

ИНСТИТУТ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
«ВЛАДИКАВКАЗСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Дзугкоев Сергей Гаврилович

Владикавказ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современные представления о этиопатогенезе ИБС	15
1.2. Перекисное окисление липидов в норме	17
1.3. Окислительный стресс и NO-образующая функция эндотелия.....	21
1.4. Статины и оксидативный стресс	27
1.5. Традиционные способы лечения ИБС и с применением статинов.....	29
1.6. Использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы статинов в практике лечения кардиологических пациентов	32
1.7. Коэнзим Q ₁₀ как антиоксидант. Применение его в комплексном лечении больных ИБС	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Общая клиническая характеристика больных	40
2.3. Лекарственные препараты, примененные в исследовании.....	41
2.4. Биохимические методы исследования	42
2.4.1. Исследование содержание ТАГ в сыворотке крови	42
2.4.2. Определение общего холестерина (ОХС) по методике Илька, с помощью реакции с уксусным ангидридом	42
2.4.3. Выявление холестерина α -липопротеидов (α -ХС)	43
2.4.4. Изучение степени перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов	43
2.4.5. Оценка состояния антиоксидантной системы по активности каталазы	44
2.4.6. Оценка состояния антиоксидантной системы по активности супероксиддисмутазы крови и концентрации церулоплазмينا	44
2.5. Функциональные методы исследования.....	45
2.5.1. Электрокардиографическое исследование	45
2.5.2. Суточное мониторирование электорокардиограммы (ХМЭКГ).....	45
2.5.3. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД).....	48

2.5.4. Велоэргометрия.....	49
2.6. Статистический анализ всех исследований в работе	51
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1. Результаты клинико-биохимического обследования больных ИБС стенокардией напряжения II ФК до назначения терапии	52
3.1.1 Общая характеристика контрольной группы (группа I) относительно здоровые лица.....	52
3.1.2. Общая характеристика больных II группы (А подгруппы) ИБС II ФК стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до лечения аторвастатином)	52
3.1.3. Общая характеристика больных II группы (В подгруппы) ИБС II ФК, стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до приема коэнзима Q ₁₀)	55
3.1.4. Общая характеристика больных II группы (С подгруппы) ИБС II ФК, стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до применения комбинированной терапии).....	57
3.2. Показатели системы ПОЛ-АОЗ и липидного спектра крови у больных ИБС стенокардией напряжения ФК II, до начала терапии	60
3.2.1. Показатели про-и антиоксидантной системы и обмена холестерина у больных II группы (А подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК на фоне традиционной терапии, до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина.....	60
3.2.2. Показатели липидного спектра крови у больных II группы (А подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК на фоне традиционной терапии, до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина	64
3.2.3. Изменение показателей ПОЛ-АОС и липидных фракций крови у больных II группы (В подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК, на фоне традиционной терапии	68
3.2.4. Изменение показателей ПОЛ-АОЗ и липидных фракций крови у больных II группы (С подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК, на	

фоне приема комбинированной терапии с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q ₁₀	72
3.3. Влияние разных вариантов терапии на биохимические показатели биохимии крови у больных ИБС	75
3.3.1 Влияние традиционной терапии на системы ПОЛ-АОС у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК - II группы (А, В, С подгрупп)	75
3.3.2. Влияние традиционной терапии на липидный спектр у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК - II группы (А, В, С подгрупп)	77
3.3.3. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных III группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	78
3.3.4. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина в комбинации с традиционной терапией на липидный спектр у больных III группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	80
3.3.5. Влияние коэнзима Q ₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных IV группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	83
3.3.6. Влияния коэнзима Q ₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели липидного спектра у больных IV группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	85
3.3.7. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q ₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных V группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	88
3.3.8. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q ₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели липидного спектра у больных V группы ИБС стабильной стенокардией II ФК.....	91
3.4. Сравнительная характеристика различных показателей крови на фоне проведенной терапии у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК.....	93
3.4.1. Сравнительный анализ показателей липидограммы у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии.....	93

3.4.2. Сравнительная характеристика изменений про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии	95
3.5. Клинические параметры у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК до и после комбинированной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q10	96
3.5.1. Клиническое течение стенокардии	96
3.5.2. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ (Holter)	97
3.5.3. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЕ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию по инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста в мире и в России в том числе. 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-*B*-

липопротеинемии, 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, факторами риска являются особенности генетических характеристик и образа жизни. При этой патологии особое внимание уделяют факторам риска и их коррекции, для предупреждения дальнейшего развития этой патологии. Они во многом универсальны, т.е. для различных форм болезней достаточно изучены (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 образуются активные формы кислорода (АФК), индуцирующие ПОЛ, играющие роль в генезе нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), вазодилататорных и вазоконстрикторных влияний на сосудистую стенку. Окисленные 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 регуляторы. 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, нарушающие метаболизм NO. Этот феномен впервые

описали в 1986г. Pl. Ludmer и соавторы. На атеросклеротически измененных участках коронарных артерий (КА) 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 как одну из главных причин дисфункции эндотелия, предрасполагающих к атеросклерозу в условиях гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете, курении (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, один из патогенетических звеньев развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции ИБС, являются окислительный стресс, нарушение продукции 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 в крови и обладающих антиоксидантным действием (Laufs U., Gertz K., Huang P et al. 2000; Qu H, Meng Y, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao Z, Shi DZ. 2018).

