

На правах рукописи

ГАРМАШ ОКСАНА ЮРЬЕВНА

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ИХ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2020

Работа выполнена в Институте биомедицинских исследований – филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Дзугкоев Сергей Гаврилович.

Официальные оппоненты:

Тризно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой;

Муратова Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической биохимии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится 03 марта 2021 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 202_ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.038.02
доктор медицинский наук,
доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Патологии сердечно-сосудистой системы выходят на первый план в мире по инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Россия, в том числе не является исключением. Наиболее частой формой этой патологии является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Многолетние исследования центра профилактической медицины отмечают способствующую роль социально-экономического кризиса. Тем не менее, патогенетической основой ИБС является гиперхолестеринемия и гипер-*V*-липопротеинемия, приводящая к атеросклерозу венечных артерий (Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчиников А.Н., Колегова Т.И., Чуркина Н.Н., Кузнецова С.Ю., Крылов В.Н. 2017). Как выявили эпидемиологические исследования, играют роль факторы риска, включающие особенности генетических характеристик и образа жизни. При этой патологии особое внимание уделяют этим факторам и их коррекции с целью предупреждения дальнейшего развития заболевания (Гончарова М.В. 2012; Дорофеева С.Г., Мансимова О.В., Конопля Е.Н., Шелухина А.Н. 2016). На фоне атеросклероза коронарных артерий и ишемии миокарда радикалы кислорода запускают процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющий роль в генезе нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), вазодилататорных и вазоконстрикторных влияний на сосудистую стенку. Окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются наиболее атерогенными и приводят к повреждению эндотелия, его дисфункции (Мельников И.Ю. 2012; Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, et al 2014). Значимую роль в поддержании микроциркуляторной гемодинамики играет оксид азота и другие вазодилататоры. Противостоят этому регуляторы с сосудосуживающим эффектом (Werner N, Junk S, Laufs U. 2003; Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. 2015). К важнейшим особенностям патофизиологии ИБС относится дисфункция эндотелия венечных артерий, в генезе которой играют роль ПОЛ, окислительно-модифицированные ЛПНП и нарушение метаболизма оксида азота. Этот феномен впервые описали в 1986г. P.Ludmer и соавторы. На атеросклеротически измененных участках коронарных артерий, сохраняется парадоксальный вазоспазм в ответ на введение вазодилататора ацетилхолина (Милюков В.Е., Жарикова Т.С. 2016). Исследования в эксперименте и клинике показали роль окислительного стресса в нарушении нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия и развитие дисфункции эндотелия, как причину, предрасполагающую к атеросклерозу в условиях гиперхолестеринемии (Яковлев В.М., Новиков А.И., Кондратьев А.Н., Новиков И.А. 2000; Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. -2001; Lankin VZ, Tikhaze AK. 2017).

Таким образом, одним из патогенетических звеньев развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при ИБС, являются окислительный стресс, нарушение продукции оксида азота (NO) - основного вазодилатирующего фактора, а также гиперхолестеринемия. Принимая во внимание их роль в патогенезе атеросклероза и нарушении коронарной

гемодинамики, становится понятным внимание ученых последнего десятилетия к поиску препаратов, снижающих уровень холестерина (ОХС) в крови и обладающих антиоксидантным действием (Laufs U., Gertz K., Huang Petal. 2000; Qu H, Meng Y, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao Z, Shi DZ. 2018). Такими препаратами оказались ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины и эндогенные антиоксиданты, такие как коэнзим Q₁₀. Существуют данные, что статины могут оказывать антиоксидантное действие, но есть сведения литературы с противоположным значением, поскольку ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы влечет за собой снижение уровня убихинона - коэнзима Q₁₀ в плазме крови (Bellostra S., Ferri N., Bernini F. et al. 2000; Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. 2005; Мартусевич А.К., Карузин К.А. 2015). Довольно многочисленные исследования в эксперименте и в клинике выявили значимую роль убихинона (Q₁₀) в защите от липопероксидации ЛПНП. Отмечена корреляционная зависимость его содержания (Q₁₀) и функциональной сократительной способности миокарда (Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б. 2003, Михин В.П., Харченко А.В., Шарова В.Г., Чернятина М.А., Мальцева Е.В. 2012; Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можая И.В. и др. 2013).

Таким образом, по данным ряда авторов снижение выраженности оксидативного стресса, восстановление биологической активности NO и нормализация обмена холестерина являются основанием для патогенетической терапии. (Kalinowski L., Dobrucki L W., Brovkovich V. et al. 2002; Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. 2015). Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с антиоксидантами эндогенного происхождения коэнзимом Q₁₀ на регуляцию обмена холестерина, оксидативный стресс и NO-образующую функцию эндотелия, позволяет рассматривать такой метаболический подход, эффективным (Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. 2016). Вместе с тем, комплексные исследования, посвященные изучению патогенетических звеньев дисфункции эндотелия при ИБС и разработке способов патогенетической терапии, представлены в литературе весьма недостаточно.

Степень разработанности темы. В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение механизмов нарушений функции эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляторной гемодинамики, включая коронарную систему у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим положением патогенез ИБС связывают не только с атеросклерозом коронарных артерий, но и дизрегуляцией микроциркуляции в кардиомиоците. Ведущая роль в этих механизмах принадлежит оксиду азота внутриклеточному мессенджеру метаболических процессов (Дорофеева С.Г., Мансимова О.В., Конопля Е.Н., Шелухина А.Н. 2016). Он ингибирует адгезию лейкоцитов крови, участвует в окислительно-восстановительных процессах в организме. При этом следует отметить, что NO-образующая функция эндотелия сосудов реагирует на АФК и ПОЛ (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006, Белая О.Л. 2009). Продукты ПОЛ и супероксиданион

радикал O_2^- взаимодействуют с NO с образованием пероксинитрита - сильного окислителя. С созданием ЛП-теории атерогенеза ведущая роль придается гиперхолестеринемии и гипер-В-липопротеинемии (Конопля Е.Н., Шебан Л.Я. 2007, Копнов М.В., Доборджинидзе Л.М., Деев А.Д., Грацианский Н.А. 2011). Следует заметить, что в условиях окислительного стресса, при ишемии миокарда, ЛПНП подвергаются окислительной модификации и эти частицы становятся еще более атерогенными, поскольку теряют аффинность к своим рецепторам. В целом это еще более усугубляет нарушение обмена холестерина и гиперхолестеринемию. Поэтому, становится понятным внимание ученых к каждому из препаратов, снижающих уровень холестерина в крови. Такими препаратами оказались ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - статины. (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. 2014). Данные литературы свидетельствуют об их гипохолестеринемическом действии, влиянии на продукцию NO и ингибирование АФК. Однако имеются данные литературы, что на фоне статинов снижается содержание коэнзимом Q_{10} , необходимого для поддержания нативного состояния ЛПНП (Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. 2015). Анализируя данные литературы, следует отметить комплексную методологию терапии и профилактики ишемии миокарда. Эти литературные сведения и послужили основанием для проведения данного диссертационного исследования, предусматривающего комплексный подход к изучению механизмов развития ИБС, включая метаболические нарушения, разработку и использование для лечения комбинацию традиционных препаратов с ингибитором синтеза холестерина и коэнзимом Q_{10} .

