // *European Heart Journal.* - 2013. - № 37 (15). - P. 2025-2027.
154. Ghiadoni L. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach / L. Ghiadoni, S. Taddei, A. Viridis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - № 10 (1). - P. 42-60.
155. Gimbrone M.A. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. García-Cardeña // *Cardiovasc. Pathol.* - 2013. - № 22 (1). - P. 9-15.
156. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions* [Электронный ресурс] // WHO; World Heart Federation. - 2011. - 164 P. - Режим доступа до ресурсу: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/).
157. *Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes* / D. Mozaffarian, S. Fahimi, G.M. Singh [et al.] // *N. Engl. J Med.* - 2014. - № 371 (7). - P. 624-634.
158. *Global status report on noncommunicable diseases 2014* [Электронный ресурс] // WHO; Noncommunicable Diseases and Mental Health. - 2014. - 298 с. - Режим доступа до ресурсу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1).
159. Golbidi S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J.C. Frisbee, I. Laher // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2015. - № 308 (12). - P. 1476-1498.
160. Gori T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: therapeutic implications / T. Gori, T. Münzel // *Ann. Med.* - 2011. - № 43 (4). - P. 259-272.
161. *Heart Disease and Stroke Statistics* [Электронный ресурс] // A Report From

- the American Heart Association. - 2015. - Режим доступа до ресурсу: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/12/18/CIR.000000000000152.full.pdf>.
162. Heinze H.A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery - a prospective randomized and controlled study / H. Heinze, C. Rosemann, C. Weber // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - № 32 (1). - P. 83-89.
163. Hermann A. Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology / A. Hermann, G. F. Sidikova, T. M. Weiger. - New York Dordrecht Heidelberg London: Springer Science & Business Media, 2012. - 202 с.
164. Holzhauser L. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening / L. Holzhauser, R. Zolty // *Heart Fail. Rev.* - 2014. - № 19 (6). - P. 743-458.
165. Huveneers S. Between Rho(k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease / S. Huveneers, M.J. Daemen, P. L. Hordijk // *Circ. Res.* - 2015. - № 116 (5). - P. 895-908.
166. Hydrogen sulfide: potent regulator of vascular tone and stimulator of angiogenesis / C. Köhn, G. Dubrovskaya, Y. Huang, M. Gollasch // *Int. J. Biomed. Sci.* - 2012. - № 8 (2). - P. 81-86.
167. Inflammation in Coronary Artery Disease / G. Christodoulidis, T. Vittorio, M. Fudim [et al.] // *Cardiology in Review.* - 2014. - № 22 (6). - P. 279–288.
168. Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II / S. Kossmann, H. Hu, S. Steven [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2014. - № 289 (40). - P. 27540-27550.
169. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure / Y.M. Kang, Z.H. Zhang, B. Xue [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2008. - № 295 (1). - P. 227-236.
170. Johnsen S.H. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease / S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen // *Curr. Cardiol. ReP.* - 2009. - № 11 (1). - P. 21-27.
171. Kawashima S. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and



atherosclerosis / S. Kawashima, M. Yokoyama // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2004. - № 24 (6). - P. 998-1005.

172. Khan S.S. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry / S.S. Khan, M.A. Solomon, J.P. Jr. McCoy // *Cytometry B. Clin. Cytom.* - 2005. - № 64 (1). - P. 1-8.

173. Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts* / Richard Klabunde. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 243 P.

174. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy / Koenig W. // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - № 168 (6). - P. 5126-5134.

175. Koh K.K. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? / K.K. Koh, P. C. Oh, M.J. Quon // *Cardiovasc. Res.* - 2009. - № 81 (4). - P. 649-659.

176. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes / R. Kones // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2013. - № 9. - P. 617-670.

177. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease / A. Popolo, S. Adesso, A. Pinto [et al.] // *Amino Acids.* - 2014. - № 46 (10). - P. 2271-2286.

178. Lee R. Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: clinical implications / R. Lee, K.M. Channon, C. Antoniades // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2012. - № 10 (1). - P. 77-93.

179. Low fingertip temperature rebound measured by digital thermal monitoring strongly correlates with the presence and extent of coronary artery disease diagnosed by 64-slice multi-detector computed tomography / N. Ahmadi, V. Nabavi, V. Nuguri [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* - 2009. - № 25(7). - P. 725-738.