Таковыми препаратами оказались ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины и эндогенные антиоксиданты, такие как Коэнзим Q₁₀. В плане влияния на содержание NO, может участвовать увеличение стабильности mRNA eNOS блокированием геранилизации rhoGTP-азы (O'Connor, R.E., Bossaert L., Arntz H. et al. 2010). Существуют данные, что статины могут оказывать антиоксидантное действие, но есть сведения литературы с противоположным значением (Мартусевич А.К., Карузин К.А. 2015), 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). Коэнзим Q₁₀ является наиболее эффективным антиоксидантом ЛПНП, поддерживает восстановленную форму витамина E, что

подтверждается данными литературы (Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. 2003; Дзугкоева Ф.С. Гармаш О.Ю. Можаяева И.В. Такоева Е.А. 2013). Довольно многочисленные исследования в эксперименте и в клинике выявили значимую роль убихинона (Q_{10}) в генерации аторвастатина и в защите от липопероксидации. Отмечена корреляционная зависимость его содержания (Q_{10}) и функциональной сократительной способности миокарда (Михин В.П., Харченко А.В., Шарова В.Г., Чернятина М.А., Мальцева Е.В. 2012).

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). Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с антиоксидантами эндогенного происхождения коэнзимом Q_{10} 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 при ИБС, посвященные изучению патогенетических звеньев дисфункции эндотелия и разработке способов патогенетической терапии, почти не представлены в литературе.

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 дисрегуляцией 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, участвуют 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., Доборджгинидзе 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. Более того, изменяется молекулярная структура *apo-B100* и ЛПНП теряют аффинность к своим рецепторам. В целом это еще более усугубляет нарушение обмена холестерина и гиперхолестеринемии. 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 и влиянии на продукцию NO и ингибировании АФК. Однако, имеются данные литературы, что на фоне статинов снижается содержание коэнзимом Q_{10} , поскольку его боковая углеводородная цепь формируется из мевалоната - также как и холестерин. Участие коэнзимом Q_{10} в поддержании нативного состояния ЛПНП очень важно, т.к. он поддерживает восстановленную форму витамина E, необходимого для защиты ЛПНП (Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. 2015). Анализируя данные литературы, следует отметить комплексную методологию терапии и предупреждения 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 холестерина 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 гипозенергетическую, антиоксидантную роль коэнзима Q₁₀ и оценить эффективность комплексного лечения с ингибитором синтеза холестерина и коэнзима Q₁₀ 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 антиоксидантной 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, включающий определение интенсивности процесса ПОЛ, активности АОС, NO-образующей функции эндотелия и метаболизм холестерина, наряду, с клинической характеристикой, а также коррекции выявленных нарушений, включающий ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатин и антиоксидант коэнзим 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 вазодилататора 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 достижений 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:

1. III международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2012).

2. 8 международная крымская конференция «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии», г. Судак (Крым, Украина, 2012).

3. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2012).

4. XI научная конференция молодых ученых и специалистов СОГМА «Молодые ученые в медицине» (Владикавказ, 2012).

5. XXII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. (Волгоград, 2013).

6. 9-ая международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении

актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань 2013) стендовый доклад.

7. 10 международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения». (Астрахань, 2015) стендовый доклад.

8. V съезд физиологов СНГ и V съезд биохимиков России.(Сочи-Дагомыс – 2016).

9. II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Сочи – Дагомыс, 2019)

10. IX международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ 2019)

Внедрение результатов исследования. Все материалы научной работы, выполнены в ИБМИ Владикавказского научного центра Российской академии наук и внедрены в НИР на кафедру патофизиологии СОГМА, в ИБМИ ВНЦ 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 получение результатов, изложенных в диссертации. Отбор клинического материала произведен на базе ФГБУ СКММЦ МЗ России г. Беслана и проведены биохимические исследования в отделе патобиохимии ИБМИ ВНЦ 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 диссертации. 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.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиопатогенезе ИБС

Мировая цивилизация вплотную столкнулась с проблемами, вызванными атеросклерозом, начиная с середины XX века. В Российской Федерации в течение последних 50 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является ведущей среди других нозологий (Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. 2002; Буланова Е.Ю. 2013). Эпидемиологические исследования выявили факторы, связанные с образом жизни и генетическими характеристиками. Их влияние способствует возникновению и развитию болезней, обусловленных атеросклерозом, в частности ИБС, они получили название факторов риска (Попов В.В. 2006; Костенко О.В. 2007, Липовецкий Б.М. 2012). Концепция развития факторов риска стала научной основой проведения их профилактики и оптимизации лечения. Биохимические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний используются во всем мире для разработки и реализации, направленных на предупреждение сердечно-сосудистой патологии (Оганов Р.Г. 2006).

Более чем 94% случаев основной причиной развития ишемической болезни сердца является стабильный атеросклеротический стеноз, который отмечается длительное время и функциональный стеноз эпикардиальных сосудов, который также может наблюдаться продолжительное время и конечно же, дисфункция сосудов.

Разрабатывая рекомендации, по диагностике и лечению патологии сердечно сосудистой системы уделяют внимание факторам риска и их коррекции для предупреждения развития этой патологии. Эти факторы риска во многом универсальны и присущи большинству заболеваний сердечно сосудистой системы (Бодров В.Е. 2006; Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В., Миргород Е.Э. Аксенова Т.А. 2008).

Факторами риска ИБС являются:

I Модифицируемые:

- артериальная гипертензия
- сахарный диабет
- повышенный уровень холестерина
- никотин
- избыточная масса тела
- низкая толерантность к физической нагрузке

II Немодифицируемые

- пол мужской
- старше 50 лет возраст
- отягощенность в семейном анамнезе

Каждый предполагающий фактор риска играет роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Комбинация факторов риска существенно повышает возможность развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно таких, как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, атерогенная дислипидемия (Bellostra S., Ferri N., Bernini F. et al. 2000). Наличие различных факторов риска и их комбинация, несомненно, является предрасполагающим клинических проявлений патологии.