Цель исследования: изучение механизмов метаболических и функциональных нарушений при ишемической болезни сердца и разработка новой патогенетически обоснованной коррекции.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую составляющую у больных ишемической болезнью сердца по функциональным исследованиям: мониторинг артериального давления и электрокардиограммы по Холтеру и велоэргометрии.
2. Оценить фоновую окислительно-восстановительную активность (ПОЛ-АОС), нитрооксидобразующую функцию эндотелия и холестериновый обмен у больных ишемической болезнью сердца.
3. Изучить эффективность комплексного лечения, включающий наряду с традиционными препаратами, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, по данным функциональных и метаболических изменений.
4. Показать гипознергетическую, антиоксидантную роль коэнзима Q_{10} и оценить эффективность комплексного лечения с ингибитором синтеза холестерина и коэнзима Q_{10} у больных ишемической болезнью сердца.

Научная новизна. Впервые использован сравнительный подход к анализу функциональных данных и метаболического статуса, у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса.

На клиническом материале у больных ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения II функционального класса, биохимическими методами установлены механизмы метаболических и функциональных нарушений: некомпенсированное образование продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, сопровождающееся окислительной модификацией липопротеинов низкой плотности и нарушением активности ферментов антиокислительной защиты клеток. В условиях развившегося окислительного стресса показана роль метаболизма оксида азота в генезе вазоконстрикторных проявлений сосудистой системы. Впервые проведен межсистемный анализ (ПОЛ-метаболизм NO), функциональных и других биохимических показателей.

Разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия, включающая традиционные препараты и ингибитор синтеза холестерина – аторвастатин, и показана эффективность лечения по данным функциональных и метаболических показателей. Использована комплексная методология с применением ингибитора ГМГ-КоА редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ на фоне традиционной терапии, которая оказалась более эффективной, по данным сравнительного анализа функциональных и метаболических показателей данных у больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты данного диссертационного исследования имеют научно-практическое значение. Автором данного исследования установлена роль окислительно-восстановительных процессов в нарушении продукции оксида азота как патогенетического звена дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Отмечены специальные маркеры для ранней профилактики последствий дисфункции эндотелия и повреждения кардиомиоцита. Разработана и использована патогенетически обоснованная методология комплексного лечения, включающая помимо традиционных препаратов ингибитор синтеза холестерина и антиоксидант коэнзим Q₁₀. Показана эффективность комплексного лечения по данным функциональных и метаболических исследований.

Методология и методы исследования. Разработан методологический подход для анализа патогенеза дисфункции эндотелия, включающая определение интенсивности процесса ПОЛ, активности антиокислительной системы (АОС), NO-образующей функции эндотелия и метаболизм холестерина наряду с клинической характеристикой, а также коррекцию выявленных нарушений, ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатином и антиоксидантом коэнзимом Q₁₀. Такая комбинация препаратов для лечения больных ИБС ранее не применялась.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показано, что при ишемии миокарда у больных с ИБС со стабильной стенокардией или без, развивается нарушение окислительно-восстановительного потенциала и функции эндотелия, в развитии которых патогенетическую роль играют нарушения интенсивности ПОЛ, продукции

оксида азота и обмена холестерина. Эти метаболические изменения сопровождаются функциональными и клиническими проявлениями заболевания.

2. Включение в комплекс традиционной терапии ингибитора синтеза холестерина – аторвастатина, выявило позитивные изменения метаболизма холестерина, окислительного стресса и содержания основного вазодилатора оксида азота. При этом выраженность болевого синдрома и частота ангинозных приступов снижается и имеет место улучшение самочувствия больного.

3. Применение комбинированного лечения с ингибитором ГМГ-КоА редуктазы и антиоксидантом коэнзимом Q₁₀, явилось подтверждением патогенетических звеньев дисфункции эндотелия и оказалось наиболее эффективным в регулировании метаболических нарушений и достижения позитивных клинических изменений у больных ИБС.

Степень достоверности и апробации работы. Статистическая значимость полученных данных подтверждена методами вариационной статистики. Статистическую достоверность различий проверяли t- критерием Стьюдента.

Результаты диссертационного исследования были обсуждены на конференциях: III международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2012); 8 международная крымская конференция «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии», г. Судак (Крым, Украина, 2012); «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2012); XI научная конференция молодых ученых и специалистов СОГМА «Молодые ученые в медицине» (Владикавказ, 2012); XXII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. (Волгоград, 2013); 9-ая международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань 2013) стендовый доклад; 10 международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань, 2015) стендовый доклад; V съезд физиологов СНГ и V съезд биохимиков России (Сочи-Дагомыс – 2016); II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Сочи – Дагомыс, 2019); IX международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ 2019).

Внедрение результатов исследования. Научная работа, выполнена в ИБМИ Владикавказского научного центра Российской академии наук и внедрена в НИР на кафедру патофизиологии СОГМА, в ИБМИ ВНИЦ РАН отдел патобиохимии и ФГБУ СКММЦ МЗ России г. Беслана.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 работ, из них 5 – в изданиях, включенных в Перечень

рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад авторов и получение результатов, изложенных в диссертации. Отбор клинического материала произведен на базе ФГБУ СКММЦ МЗРФ г. Беслана и проведены биохимические исследования в отделе патобиохимии ИБМИ ВНИЦ РАН, определены современные методы исследования для изучения механизмов нарушения окислительно-восстановительного потенциала клеток, NO-образующей функции эндотелия, метаболизма холестерина у больных ИБС. Определены биохимические маркеры данной патологии.

Работа выполнена лично автором, включая все методы исследования: функциональные, биохимические, а также статистические методы. Аналитико-систематический подход к результатам выявил механизмы формирования дисфункции эндотелия и позволил разработать комплексный подход к лечению у больных ИБС, включающий ингибитор синтеза холестерина и коэнзимом Q₁₀.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационное исследование содержит 157 страниц компьютерного текста: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, общие выводы, практические рекомендации, библиографию и приложение. Библиографический список включает 215 источника литературы, из них 115 отечественных и 100 иностранных авторов. В диссертации содержится 13 рисунков и 24 таблицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследование вошло 150 пациентов трудоспособного возраста с ИБС-стенокардией напряжения II функционального класса (90 мужчин и 60 женщин) (ШОКС, модификация Мареева В.Ю. 2000). В контрольную группу вошли 30 относительно здоровых лиц, (мужчин 16 и женщин 14, средний возраст 44,6±8 лет), с нормальным содержанием в сыворотке крови холестерина и ЛП-фракций. Основную II группу больных с ишемией миокарда, стенокардией напряжения II ФК, составили 75 пациентов, которые были подразделена на 3 подгруппы (А,В,С), в каждую из них вошли по 25 больных, получавшие традиционное лечение (бета-блокаторы-метапролол сукцинат 50 мг 2р в день, антиагреганты – кардиомагнил 150 мг днем, нитраты-эфокс 40мг утром, антагонисты кальция-нормодипин 10мг вечером); III группа - 25 больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие традиционную терапию в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатином в течение 3 месяца, в суточной дозе 1 таблетка (10 мг) вечером ежедневно; IV группа - 25 пациентов ИБС стенокардией напряжения II ФК, получавшие комбинированную терапию, включая коэнзим Q₁₀ по 1 капсуле (30мг) 2 раза в день во время еды- утром и в обед , и также традиционную терапию, V группа -