180. Lucas R. The role of arginase in endothelial dysfunction / Rudolf Lucas. –

- New York Dordrecht Heidelberg London: Frontiers Media SA. - 2015. – 114 c.
181. Masoro E. J. Handbook of the Biology of Aging / E. J. Masoro, S. N. Austad. - London: Academic Press, 2011. - 565 P.
182. Mechanism of action of hydrogen sulfide on cyclic AMP formation in rat retinal pigment epithelial cells / Y.F. Njie-Mbye, M. Kulkarni, C.A. Opere, S.E. Ohia // *Exp. Eye Res.* - 2012. - № 98. - P. 16-22.
183. Mental stress is associated with endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease / R. Ramadan, S. Seydafkan, I. Al Mheid [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - № 61 (10). - P. 1564-1573.
184. Messner B. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis / B. Messner, D. Bernhard // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2014. - № 34 (3). - P. 509-515.
185. Molecular targeting therapy for diabetic retinopathy / S. Nakao, S. Yoshida, H. Enaida, T. Ishibashi // *Nihon. Rinsho.* - 2012. - № 70 (8). - P. 628-646.
186. Moyé Lem Statistical Methods for Cardiovascular Researchers / L. Moyé // *Circulation Research.* - 2016. - № 118. - P. 439-453.
187. Muir R.L. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention / R.L. Muir // *J. Vasc. Nurs.* - 2009 № 27 (2). - P. 26-30.
188. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? / L. Rochette, J. Lorin, M. Zeller [et al.] // *Pharmacol. Ther.* - 2013. - № 140 (3). - P. 239-257.
189. Novel approaches to improving endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilatation / U. Simonsen, R. Rodriguez-Rodriguez, T. Dalsgaard [et al.] // *Pharmacol. ReP.* - 2009. - № 61 (1). - P. 105-115.
190. Novel therapeutic strategies targeting vascular redox in human atherosclerosis / A.S. Antonopoulos, C. Antoniades, D. Tousoulis та ит. [et al.] // *Recent Pat. Cardiovasc. Drug. Discov.* - 2009. - № 4 (2). - P. 76-87.
191. Novel therapies targeting vascular endothelium / D. Tousoulis, C. Antoniades, N. Koumallos [et al.] // *Endothelium.* -2006. - № 13 (6). - P. 411-421.
192. O'Rourke Michael F. Arterial stiffness: reflections on the arterial pulse /

Michael F. O'Rourke, Stanley S. Franklin // *Eur. Heart J.* -2006. - № 31. - P. 2497-2498.

193. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment / D. Tousoulis, T. Psaltopoulou, E. Androulakis [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2015. - № 29 (1). - P. 75-88.

194. Pentoxifylline inhibits intimal hyperplasia and vascular smooth muscle cell proliferation in a rabbit carotid artery anastomosis model / A. Kavala, K. Aykut, E. Sisli [et al.] // *Afr. J. Pharm. and Pharmacol.* -2013. - № 7 (14). - P. 740–748.

195. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study / J. Fernandes, R. Oliveira, R. Mamoni [et al.] // *Atherosclerosis.* -2008. - № 196. - P. 434–442.

196. Petersen J.W. Microvascular coronary dysfunction and ischemic heart disease: where are we in 2014? / J.W. Petersen, C.J. Pepine // *Trends Cardiovasc. Med.* -2015. - № 25 (2). - P. 98-103.

197. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro- and cardiovascular events in a five-year follow-up / S. Novo, P. Carita, E. Corrado [et al.] // *Atherosclerosis.* -2010. - № 211. - P. 287-290.

198. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / [M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots та ін.] // *Circulation.* -2007. -№ 115 (4). - P. 459-467.

199. Predictive value of endothelial function by noninvasive peripheral arterial tonometry for coronary artery disease / Y. Matsuzawa, J. Li, T. Aoki [et al.] // *Coron. Artery Dis.* -2015. -№ 26 (3). - P. 231-238.

200. Prolyl-hydroxylase inhibition preserves endothelial cell function in a rat model of vascular ischemia reperfusion injury / E. Barnucz, G. Veres, P. Hegedűs [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* -2013. -№ 345 (1). - P. 25-31.

201. Relations between digital thermal monitoring of vascular function, the Framingham risk score, and coronary artery calcium score / N. Ahmadi, F. Hajsadeghi, K. Gill [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* - 2008. -№ 2 (6). - P.

382-388.

202. Restoring the dysfunctional endothelium / E. Osto, G. Coppolino, M. Volpe, F. Cosentino // *Curr. Pharm. Des.* -2007. -№ 13 (10). - P. 1053-1068.

203. Riwanto M. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease / M. Riwanto, U. Landmesser // *J. Lipid Res.* -2013. -№ 54 (12). - P. 3227-3243.

204. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease / F. Fedele, M. Mancone, W.M. Chilian [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* -2013. -№ 108 (6). - P. 387.

205. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction / J.A. Kim, M. Montagnani, S. Chandrasekran, M.J. Quon // *Heart Fail Clin.* -2012. - № 8 (4). - P. 589-607.

206. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics / E. Marzetti, A. Csiszar, D. Dutta [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -2013. -№ 305 (4). - P. 459-476.

207. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease / D.M. Moreira, R.L. da Silva, J.L. Vieira [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* -2015. -№ 15 (1). -P. 1-11.