Нарушение кровообращения миокарда возникает, когда миокарду требуется в достаточном количестве потребление кислорода, а доставка его по коронарным артериям значительно снижается. Механизм возникновения ишемии может быть в нескольких случаях, когда снижается коронарный резерв и первичное снижение коронарного кровотока. Потребление миокарда в O_2 отмечается по трем факторам:

1. Напряжение стенки левого желудочка
2. Сократительная способность миокарда
3. Частота сердечных сокращений.

Чем больше значение каждого фактора, тем больше отмечается потребление миокарда кислорода (Перова Н.В. 2008).

По последним данным, по определению ВОЗ, ишемическая болезнь сердца, обусловлена нарушением взаимодействия между коронарным кровообращением и

метаболическими потребностями миокарда (E. Joyce, G.E. Hoogslag, D.P. Leong et al. 2013). Бесконтрольное разрастание неорганизованных клеточных масс в интима магистральных артерий и избыточная продукция межклеточного матрикса, считаются главными причинами возникновения и прогрессирования стенозирующих атеросклеротических бляшек (Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. 2004; Бодров В.Е., Тюкавин А.И. 2006).

При ИБС, как правило, присутствует атеросклероз коронарных артерий, вследствие гиперхолестеринемии и гипер-*B*-липопротеинемии (Оганов Р.Г. 2009; Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. 2015). Дислипидемия, атеросклероз и ИБС сопровождаются повышенным образованием в клетке активных форм кислорода и свободных радикалов, индуцирующее перекисное окисление липидов. Окислительный стресс сопровождается снижением содержания оксида азота, приводящий к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию заболевания (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. 2018).

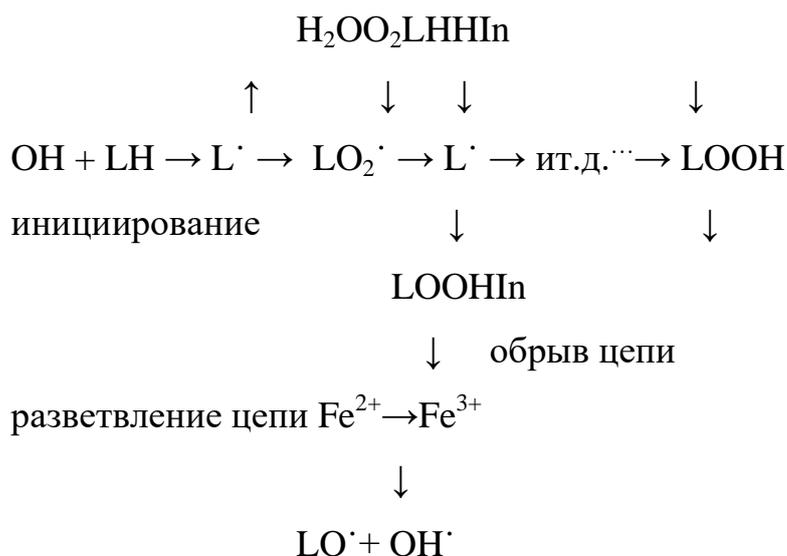
В противоположность этому NO, транспортируется в гладкомышечную клетку сосудов, активирует гуанозинмонофосфат-циклазу (цГМФ) и, конечно же цГМФ-зависимые протеинкиназы, в результате снижается концентрация Ca^{2+} и происходит расслабление сосудов

Таким образом, к важнейшим особенностям патофизиологии ИБС относится дисфункция эндотелия венечных артерий, в генезе которой играют роль ПОЛ, окислительно-модифицированные ЛПНП, нарушающие метаболизм NO. Этот феномен впервые описали в 1986 г. P1. Ludmer и соавт. На атеросклеротически измененных участках коронарных артерий (КА) сохраняется парадоксальный вазоспазм в ответ на введение ацетилхолина, который, как известно, способствует выделению NO и приводит к расширению артерий (Милюков В.Е., Жарикова Т.С. 2016).

1.2. Перекисное окисление липидов в норме

ПОЛ – это физиологический процесс, присущий каждой клеточке в организме. Действию АФК при патологии подвергаются ненасыщенные жирные

кислоты в составе липидов клеточных мембран, преимущественно повреждаются докозагексоновая, арахидоновая и линоленовая кислоты, менее интенсивно – линолевая (Долотовская П.В., Лямина Н.П., Лямина СВ., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., 2002; Гендлин Г.Е. 2005). Отмечены две системы перекисного окисления липидов: первая, аскорбатзависимая неферментная, которая протекает при наличии обязательно кислорода и железа, находится в митохондриях, лизосомах. И вторая ферментативная, НАДФ Н Н⁺ зависимая, характерна только для микросом (Мартусевич А.К., Карузин К.А. 2015). Самое главное отличие между ними заключается в использовании различных восстановителей Fe. У ферментативной системы, источник липоперекисей, выявляется соотношением скоростей 3 стадий, которые представлены ниже: инициирование, разветвление и обрыв цепи:

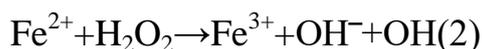
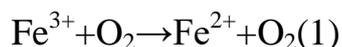


Динамика процесса ПОЛ включает первичные молекулярные продукты – гидроперекиси жирных кислот. Они очень быстро распадаются. После распада первичных и появляются вторичные продукты ПОЛ, в частности МДА. (Попов В.В., 2006, Костенко О.В., 2007). Все процессы липидпероксидации приводят к резкому нарушению химической структуры мембран и целостности клетки (Искусных А.Ю. 2004; Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006).