25 пациентов ИБС стенокардией напряжения II ФК, получающие комбинированную терапию, включая аторвастатин по 10мг на ночь и коэнзим Q₁₀ по 30 мг 2 раза в день во время еды, на фоне приема традиционной терапии. Лечение проводили на фоне стандартной диеты. Изучили интенсивность процессов ПОЛ (Asacawa T. et al. 1980), по данным вторичных продуктов, активности тканевых антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) (Макаревич О.П., Голиков П.П. 1983) в эритроцитах, каталазы (Королюк М.А. и соавт 1988) и церулоплазмина (ЦП) (Камышников В.С., 2003) в сыворотке крови. Определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (NOx) (Метельская В.А., Гуманова Н.Г. 2005), показатели обмена холестерина, общее его содержание, липопротеиновые фракции (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП, триглицериды. У всех пациентов оценивали клиническое течение ИБС, морфологическую и функциональную характеристику сердечной деятельности, методами ЭКГ, суточным мониторингом ЭКГ и АД, а также велоэргометрией.

Все результаты клинических и лабораторных исследований проводили программой «MS Excel» версия 7. Все данные анализировали путем статистики с вычислением среднеарифметических величин, стандартных среднеарифметических ошибок, их средней ошибки и t критерия Стьюдента. Уровнем статистической значимости считали различия, при $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,02$, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нашими исследованиями установлено нарушение окислительно-восстановительного потенциала, выражающееся повышением концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах у больных ИБС на 83,2%. Причиной развития окислительного стресса явилось образование активных радикалов кислорода и угнетение ферментативной составляющей антиокислительной защиты. Результаты показали торможение активности СОД на 52,8%, каталазы на 70,1% и концентрации церулоплазмина на 56,8%. Развивающийся окислительный стресс приводит к снижению содержания оксида азота (NO). Оксид азота, выполняет роль, внутриклеточного медиатора, в регуляции биохимических процессов в норме и при патологических состояниях (Искусных А.Ю. 2004, Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. 2005). Он является эндотелиальным фактором релаксации, образуется из L-аргинина с участием фермента синтазы оксида азота (NOS-3) (Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. и др. 2015; Карузин К.А., Мартусевич А.К, 2015). На фоне окислительного стресса показано существенное уменьшение содержания суммарных метаболитов NO с 68,4 мкмоль до 38,9 мкмоль ($p < 0,001$). Это является показателем дефицита основного вазодилататора на 56,8%. Дефицит NO был одной из причин вазоспазма коронарных сосудов и соответственно наличия стенокардии. Проявлением дисфункции эндотелия является повышение артериального давления - гипертензия, как фактор риска для развития гипоксии миокарда.

Дисфункции эндотелия способствовало нарушение содержание холестерина, гиперхолестеринемия, окислительная модификация В-липопротеинов в печени или в кровеносном русле (Тейлор Д.Д. 2004; Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko 2007; Knight S. 2008; I. Porto, G.L. De Maria, A.M. Leone 2013; Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р. 2017). При ишемическом повреждении миокарда, активация процессов ПОЛ в гепатоцитах при гиперхолестеринемии, может ограничивать процессы распада холестерина в печеночной клетке в условиях атеросклероза (Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М., Жданов Ю.А. 2002; Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006). С другой стороны, холестерин из крови адекватно не утилизируется клетками тканей, вследствие нарушения аффинности ЛП-частиц к своим рецепторам (Raniolo S, Vindigni G, Biocca S. 2016). Источники литературы полностью не раскрывают механизм влияния кардиопротекторов на метаболизм холестерина у больных ИБС при сравнительном анализе действия традиционной терапии. Поэтому был проведен аналитический метод, для оценки эффективности традиционной терапии на обмен липидов у больных ИБС. Наши данные анализа обмена холестерина у больных ИБС, выявили достоверное повышение содержания общего холестерина на 50%, триглицеридов на 118% и ЛПНП на 106%, при одновременном снижении ЛПВП на 54,7%.

Метаболические нарушения, возникающие при ишемии миокарда, являются ведущим звеном в патогенезе ИБС, его клинических проявлений (Благонравов М.Л. 2011; Гончарова М.В. 2012). Актуальным и недостаточно освещенным в литературе является вопрос о разработке методологии, которая позволила бы стабилизировать обмен холестерина, систему ПОЛ-АОС и гомеостаз оксида азота. Такой, методический подход, должен оказывать позитивное влияние на внутрисердечную гемодинамику (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г 2018).

Препараты, используемые в традиционной терапии не вызвали достоверного ингибирования интенсивности ПОЛ – по данным МДА у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК. Отмечалась некоторая позитивная динамика клинической картины, но не метаболических показателей. Традиционная терапия не оказала значительного влияния на интенсивность ПОЛ и ферментативную составляющую АОС (таблица 1).

Лечение больных общепринятыми лекарственными препаратами (бета-блокаторы-метапролол сукцинат, антиагреганты – кардиомагнил, нитраты-эфокс, антагонисты кальция - нормодипин), не способствовало снижению показателей общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и интенсивности СРО. Это побудило нас оптимизировать лечение, использовать ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатин и антиоксидант коэнзим Q₁₀ (таблица 2).

Таблица 1 – Данные характеристики изменений показателей про- и антиоксидантной системы крови у больных ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II функционального класса на фоне комплексной терапии

Показатели	Статистика	Контрольная группа	II группа (А) подгруппа ИБС	II группа (В) подгруппа ИБС	II группа (С) подгруппа ИБС	III группа ИБС	IV группа ИБС	V группа ИБС
МДА (нмоль/мл)	М	17,3	31,7	30,4	30,9	25,6	23,0	20,1
	±m	0,23	0,15 ¹¹¹¹	0,32 ²²²²	0,32 ³³³³	0,09 ⁴⁴⁴⁴	0,23 ⁵⁵⁵⁵	0,08 ⁶⁶⁶⁶
СОД (ед/мл)	М	67,4	35,6	36,2	34,4	47,8	51,0	61,2
	±m	0,52	0,79 ¹¹¹¹	0,67 ²²²²	0,72 ³³³³	0,57 ⁴⁴⁴⁴	0,86 ⁵⁵⁵⁵	0,93 ⁶⁶⁶⁶
Каталаза (нмоль/г/Нв)	М	228,8	160,4	156,6	158,2	183,1	192,4	201,7
	±m	2,33	1,53 ¹¹¹¹	1,83 ²²²²	1,34 ³³³³	0,66 ⁴⁴⁴⁴	2,38 ⁵⁵⁵⁵	0,90 ⁶⁶⁶⁶
Перулоплазмин (мг/л)	М	262,5	149,3±	151,7	158,1	194,0	215,0	239,7
	±m	3,99	3,12 ¹¹¹¹	2,74 ²²²²	1,97 ³³³³	0,89 ⁴⁴⁴⁴	2,35 ⁵⁵⁵⁵	1,04 ⁶⁶⁶⁶
Оксид азота, NO (мкмоль)	М	68,4	38,9	37,9	38	54,2	56,9	60,2
	±m	0,59	0,73 ¹¹¹¹	0,94 ²²²²	0,91 ³³³³	0,81 ⁴⁴⁴⁴	0,95 ⁵⁵⁵⁵	0,70 ⁶⁶⁶⁶
			30		25	25	25	25