208. Sahoo Sanghamitra NADPH oxidases: key modulators in aging and age-related cardiovascular diseases? / S. Sahoo, D.N. Meijles, P. J. Pagano // *Clinical Science.* -2016. -№ 130 (5). -P. 317-335.

209. Schmidt D.E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome / D.E. Schmidt, M. Manca, I.E. Hofer // *Trends Cardiovasc. Med.* -2015. -№ 25 (7). -P. 578-587.

210. Schurr A. Glycolysis at 75: Is it Time to Tweak the First Elucidated Metabolic Pathway in History? / A. Schurr, E. Gozal. – New York Heidelberg Lausanne: Frontiers Media SA. - 2015. – 126 P.

211. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial

function testing / Y. Matsuzawa, R.R. Guddeti, T.G. Guddeti [et al.] // *Circ. J.* - 2015. - № 79 (4). - P. 685-694.

212. Serum phosphorus levels are associated with endothelial dysfunction in hypertensive patients / M. Perticone, R. Maio, A. Sciacqua [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2016. - № 4753 (15). - P. 30294-30295.

213. Shaw J. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy / J. Shaw, T. Anderson // *Vasc. Med.* - 2016. - № 21 (2). - P. 146-155.

214. Simon A. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals / A. Simon, G. Chironi, J. Levenson // *Eur. Heart. J.* - 2007. - № 28 (24). - P. 2967-2971.

215. Steven Sebastian Exploiting the Pleiotropic Antioxidant Effects of Established Drugs in Cardiovascular Disease / Sebastian Steven, Thomas Münzel, Andreas Daiber // *Int. J. Mol. Sci.* - 2015. - № 16 (8). - P. 18185-18223.

216. Streeter E. An investigation of the mechanisms of hydrogen sulfide-induced vasorelaxation in rat middle cerebral arteries / E. Streeter, J. Hart, E. Badoer // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* - 2012. - № 385 (10). - P. 991-1002.

217. Sustained release nitrite therapy results in myocardial protection in a porcine model of metabolic syndrome with peripheral vascular disease / J.M. Bradley, K.N. Islam, D.J. Polhemus [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* - 2015. - № 309 (2). - P. 305-317.

218. Systemic peripheral artery relaxation by KCNQ channel openers and hydrogen sulfide / J. Schleifenbaum, C. Köhn, N. Voblova [et al.] // *J. Hypertens.* - 2010. - № 28 (9). - P. 1875-1882.

219. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology / A. Schramm, P. Matusik, G. Osmenda, T.J. Guzik // *Vascul. Pharmacol.* - 2012. - № 56 (5-6). - P. 216-231.

220. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012 [Електронний ресурс] // *Global Health Observatory (GHO)*. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

221. The coronary aiteiy calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk / S.M. Chang, F. Nabi, J. Xu [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - № 54 (20). - P. 872-882.
222. The Global Goals For Sustainable Development [Электронный ресурс] // Bureau of the United Nations Statistical Commission (UNSC). – 2015. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.globalgoals.org/global-goals/good-health/>.
223. Therapeutic potential of sustained-release sodium nitrite for critical limb ischemia in the setting of metabolic syndrome / D.J. Polhemus, J.M. Bradley, K.N. Islam [et al.] // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. - 2015. - № 309 (1). - P. 82-92.
224. Thomas S.R. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / S.R. Thomas, P. K. Witting, G.R. Drummond // Antioxid. Redox. Signal. - 2008. - № 10 (10). - P. 1713-1765.
225. Two weeks of high-intensity interval training improves novel but not traditional cardiovascular disease risk factors in adolescents / B. Bond, E.J. Cockcroft, C.A. Williams [et al.] // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. - 2015. - № 309 (6). - P. 1039-1047.
226. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation: Tutorial / Harris Ryan A., Nishiyama Steven K., Wray D. Walter, Richardson Russell S. // Hypertension. - 2010. - № 55. - P. 1075-1085.
227. Usefulness of retinal microvascular endothelial dysfunction as a predictor of coronary artery disease / A.H. Al-Fiadh, T.Y. Wong, R. Kawasaki [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2015. - № 115 (5). - P. 609-613.
228. World Economic and Social Survey 2007: development in an ageing world. [Электронный ресурс] // New York: United Nations Department of Social and Economic Affairs. - 2007. - Режим доступа до ресурсу: [http://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess\\_archive/2007wess.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/policy/wess/wess_archive/2007wess.pdf).
229. World Population Ageing [Электронный ресурс] // United Nations: Department of Economic and Social Affairs. – 2007. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007/wpp2007.htm>.

230. Yamagata K. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease / K. Yamagata, M. Tagami, Y. Yamori // Nutrition. - 2015. - № 31 (1). - P. 28-37.
231. Zeev V. Coronary Heart Disease: Clinical, Pathological, Imaging, and Molecular Profiles / V. Zeev, R. F. Wilson, D. Garry. – New York Dordrecht Heidelberg London: Springer Science & Business Media, 2012. - 533 P.