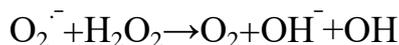
Иницирующим фактором ПОЛ могут выступать различные активные формы кислорода: супероксиданион радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot), синглетный кислород (O_2^{2-}) и пероксид водорода (H_2O_2), которые всегда

образуются в доле, соответствующей 5% поглощенного O_2 . Супероксидные радикалы образуются в фагоцитах с участием НАДФ NH^+ и молекулярного кислорода, а также $НАДФ NH^+ + 2O_2 \rightarrow НАДФ^+ + H^+ + 2 \cdot O_2^-$ (Чеснокова Н.П., Панукалина Е.В., Бизенкова М.Н. 2006; Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. 2010).

Сам супероксидный радикал, как и образующаяся из него перекись водорода, малоактивны по отношению к молекулярным компонентам клетки. Но при наличие металлов с данной переменной валентностью (Pb^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+}), оба соединения начинают вступать в реакцию Фентона и образуют гидроксильные радикалы, они и представляют опасность, довольно таки серьезную (Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. 1993; Шумаев К.Б., Губкина С.А., Кумскова Е.М. 2009):



реакция (Фентона)



реакция (Хабера-Вейса).

Но против этой реакций Хабера-Вейса живые клетки воспроизвели несколько моментов защиты. Фермент супероксиддисмутаза (СОД) снижает супероксидные радикалы, катализирует реакцию дисмутации с образованием перекиси водорода:

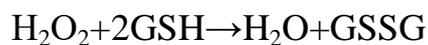


сод

Два остальных фермента – каталаза и глутатионпероксидаза – выделяют перекись водорода:



кат



Главной мишенью гидроксильных радикалов являются липиды мембран, а также нуклеиновые кислоты. Все это – медленно развивающиеся процессы (Шумаев К.Б., Ланкин В.З., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Беленков Ю.Н. 2001).

Гидроксильные радикалы токсичны для клеточных мембран и их проницаемости (Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. 2002). В основе повышения проницаемости лежит полярность, конформационные перестройки фосфолипидов, гидрофильные включения в мембрану. Полиеновые жирные кислоты ответственны за эластические свойства гидрофобной зоны мембран. Появление зараженных группировок в результате перекисного окисления способствует образованию водных пор и нарушению структуры мембраны, возможен даже разрыв (Raha S., Robinson V.H. 2005; Моргунов С.С. 2011).

Сам процесс ПОЛ необходим для нормальной жизнедеятельности клеток. Вместе с тем является молекулярной основой патологии процессов. В физиологических условиях реакционноспособные радикалы регулируются на уровне, необходимом, для протекания нормальных метаболических процессов (Khanna RS, Negi R, Pande D et al. 2012). Известно, активность энзимов мембраны зависит от молекулярной структуры липидов. Следует отметить, что процессы липопероксидации генерирующие липоперекиси, необходимы для синтеза простагландинов, лейкотриенов и регуляции проницаемости мембран (Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедтоева А.И., Такоева Е.А., Маргиева О.И. 2014). Продукты липопероксидации участвуют в процессах фаго- и пиноцитоза. Значение ПОЛ связывают так же с регуляцией процесса окислительного фосфорилирования. Характер молекулярных перестроек приводит к формированию липид-липидных и липид-белковых взаимодействий (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006; Мартусевич А.К., Карузин К.А. 2015).

В итоге, ПОЛ является фактором, модифицирующим свойства биологических мембран, для выполнения важных физиологических функций. При отклонении от условий физиологии активация ПОЛ может через взаимодействие активных форм кислорода с различными белками, изменить механизмы трансмембранной передачи сигнала (Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. 2000, Rikitake Y., Kawashima S., Takeshita S. et al. 2001). Реакционноспособные радикалы вызывают окисление сульфгидрильных белков, угнетают активность энзимов, изменяют уровень энергообразования. К таким белкам относятся в

частности Na^+, K^+ -АТФ-аза. Повышение проницаемости для H^+ (OH^-), ионов калия, приводит к нарушению биоэнергетических функций. Доступность для Ca^{2+} сопровождается повреждением внутриклеточных структур (Моргунов С.С. 2011; Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. 2016).

Перекисное окисление липидов активируется вначале в ишемизированной ткани, далее восстановление кровоснабжения кислородом (реоксигенации), это отмечается при спазмировании коронарных артерий и дальнейшем их расширении. Такой процесс происходит и при формировании тромба и закупорки просвета сосудов, что и отмечается как ишемия. При незамедлительном решении о разрушении тромба в ткани происходит реоксигенация. Известно, что даже в такой момент восстановления быстро растет образование активных форм O_2 , они и повреждают клетку. Итак, даже при таком быстром восстановлении кровообращения, повреждение клеток миокарда идет за счет активации перекисного окисления. ПОЛ и его процессы увеличиваются при переизбытке катехоламинов, ишемии, гипоксии и конечно же стрессе, а также при повышенном содержании активных форм кислорода и снижении АОЗ.

Итак, интенсивность ПОЛ, как универсальная реакция на стрессовые воздействия ограничиваются антиоксидантной системой, в которую ферменты СОД, каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и т.д. Локализация этих ферментов разная: дисмутаза супероксиданионрадикала локализована в цитоплазме, каталаза в в пероксисомах, глутатионпероксидаза в цитоплазме клетки (Перова Н.В, 2008, Оганов Р.Г, 2009). Активация эндогенных антиоксидантов ферментативного характера и повышенное использование неферментативных, способствует возврату системы к исходному уровню (Искусных А.Ю. 2004; Белая О.Л. 2007).