Примечание:

- 1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы (А) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
- 2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы (В) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
- 3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы (С) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
- 4444) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно контроля - (больные на фоне приема терапии с агорвастатином)
- 5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (В) - (больные на фоне приема терапии и коэнзима Q₁₀)
- 6666) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно контроля - (больные на фоне приема комплексной терапии)
- 7777) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А) - (больные на фоне приема терапии с агорвастатином)
- 8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля - (больные на фоне приема терапии и коэнзима Q₁₀)
- 9999) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С) - (больные на фоне приема комплексной терапии)

Таблица 2 – Данные характеристики изменений показателей липидного спектра крови больных ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II функционального класса на фоне комплексной терапии

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (A) подгруппа ИБС	II группа (B) подгруппа ИБС	II группа (C) подгруппа ИБС	III группа ИБС	IV группа ИБС	V группа ИБС
Общий холестерин ммоль/л	M	4,30	6,47	6,51	6,54	5,02	5,22	4,87
	±m	0,11	0,13 ¹¹¹¹	0,11 ²²²²	0,10 ³³³³	0,05 ⁴⁴⁴⁴	0,03 ⁵⁵⁵⁵	0,05 ⁶⁶⁶⁶
Общие триглицериды ммоль/л	M	1,23	2,69	3,07	3,05	2,10	2,39	1,94
	±m	0,05	0,20 ¹¹¹¹	0,10 ²²²²	0,11 ³³³³	0,02 ⁴⁴⁴⁴	0,02 ⁵⁵⁵⁵	0,02 ⁶⁶⁶⁶
ХС ЛПВП ммоль/л	M	1,46	0,80	0,71	0,75	1,14	0,90	1,21
	±m	0,02	0,02 ¹¹¹¹	0,03 ²²²²	0,01 ³³³³	0,02 ⁴⁴⁴⁴	0,006 ⁵⁵⁵⁵	0,01 ⁶⁶⁶⁶
ХС ЛПНП ммоль/л	M	2,68	5,53	5,57	5,50	3,32	4,46	2,97
	±m	0,17	0,12 ¹¹¹¹	0,11 ²²²²	0,12 ³³³³	0,06 ⁴⁴⁴⁴	0,06 ⁵⁵⁵⁵	0,02 ⁶⁶⁶⁶
Кoeffициент атерогенности %	M	3,3	5,46	5,51	5,54	2,96	4,74	3,87
	±m	0,11	0,13 ¹¹¹¹	0,11 ²²²²	0,09 ³³³³	0,05 ⁴⁴⁴⁴	0,02 ⁵⁵⁵⁵	0,05 ⁶⁶⁶⁶
n		30	25	25	25	25	25	25

Примечание:

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы (A) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
 2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы (B) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
 3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы (C) относительно контроля - (больные на фоне приема традиционной терапии)
 4444) – p<0,001, 444) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно контроля - (больные на фоне приема терапии с аторвастатином)
 5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (B) - (больные на фоне приема терапии и коэнзима Q10)
 6666) – p<0,001, 666) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно контроля - (больные на фоне приема комплексной терапии)
 7777) – p<0,001, 777) – p<0,01 достоверность II-ой группы (A) - (больные на фоне терапии с аторвастатином)
 8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля - (больные на фоне приема терапии и коэнзима Q10)
 9999) – p<0,001, 999) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (C) - (больные на фоне приема комплексной терапии)

Комбинация препаратов стандартной терапии с аторвастатином - ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, показало статистически достоверное снижение данных обмена холестерина плазмы крови при ишемии миокарда (рисунок 1). Эти изменения метаболизма холестерина, способствовали улучшению реологических свойств крови, а также гемодинамики в кардиомиоцитах. Следовательно, комбинация терапии гемодинамического плана и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина вызывает достоверное понижение холестерина, его бета-липопротеиновой фракции и повышение содержания антиатерогенных ЛПВП. Эти изменения обмена холестерина происходят в условиях ингибирования окислительного стресса, что также является важным фактором снижения атерогенности ЛПНП.

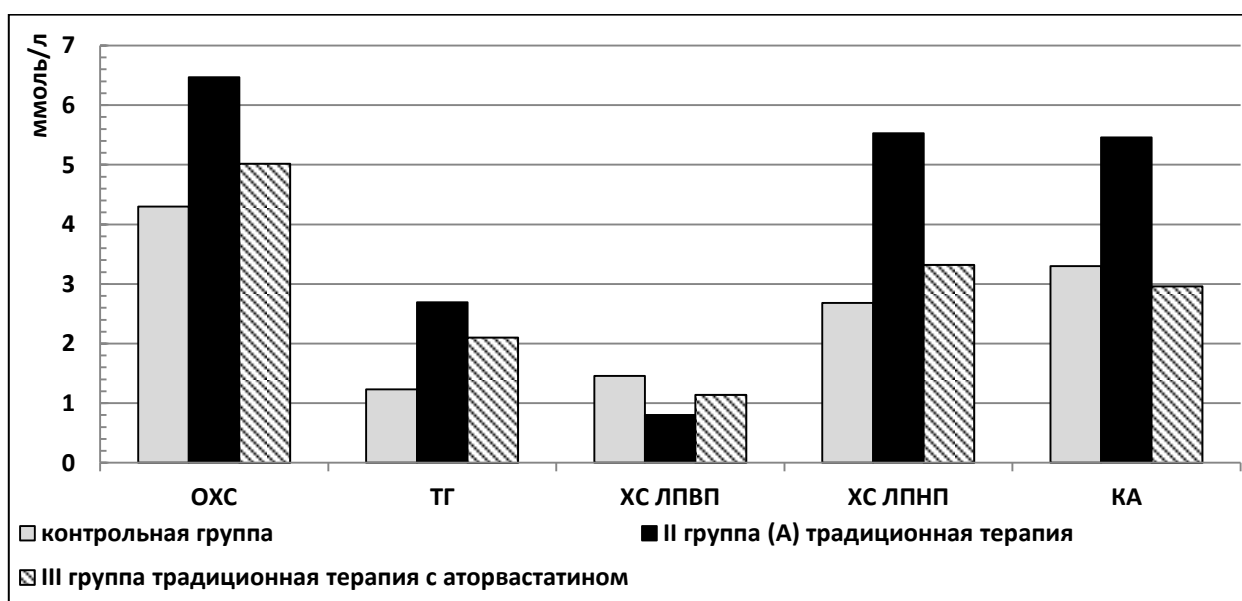


Рисунок 1 – Данные обмена холестерина у больных ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II функционального класса (норма, традиционная терапия, традиционная терапия и аторвастатин)

Как видно из рисунка 1, снижение данных характеризующих липидное зеркало плазмы крови при ИБС III группы в комбинации с аторвастатином в сравнении со II (А) группой, позитивно изменились, что в процентном отношении составило: концентрация общего холестерина снизилась на 77,5%, триглицеридов на 78%, ЛПНП на 60% и КА на 54,2%. Содержание ЛПВП напротив повысилось на 42,5%.