1.3. Окислительный стресс и NO-образующая функция эндотелия

Предрасполагающим к атеросклерозу фактором риска является гиперхолестеринемия (ГХС). Дисфункция эндотелия является ключевым фактором, инициирующим атерогенез и способствующим прогрессированию

атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию ИМ. Эндотелиальные клетки образуют такой барьер, который наблюдается между тканями и кровью, участвуют в образовании большого количества активных биологических веществ. Правильная работа и поддержание выработке биологически активных веществ выявляет поддержку в кровообращении. Эндотелий участвует в возникновении и развитии разных патологических состояний, это его участие не только в регуляции сосудистого тонуса, но и влияние его на процессы тромбообразования, атерогенеза и защиты целостности сосудов. В основе дисфункции эндотелия является нарушение синтеза эндотелиальных механизмов. В итоге эндотелий не может обеспечить баланс состава крови и все это и приводит к нарушению функционирования систем и органов. Обобщая данную проблему, можно с уверенностью сказать, что ключевым звеном в патогенезе различных заболеваний и осложнений, является дисфункция эндотелия. Нарушение функции эндотелия бывает вызвана, метаболическими нарушениями. Доказано, что окисленные ЛПНП являются наиболее атерогенными, обладают токсичностью, вызывают ряд последовательных биохимических реакций, которые могут вызвать вазоконстрикторные реакции и апоптоз сосудистых клеток (Nakamura N., Namazaki T., Jokaji H. 1998; Shoji T., Nishizawa J., Fukumoto M., Shimamura K. 2000, Ланкин В.З. и др., 2018). Нарушение функции эндотелия, накопление липопротеинов в субэндотелиальном пространстве с последующей их окислительной модификацией свободными радикалами (СР) происходит при дисфункции эндотелия. Подвергшиеся окислению липопротеины поглощаются макрофагами стенки сосуда и в ней откладываются. Окисление под влиянием свободных радикалов, это многоступенчатый биохимический процесс, в результате которого, окисляются липиды, нуклеиновые кислоты (Linton MF., Yancey PG., Davies SS., 2000-2015; Хлебус Э.Ю., Мешков А.Н., Ланкин В.З., Орловский А.А., Киселева А.В., Щербакова Н.В., Жарикова А.А., Ершова А.И., Тихазе А.К., Яровая Е.Б., Чазова И. Е., Бойцов С.А. 2017).

В условиях физиологии АФК, образуются и постоянно участвуют в важнейших окислительно-восстановительных реакциях организма. Основным источником активных метаболитов кислорода в аэробно работающих клетках является дыхательная цепь. Другим генератором АФК в организме являются лейкоциты при кислородном взрыве в них. При возбуждении лейкоцитов и фагоцитозе, степень их активности сильно возрастает. Роль АФК двоякая: с одной стороны, они участвуют в поддержании клеточного гомеостаза и внутренней среды организма, уничтожения отмерших клеток. Они оказывают бактерицидное действие, влияют на энергетические процессы. Однако избыток АФК повреждает клетки прямым путем и через свободнорадикальное окисление (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006).

На современном этапе развития науки имеет место большое количество биологических процессов, протекание которых немислимо без участия свободных радикалов или индуцируемых ими продуктов окисления. Эти факты составляют основную биологическую сущность проблемы свободнорадикального окисления в организме и его роли в формировании адаптивных реакций при любой патологии. В патогенезе ИБС участвует микроциркуляторная дисрегуляция. Эндотелий – как эндокринный орган, оказывает влияние на тонус сосудов, тромбообразование, фибринолиз, пролиферацию ГМК и др (Мельников И.Ю. 2012; Lankin VZ, Tikhaze AK. 2017).

Вазодилатирующий эффект оксида азота является фактором релаксации эндотелия (Battinelli R., Loscalso J. 2000; Fukai T., Siegfried M.R., Ushio-Fukai M. et al. 2000).

Оксид азота влияет на освобождение вазоактивных медиаторов, угнетает адгезию лейкоцитов, тромбоцитов. Оксид азота противодействует атерогенным влияниям (Loscalso J. 2001). Продукция NO осуществляется NO-синтазами: 2 из которых, конститутивные - нейрональная NO-синтаза (NOS-1), эндотелиальная NO-синтаза (NOS-3) и индуцибельная (NOS-2). Высокие концентрации оксида азота, образуемые NOS-2, обладают повреждающим цитотоксическим действием (Задюиченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. 2002).

Регулятором сосудистого тонуса является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ангиотензин II (АТII). Процесс превращения ангиотензинпревращающим ферментом происходит на поверхности эндотелия. Вазоконстрикторная и пролиферативная регуляция АТ II осуществляется через рецепторный аппарат. Процесс активации вызывает образование АФК и включается метаболизм арахидоновой кислоты (Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. 2010).

Повышенный уровень холестерина существенно влияет на транспортный механизм L-аргинина для eNOS, вследствие этого имеет место нарушение продукции оксида азота. У больных с гиперхолестеринемией имеются выраженные нарушения окислительного внутриклеточного потенциала. Недостаток кофакторов фермента, в частности, дефицит тетрагидробиоптерина, может иметь генетическую природу. Наравне с оксидом азота NOS-3 при определенных условиях может синтезировать H₂O₂. При гиперхолестеринемии активируется НАД(Ф)Н-оксидаза, а с другой стороны может произойти выключение глутатионового механизма нейтрализации пероксинитрита (Liander L., Soriano F.G., Szubo S. et al. – 2000; Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V., 2002; Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчиников А.Н., Колегова Т.И., Чуркина Н.Н., Кузнецова С.Ю., Крылов В.Н. 2017)

Таким образом, окисленные ЛПНП, способствуют снижению уровня воспроизводства гена NOS-3 и соответственно эндотелиальной NO-синтазы (Gotto A.M.Jr., Farmer J.A. 2001, Goettsch W.G., Gin D.D., Alemao E. 2004). При острой коронарной недостаточности происходит резкое повышение интенсивности свободнорадикальных процессов в миокарде, а реперфузия сопровождается метаболическими и функциональными нарушениями (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Шумаев К.Б. 2008).

Можно считать свободнорадикальной патологией развитие атеросклероза, приводящий к тромбозу сосудов (Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А., Локшина Т.Р. 2002.). Нарушение взаимоотношений между прооксидантами и антиоксидантами, и определяет, развитие, прогрессирование оксидативного

стресса и, в результате, свободнорадикальной патологии (Мартусевич А.К. Карузин К.А. 2015; Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. 2018).

Поэтому важно оценивать реальное соотношение всех взаимодействующих факторов. Таким образом, существует потребность в оценке состояния про-и антиоксидантного равновесия, метаболизма оксида азота и ХС. У больных ИБС с гипертонической болезнью, выявлена сосудистая недостаточность. Артериальная гипертензия сопровождается повышением концентрации эндотелина и снижением содержания NO. Поэтому нарушение функции эндотелия проявляется дисбалансом между эндотелийзависимой вазодилатацией и констрикцией, что несомненно зависит, от состояния периферического сосудистого сопротивления (Beshay E, Carrier S. 2004).

Как показали исследования нескольких лет, в основе развития факторов риска, лежит усиление процессов свободно-радикального окисления (Kumar D., Palace V., Danelisen I. 2001). Развитие атеросклероза характеризуется нарушением защитных факторов, таких как NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин и активируются повреждающие начала: эндотелин-1, тромбоксан-А2, супероксиданион-радикал. Нужно учитывать, образование NO в результате давления потока крови на стенку сосуда, т.е. факторы напряжения сдвига в физиологических условиях (Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V. 2002).

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что оксидативный стресс и нарушение нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия - одна из главных причин дисфункции эндотелия, предрасполагающих к атеросклерозу в условиях ГХС, артериальной гипертензии АГ, сахарном диабете, курении (Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. 2001; Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. 2003).

Оксид азота способен регулировать не только периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление, но и ингибировать синтез эндотелина (Оганов Р.Г. 2009). Остается доказательным участие NO и АФК в генезе эндотелиальной дисфункции (Wolin M.S. 2000). Большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции придается и вместе с тем ренин-ангиотензин-

альдостероновой системе. Периферическая вазоконстрикция и повышенная канальцевая реабсорбция, относятся к факторам, повреждающим сердце (Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. 2010). Эндотелий продуцирует вазоконстрикторные факторы, такие как простагландин H₂ и тромбоксан A₂. При этом увеличение синтеза тромбоксана В₂ наблюдается в крови коронарного синуса и его содержание в моче у пациентов с нестабильной стенокардией и атеросклеротическим поражением сосудов, при повышении концентрации холестерина ЛПНП (Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. 2004; Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. 2012). Основная вазодилаторная роль в интактном эндотелии отведена NO, который непрерывно синтезируется в органах, тканях и клетках ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS): эндотелиальная NOS-3, нейрональная NOS-1 и индуцибельная NOS-2. Нейрональная и эндотелиальная NOS является конститутивными, кальций-зависимыми (Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. 2002). Образование NO происходит в определенном режиме и небольшими порциями тогда, при условии повышение концентрации Ca²⁺. Образовавшийся NO диффундирует к ГМК, активирует цитосомальную гуанилатциклазу, которая вызывает миорелаксацию и вазодилатацию. NO проникает как в стенки сосудов, так и тормозит агрегацию тромбоцитов (Шумаев К.Б., Губкина С.А., Кумскова Е.М. 2009). Другими местными регуляторами являются цитокины, опосредующее влияние на функцию эндотелия в условиях воспалительных реакций. Существует взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови ИЛ-6 и Ил-18 (Liander L., Soriano F.G., Szubo S. et al. 2000).

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что эндотелий сосудов является прямой мишенью для АФК, регулирует местные процессы образования оксида азота, его гомеостаз, реакции пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При этом дисфункция эндотелия связана, как правило, с дисбалансом вазодилаторных и вазоконстрикторных реакций. Повышение экспрессии факторов риска, локальных вазоактивных веществ, при усилении угнетения сосудорасширяющих факторов может приводить к

повреждению структуры сосудистой стенки, адгезии моноцитов, фагоцитирующих перекисно-модифицированные ЛПНП и реагирующих со «скавенджер» рецепторами с образованием пенистых клеток (липидные пятна) и развитию атеросклероза (Porto I., De Maria G.L., Leone A.M. 2013).

1.4 Статины и оксидативный стресс

Патогенетическими факторами развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при ИБС, является окислительный стресс, нарушение продукции NO - основного вазодилатирующего фактора и гиперхолестеринемия. Принимая во внимание роль этих факторов в патогенезе атеросклероза и нарушение коронарной гемодинамики, становится понятным внимание ученых последнего десятилетия к поиску препаратов, снижающих уровень ХС в крови (Laufs U., Gertz K., Huang Petal. 2000; Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Кошлатая О.В. 2013).