Комплексная терапия, включающая стандартные препараты и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин), вызвала повышение антиоксидантного уровня в эритроцитах и плазме крови. Эти результаты идут в унисон с данными литературы (Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., 2003). Лечение с аторвастатином оказало влияние на активность ферментов АОЗ, СОД, каталазы и концентрацию ЦП и показатели которых соответственно повысились по сравнению с данными на фоне традиционной терапии (рисунок 2).

Одновременно с этим возросла концентрация суммарных метаболитов NO на 39,3% ($p < 0,001$), СОД на 34,2% ($p < 0,001$), каталазы на 14,1% ($p < 0,001$) и церулоплазмина на 129,9% ($p < 0,001$).

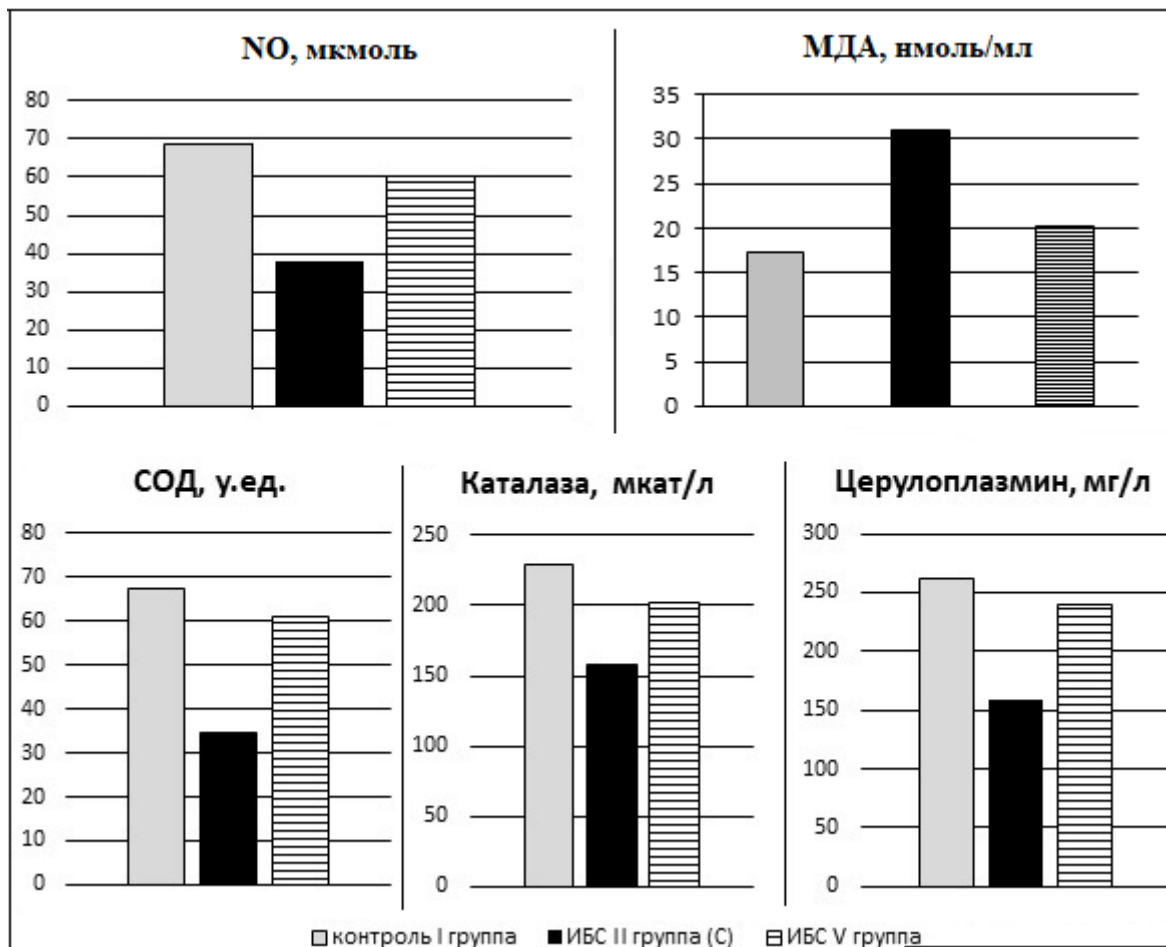


Рисунок 2 – Данные показателей про- и антиоксидантной системы у больных ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II функционального класса (норма, стандартная терапия и комбинированное лечение с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀)

На основании полученных данных следует отметить, что коэнзим Q₁₀, являясь важным переносчиком электронов в дыхательной цепи забирает электроны из разных источников и обеспечивает адекватное биологическое окисление, а также сопряжение окисления с окислительным фосфорилированием. Сопряжение этих процессов генерирует на внутренней мембране митохондрий электрохимический градиент, являющийся фактором восстановления энергообеспечения и функциональной способности миокарда. Таким образом, следует отметить, что обладая выраженными антиоксидантными свойствами коэнзима Q₁₀, способствует восстановлению молекулярной структуры фосфолипидов клеточных мембран и снижает содержание атерогенных факторов в крови.

В целом, анализ влияния патогенетически обоснованной терапии на систему ПОЛ и АОС в крови у больных ИБС демонстрирует значительное повышение результатов сравнительно с данными на фоне одного аторвастатина. Эти результаты подтверждают эффективность патогенетически

обусловленной терапии, включая ферментативную составляющую. Положительный эффект развивался в течение всей терапии и достигал максимума в конце 3-го месяца лечения.

У третьей группы больных проводили комплексное лечение (аторвастатин + коэнзим Q₁₀). Данные показали снижение содержания МДА на 65% (p<0,001) и повышение активности основных ферментов антиокислительной защиты: СОД на 77,9% (p<0,001), каталазы на 27,4% (p<0,001), концентрации церулоплазмина на 58,4% (p<0,001) и NO на 51,6% (p<0,001).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют эффективность комбинированной терапии на метаболические показатели в динамике лечения. Угнетение процесса ПОЛ и снижение бета-липопротеинов способствует восстановлению аффинности apo-B-100 ЛПНП к своим рецепторам, что способствует снижению уровня холестерина и его фракций в плазме крови. Данные показали снижение показателей обмена холестерина у больных V группы, получающие традиционную терапию в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀. По сравнению с II группой (С) на фоне традиционной терапии. Концентрация общего холестерина снизилась на 74,4%, триглицеридов на 63,6%, ЛПНП на 54% и КА на 69,8%. Содержание ЛПВП, напротив, повысилось на 61,3%, это и являлось основным показателем антиатерогенного эффекта данной комбинации. Произошло улучшение клинической картины у пациентов, уменьшение частоты ангинозных приступов. Пациенты стали отмечать некоторое субъективное улучшение: выявлено урежение пульса, снижение кровяного давления, что способствовало улучшению самочувствия больного. Помимо этого у пациентов оценивали клиническое течение ИБС, морфологическую и функциональную характеристику сердечной деятельности, методами ЭКГ, суточным мониторингом ЭКГ и АД. Главным клиническим признаком стенокардии являлся болевой синдром различной локализации, как правило, в области груди, которая возникала во время физической нагрузки и проходила в покое, это и послужило основанием для дальнейшего проведения холтеровского мониторинга ЭКГ и АД.