Данные литературы свидетельствуют, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины, обладают способностью повышать уровень экспрессии eNOS, несомненно, влекущий за собой увеличение продукции NO. В этом механизме может участвовать увеличение стабильности mRNA eNOS блокированием геранилизации rhoGTP-азы (Schwartz RS, Henry TD. 2002). Снижение концентрации ХС может позитивно влиять на реологические свойства крови, ингибировать активность фагоцитов, обеспечивающих проникновение ХС в стенку сосуда и пролиферацию ГМК (Ludmer PL, A.P. Selwyn TL, Shook RR et al. 1986). В эксперименте у крыс со спонтанной гипертензией установлено увеличение активности сосудистой eNOS, снижение САР в сосудах, и улучшение NO- продуцирующей функции эндотелия (Mullen M.J., Wright D., Donald A.E. et al. 2000). Кроме того, снижается экспрессия рецепторов АТ I и уровень АД в модельных опытах, причем, экспрессия рецепторов АТ I может быть независимым и от влияния статинов (Rikitake Y., Kawashima S., Takeshita S. et al. 2001), эти факторы играют ключевую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции атеросклероза и гипертензии (Borglii C,

Veronesi M., Prandin M.G. et al. 2001; Nickenig G., Harrison D.G. 2002).

Влияние статинов на NO- продуцирующую функцию эндотелия происходит вследствие угнетения продукции АФК в клетках сосудистой системы и увеличения биологической активности NO. Таким образом, ряд авторов считают, что снижение выраженности оксидативного стресса и восстановление биологической активности NO являются ключевыми механизмами положительных эффектов статинов на функцию эндотелия. Они могут быть независимыми от содержания ХС (Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V. 2002). Применение статинов важно для рестенозирования после операций, так как липопероксидация и участие НАД(Ф)Н-оксидазы могут быть вовлечены в патогенез этого заболевания (Griendling K.K., Sorescu D., 2000).

Однако, имеются данные литературы, что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы влечет за собой снижение уровня убихинона коэнзима Q₁₀ в плазме крови, так как его боковая углеводородная цепь формируется из мевалоната - субстрата синтеза не только холестерина (Bellostra S., Ferri N., Bernini F. et al. 2000; Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al 2005). Коэнзим Q₁₀ является наиболее эффективным АО ЛПНП, поскольку поддерживает восстановленную форму витамина Е, что подтверждается литературными данными нашими исследованиями (Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можаяева И.В., Такоева Е.А. 2013). Образующийся при взаимодействии O₂⁻ и NO пероксинитрит может окислять не только липопротеины, но и сами липофильные АО, поэтому роль ферментов, поддерживающих АО, в частности, витамин Е в восстановленной форме принципиально важно (Gotto A.M.Jr., Farmer J.A. 2001; Goettsch W.G., Gin D.D., Alemao E. et al 2004; Мамедов М.Н. 2008).

Такого плана данные, указывают на то, что статины широко применяются в клинической практике, так как им приписывают влияние на факторы атерогенеза - содержание общего холестерина, ХС ЛПНП и др., могут оказывать на состояние про - и антиоксидантной системы. Поэтому в лечении сердечно сосудистой патологии необходимыми считаются статины, т.к. влияют они, прежде всего на обмен холестерина и возможно на состояние системы ПОЛ-АОС и

эндотелиальной NOS-3. Одновременно статины могут оказывать противовоспалительное, антитромбогенное и иммуномодулирующее действие (Осочук С.С., Коробов Г.Д., Буянова С.В. 2012). Роль ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в регуляции обмена ХС рассматриваем как регулирующий сосудистый тонус и гемодинамику в коронарных сосудах. Следовательно, их использование необходимо для проведения в комплексе профилактических и лечебных мероприятий (Маль Г.С., Звягина М.В. 2012; Жилиева Ю.А. 2019).

1.5. Традиционные способы лечения ИБС и с применением статинов

Регуляция сосудистого тонуса с целью профилактики прогрессирующей вазоконстрикции является главной проблемой лечения атеросклероза. Ведущая роль в возникновении атеросклероза является нарушение липидного обмена. В крови т.е. в плазме липиды, соединяются с белками и образуют сложную белково-липидную структура, они и внедряются в стенку артерий и развивается в ней липоидоз, это и есть начальная стадия атеросклероза. При атеросклерозе, нарушение липидного обмена выявляется в проявлении гиперлипопротеидемии и гиперлипидемии. Содержание холестерина и триглицеридов повышается наряду и с фосфолипидами и его основными фракциями. Липиды транспортируются с липопротеидами в крови, среди них отмечают липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды низкой и высокой плотности.

В этом плане ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - статины, могут быть эффективными, оказывая воздействие на основной этиопатогенетический фактор риска развития атеросклероза, ИБС и ГХС (Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д. 2009; Бондар Л.Ю., Белая О.Л., Лазутина О.М. и соавт. 2012)

Вместе с тем, следует отметить, что нормальный уровень общего холестерина получаем не больше чем у 45-50% пациентов, которые принимали ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Постоянный, длительный прием больших доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, может вызывать побочные эффекты, такие как миопатия и рабдомиолиз и ингибирование синтеза убихинона, т.е. коэнзима Q₁₀ (Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. 2005), участвующей в сопряжении биологического

окисления и окислительного фосфорилирования, т.е. синтеза АТФ. Решить проблему можно следующими путями - комбинирование препаратов с различным механизмом действия, т.е. статинов с АО, что позволяет уменьшить дозу первых. Другое направление лечения атеросклероза и ИБС - это борьба с ишемией миокарда, т.е. восстановление адекватного аэробного окисления. Лечение традиционными препаратами, направлена на улучшение гемодинамики в миокарде, поэтому она не относится к эффективной. Более того, сами статины могут способствовать увеличению уровня атерогенных модифицированных ЛПНП в плазме крови больных ИБС, т.е. интенсификации процессов ПОЛ у больных стабильной стенокардией (Столярова В.В. 2000; Грацианский Н.А. 2005). Все эти данные диктуют необходимость поиска альтернативных путей в лечении сердечно-сосудистой патологии (Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. 2004).