Во время суточного мониторинга ЭКГ, определяли среднюю ЧСС в дневное и ночное время, максимальную ЧСС при физической нагрузке, количество диагностически значимых эпизодов депрессии сегмента ST за сутки и глубину депрессии сегмента ST.

При первичном мониторинге пациентов II группы (А подгруппы) эпизодов депрессии сегмента ST было зарегистрировано у 10 пациентов 1,6±0,72 мм, у II группы (В подгруппы) - 5 пациентов 1,5±0,21 мм, а у II группы (С подгруппы) выявлено 8 пациентов 1,4±0,14 мм. После 3 месяцев стандартной терапии с применением аторвастатина, достоверной динамики количества эпизодов депрессии сегмента ST у III группы пациентов с 1,7±0,29 мм до 1,6±0,19 мм не выявлено и глубины депрессии сегмента ST с 1,6±0,72 мм до 1,0±0,12 мм также не наблюдалась. После 3 месяцев терапии с применением коэнзима Q₁₀ у IV группы отмечалось достоверное уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST с 1,8±0,17 мм до 1,4±0,02 мм на 22,2%

($p < 0,02$), а глубина депрессии сегмента ST уменьшилась с $1,5 \pm 0,21$ мм до $1,0 \pm 0,1$ мм на 33,3% ($p < 0,05$). У больных V группы, на фоне комбинированной терапии аторвастатина и коэнзима Q₁₀, зафиксирована достоверная динамика. Отмечалось снижение количества эпизодов депрессии сегмента ST с $1,8 \pm 0,11$ мм до $1,3 \pm 0,01$ мм на 27,7% ($p < 0,001$), а также глубина депрессии сегмента ST снизилась с $1,4 \pm 0,14$ мм до $0,8 \pm 0,01$ мм, на 42,8% ($p < 0,001$). Динамика показателей среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторирования АД представлена в виде рисунка 3.

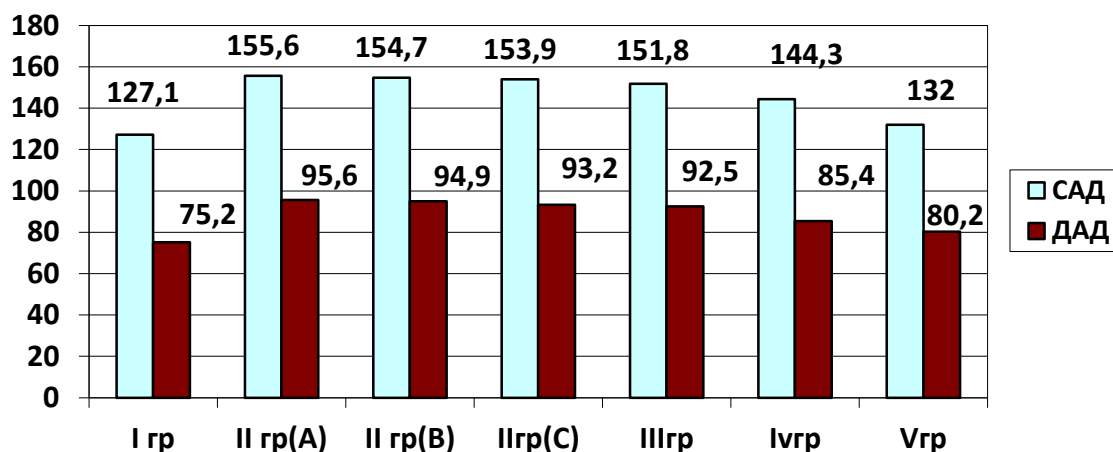


Рисунок 3 – Изменение показателей динамики среднесуточного артериального давления по данным холтеровского мониторирования артериального давления (СМАД) у больных ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II функционального класса

Данные представленные на рисунке 3 показывают значимое снижение показателей артериального давления (систолического и диастолического).

При суточном мониторинге АД у пациентов II группы всех трех подгрупп (А, В, С) отмечались повышенные цифры артериального давления. У больных III группы на фоне приема традиционной терапии с применением аторвастатина не было обнаружено достоверного снижения АД, САД снизилось с 155,6 до 151,8 мм.рт.ст. всего на 2,4%, а ДАД с 95,6 до 92,5 мм.рт.ст на 3,2%. У пациентов IV группы на фоне приема коэнзима Q₁₀ в сочетании с традиционной терапией отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления: САД снизилось на 6,7% ($p < 0,02$), ДАД на 10% ($p < 0,02$). После 3 месяцев традиционной терапии в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀ выявлено достоверное снижение артериального давления, САД снизилось также на 14% ($p < 0,01$), а ДАД на 13,9% ($p < 0,01$).

Подводя итоги комплексной терапии, у пациентов ИБС II ФК, следует отметить ее эффективность для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и прежде всего для адекватного функционирования миокарда, обладающего высоким уровнем энергетического обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фундаментальные и клинические данные послужили основанием для разработки комплексной методологии лечения, включая ингибитор ГМГ-КоА редуктазы аторвастатин и антиоксидант эндогенного происхождения - коэнзим Q₁₀.

Комплексная терапия, включающая препараты традиционной терапии, и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин) и коэнзим Q₁₀, способствовала снижению уровня общего холестерина, окисленных производных ЛПНП и повышению ЛПВП, в условиях ингибирования ПОЛ и повышения антиоксидантного статуса. Эффективность лечения развивалась в динамике на фоне терапии и достигала максимума в конце 3-го месяца от начала терапии. Наиболее достоверные изменения показателей общего холестерина и триглицеридов, а также ЛПВП и ЛПНП выявлены после 3-х месячной терапии. При включении в терапию ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина, нами показана нормализация данных липидограммы у пациентов III группы. Возможно полагать, что ингибирование процесса липопероксидации и препятствие для окислительной модификации бета-липопротеинов, благоприятствует восстановлению комплентарности *apoB-100* ЛПНП к собственным рецепторам и утилизации холестерина клетками. Применение коэнзима Q₁₀ было обосновано его антиоксидантным действием, одновременно он поддерживает восстановленную форму L-токоферола (Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можяева И.В. и др. 2013). Будучи III фактором дыхательной цепи обеспечивает синтез АТФ в клетках сердца. Исследования показали, что его содержание снижается, так как и холестерин и углеводородный радикал коэнзима Q₁₀ синтезируется из мевалоновой кислоты. Коэнзим Q₁₀ может быть конкурентным ингибитором синтеза холестерина, что подтвердили наши результаты.

У больных ИБС, на фоне комбинированной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀, отмечена достоверная позитивная динамика, свидетельствующая о снижении количества эпизодов депрессии сегмента ST с $1,8 \pm 0,11$ мм до $1,3 \pm 0,01$ мм на 27,7% ($p < 0,001$), а также снижении глубины депрессии сегмента ST с $1,4 \pm 0,14$ мм до $0,8 \pm 0,01$ мм на 42,8% ($p < 0,001$).

Таким образом, полученными данными установлены патогенетические звенья дисфункции эндотелия, включающие интенсификацию ПОЛ, ингибирование АОС, NO-образующей функции эндотелия и гипер-В-липопротеинемии (рисунок 4). Эти фундаментальные исследования позволили разработать и применить более эффективный способ лечения, включая ингибитор синтеза холестерина – аторвастатин и антиоксидант повышающий энергообразование - коэнзим Q₁₀.

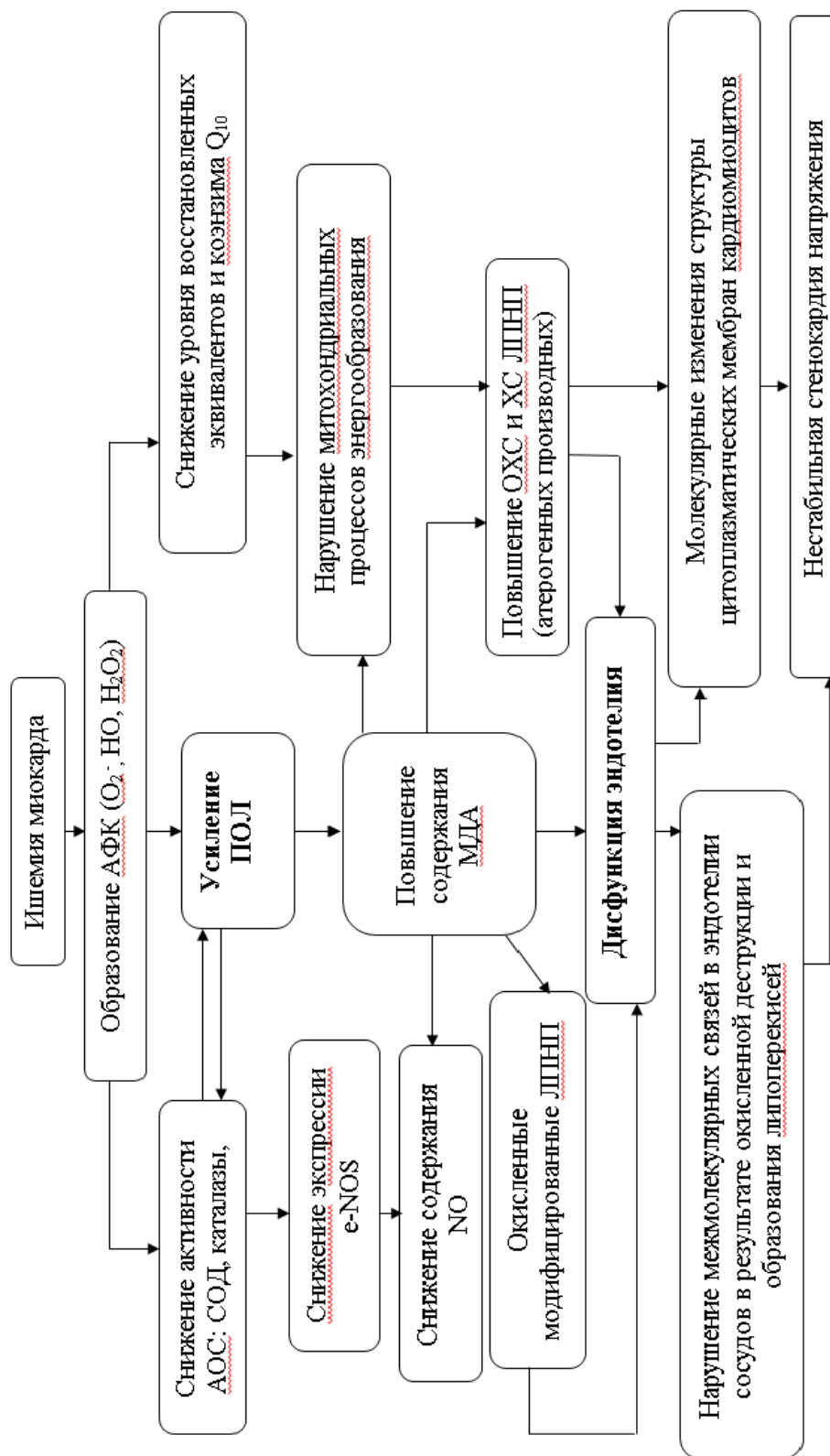


Рисунок 4 – Патофизиологические механизмы метаболических нарушений у больных с ишемической болезнью сердца

ВЫВОДЫ

1. ИБС II ФК со стенокардией напряжения у обследованных больных характеризуется выраженной ишемией миокарда, о чем свидетельствует

образование активных радикалов кислорода, индуцирующие процесс ПОЛ и угнетение NO-образующей функции эндотелия. Эти метаболические изменения можно характеризовать как дисфункцию эндотелия.

2. Патогенетическую роль в развитии дисфункции эндотелия у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК играет нарушение обмена холестерина, повышение содержания общего холестерина, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. Окисленно-модифицированные ЛПНП оказываются более атерогенными.

3. Разработанная методология комплексной терапии, которая включает комбинацию ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина и антиоксиданта эндогенного происхождения коэнзима Q₁₀, свидетельствует об ингибировании липопероксидации, повышении содержания суммарных метаболитов NO и устранении фактора риска атерогенеза-гиперхолестеринемии и гипер-В-липопротеинемии.

4. Положительный сдвиг окислительно-восстановительного потенциала, вызываемый совокупным применением ингибитора синтеза холестерина аторвастатина и коэнзима Q₁₀, в сочетании с препаратами традиционной терапии, создает оптимальные условия для энергообразования и одновременно способствует повышению антиишемического потенциала кардиомиоцитов.

5. Эффективность комплексного лечения больных ИБС при сравнительном анализе, оказывается существенно более значимой и проявляется уменьшением частоты ангинозных приступов, выраженности болевого синдрома, а также нормализацией кровяного давления и снижением величины депрессии сегмента ST, что препятствует дальнейшему прогрессированию заболевания и восстановлению жизнедеятельности больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ИБС II ФК со стенокардией напряжения для более раннего и полного выявления метаболических изменений в миокарде, считаем целесообразным, наряду с исследованием обмена холестерина, выявление характера изменений в системе ПОЛ-АОС и NO-образующей функции эндотелия.

2. Применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина считаем необходимым на фоне гиперхолестеринемии и гипер-В-липопротеинемии, поскольку основным патогенетическим звеном нарушения внутрисердечной гемодинамики является атеросклероз коронарных артерий.

3. Для повышения эффективности лечения рекомендуется использование комбинированной терапии аторвастатина с коэнзимом Q₁₀, поскольку эта комбинация способствует ингибированию окислительного стресса, энергообразованию и регуляции содержания холестерина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные рекомендации по применению комбинированной терапии с препаратом ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином и коэнзимом Q₁₀, с целью

регуляции обмена холестерина и ингибирования окислительного стресса, является эффективной. Главным маркером эффективности проведения дальнейших исследований может быть применение убихинона (Q₁₀) с целью профилактики ишемии миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) – патогенетическое звено эндотелиальной дисфункции при различных патологиях. / Ф.С. Дзугкоева, **О.Ю. Гармаш**, О.М. Мрикаева [и др.] // «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине»: сб. науч. тр. – Санкт-Петербург, 2012. – Т.1. – С. 7-9.

2.* Дзугкоева, Ф.С. Биохимические и функциональные показатели сыворотки крови у больных с ишемической болезнью сердца II ФК / Ф.С. Дзугкоева, О.Ю. Гармаш // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т.14, Вып. 22. – С. 109-112.

3. **Гармаш, О.Ю.** Роль метаболических нарушений в развитии эндотелиальной дисфункции у больных ИБС II ФК / **О.Ю. Гармаш**, С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева // III международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ, 2012. – Ч.1. – С. 99-101.

4. **Гармаш, О.Ю.** Влияние комплексного лечения на показатели ПОЛ и активности ферментов АОС у больных ИБС II ФК / **О.Ю. Гармаш**, Ф.С. Дзугкоева, Е.А. Такоева // 8-я Международная крымская конференция «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии». – Судак, 2012. – С. 20.

5.* Дзугкоева, Ф.С. Патогенетическое обоснование комплексного лечения с аторвастатином больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией / Ф.С. Дзугкоева, О.Ю. Гармаш, И.В. Можаяева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15, Вып. 23. – С. 38-42.

6. Дзугкоева, Ф.С. Функциональные и метаболические нарушения у больных с ишемической болезнью сердца / Ф.С. Дзугкоева, **О.Ю. Гармаш**, И.В. Можаяева // Материалы 5-ой региональной научно-практической конференции "Новые технологии в рекреации здоровья населения". – Владикавказ, 2012. – С. 166-169.

7. Влияние комплексного лечения аторисом и коэнзимом Q₁₀ на метаболические показатели крови у больных ИБС II ФК / Ф.С. Дзугкоева, **О.Ю. Гармаш**, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева // Материалы XXII съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. – Волгоград, 2013. – С. 149.

8. Влияние комплексного лечения на метаболические и функциональные показатели у больных ИБС / **О.Ю. Гармаш**, С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева [и др.] // Материалы IX-ой международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной

медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения». – Астрахань, 2013. – С. 52-53.

9. Комбинированная терапия больных ИБС II ФК коэнзимом Q₁₀ и аторвастатином / **О.Ю. Гармаш**, Ф.С. Дзугкоева, С.Г. Дзугкоев [и др.] // Сборник материалов X международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения». – Астрахань, 2015. – С. 23-26.

10. Биохимические механизмы развития дисфункции эндотелия при различных патологиях / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, **О.Ю. Гармаш** [и др.] // V съезд физиологов СНГ и V съезд биохимиков в России. Конференция ADFLIM: сб.науч.тр. – Сочи-Дагомыс, 2016. – Т.2 – С. 195.

11. Дзугкоев, С.Г. Анализ метаболических нарушений у больных ИБС II функционального класса и их коррекция регулятором синтеза холестерина / С.Г. Дзугкоев, **О.Ю. Гармаш**, Ф.С. Дзугкоева // II-ой объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды»: сб.науч.тр. – Сочи-Дагомыс, 2019. – Т.1. – С. 94.

12. *Участие биохимических систем в патогенезе эндотелиальной дисфункции / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, **О.Ю. Гармаш** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. <http://www.science-education.ru/article/view?id=28713>.

13. Механизмы нарушения функции эндотелия при патологиях различного генеза / С.Г. Дзугкоев **О.Ю. Гармаш**, Ф.С. Дзугкоева [и др.] // Достижения научных исследований в области здравоохранения. – 2019. – Т.16. – С. 92-95.

14. Дзугкоев, С.Г. Механизмы нарушения функции эндотелия при метаболическом синдроме беременных и у больных с ИБС II ФК / С.Г. Дзугкоев, **О.Ю. Гармаш**, А.И. Тедтеева // Материалы IX-ой международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ, 2019. – С. 91-94.

15. *Пат. № 2737416 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61К 31/4025, А61Р 9/10. Способ диагностики и лечения эндотелиальной дисфункции при метаболических нарушениях у больных с ишемической болезнью сердца второго функционального класса / Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр "Владикавказский научный центр Российской академии наук"(ВНЦ РАН). – № 2020105510; заявл. 05.02.2020; опубл. 30.11.2020; Бюл. № 34. – 2 с.

16.* Дзугкоев, С.Г. Влияние гипополипидемической терапии на уровень окислительного-восстановительной активности клеток у больных ИБС / С.Г. Дзугкоев, **О.Ю. Гармаш**, Ф.С. Дзугкоева / Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т.27, №3. – С. 60-63.

17. Dzugkoev, S.G. Pathogenetic Substantiation of the Endothelial Dysfunction Correction in Ischemic Heart Disease of II Functional Class / S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva **O.Yu. Garmash** // Advances in Health Sciences Research Proceedings

of the International Conference "Health and Wellbeing in Modern Society". – 2020. – Vol.28. – P. 139-143.

18. Influence of Enos Expression Regulators on Changes in the Endothelium Function Under the Intoxication Syndrome / S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva **O.Yu. Garmash** [et al.] // Advances in Health Sciences Research, Proceedings of the International Conference "Health and Wellbeing in Modern Society". – 2020. – Vol. 28. – P. 115-118.

*** – работа, опубликована в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

•АГ	- артериальная гипертензия
•АД	- артериальное давление
•АОЗ	- антиокислительная защита
•АОС	- антиокислительная система
•АФК	- активные формы кислорода
•ВЭМ	- велоэргометрия
•ДАД	- диастолическое артериальное давление
•ИБС	- ишемическая болезнь сердца
•ИВ	- индекс времени
•ИМ	- инфаркт миокарда
•ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
•ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
•МДА	малоновый диальдегид
•ПОЛ	- перекисное окисление липидов
•САД	- систолическое артериальное давление
•СМАД -	- суточное мониторирование артериального давления
•CoQ ₁₀	- коэнзим Q ₁₀
•СОД	- супероксиддисмутаза
•ТГ	- триглицериды
•ФК	- функциональный класс
•ХМЭКГ	- суточное мониторирование электрокардиограммы
•ЦП	- церулоплазмин
•ЧСС	- частота сердечных сокращений
•ЭКГ	- электрокардиограмма
•NO	- оксид азота