Внимание врачей давно привлекает оптимизация метаболизма в миокарде - как один из подходов к лечению ишемии. Наиболее перспективным признают препараты, действующие на внутриклеточный обмен - веществ, оказывающих цитопротекторное действие. Препараты, способствующие восстановлению кардиомиоцитов, могут повышать уровень энергетических молекул, но не столь эффективны в защите АФК. Такие препараты обладают адаптогенным эффектом и вторично могут влиять на региональную и системную гемодинамику (Гендлин Г.Е. 2005; Кобалева Ж., Виллевалде С., Шаварова Е. 2007; Галявич А.С., Салахова Л.Р. 2011).

К ним относится предуктал, обладает в определенной степени стимулирующим действием, антиоксидантных ферментов и их действие на утилизацию кислородных радикалов (Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б., Просенко А.Е. 2003). Ингибирование липопероксидации и образование окисленных ЛПНП, поддерживает физико-химические свойства мембран и, соответственно, сократительную функцию миокарда (Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. 2009). Аналогичным действием обладает милдронат, миксидол (Zheng X, Hu SJ.2005). Тем не менее, нельзя считать, что эти препараты позволяют полностью устранить гипоксический тип

метаболизма. Они эффективны при умеренной гипоксии. В условиях выраженной гипоксии клетка перестает утилизировать ЖК, что приводит к их накоплению (Попов В.В. 2006., Костенко О.В. 2007). Эти препараты, путем включения сукцината в цикл лимонной кислоты, способны прямо повышать содержание восстановленных эквивалентов, окисляемые в дыхательной цепи ишемизированных клеток. В различных экспериментах, на изолированных митахондриях гепатоцита, мексикор, повышал потребление кислорода в несколько раз. Антигипоксическое действие данного препарата исследовано в условиях гиперкапнии и гемической гипоксии, а также гипербарической гипоксии, (Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. 2002).

Установлено, что производные оксипиридина (мексидол) уменьшают уровень ХС преимущественно за счет снижения атерогенных фракций ХС - ЛПНП и повышения уровня ЛВНП. Основным действием его антиатерогенного эффекта, является гипотриглицеридемическое действие, его способность снижать уровень липоперекисей и увеличивать содержание ЛПВП (Лукьянова И.Ю. 2001; 2007; Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Мицнер Б.О. 2009).

Систематическое применение пациентами больше 3 месяцев мексидола, снижает объем поражений в аорте продуктами липопероксидации. В клинике это выражалось в увеличении толерантности к физической нагрузке, снижение болевых приступов ишемии и в некоторых случаях даже безболевых. Основным действием этого препарата является положительный эффект курсового применения мексидола. В эксперименте, препараты коэнзим Q₁₀ и мексидол обнаружили клиническую эффективность данной комбинации у таких больных со стабильной стенокардией (Крылов В.Н., Лукьянова Л.Д., Корягин А.С., Ястребова Е.В. 2000; Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. 2015).

Применение препарата мексидола у больных с ИБС в комплексе с традиционной терапией уменьшило проявления систолической и диастолической дисфункции. В литературе не представлены данные о влиянии производных оксипиридина на сократительную функцию миокарда, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Несмотря на эффективность различных классов лекарственных средств нельзя считать их действие исчерпывающим при хронической сердечной недостаточности, так как развивается феномен «ускользания». У некоторой категории больных с высоким уровнем оксидативного стресса и дефицитом в миокарде и плазме крови ряда АО субстанций, наиболее значимым оказался коэнзим Q₁₀. Содержание коэнзима Q₁₀ в миокарде составляет в норме – 114 мкг/кг. С возрастом содержание убихинона в миокарде снижается в 1,5-2 раза (Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюкова Е.А. 2010).

Несомненно, клинические исследования, доказывают важное место коэнзима Q₁₀ в регуляции энергетического обмена миокарда. В клинической практике коэнзим Q₁₀ обладает способностью оптимизировать процессы в дыхательной цепи и тем самым поддерживает баланс энергии в ткани, проявляет антиоксидантный эффект. При этом отмечена прямая корреляционная зависимость концентрации тканевого и сывороточного коэнзима Q₁₀ с сократительной способностью миокарда при прогрессировании ХСН. Решение актуальной проблемы по восстановлению стоит на повестке дня. Поэтому, необходима разработка новых методических подходов, к процессу лечения, которые бы использовали гиполипидемические препараты и антиоксиданты.

Анализ данных литературы позволяет прийти к заключению о необходимости комплексного подхода, т.е. к проблеме профилактики и лечения атеросклероза и ИБС (Конопля Е.Н., Шебан Л.Я. 2007). Связь клинических данных ИБС и результатов фундаментальных исследований, несомненно, будет эффективным. Неоднозначное мнение о влиянии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Все перечисленные вопросы нуждаются в дальнейшем изучении, чему и посвящена наша работа.

1.6. Использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы статинов в практике лечения кардиологических пациентов

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в которую входят такие заболевания как инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, проходящее

нарушение мозгового кровообращения, занимает лидирующее место в смертности и является главной причиной заболевания. Основным фактором риска является дисфункция эндотелия (ДЭ) и высокие уровни холестеринных фракций. Дисфункция эндотелия прочно связана с нарушением синтеза липидов. Окисленные ЛПНП, имеют очень высокую токсичность и способны вызывать апоптоз сосудистых клеток и вазоконстрикцию, тем самым, вызывают развитие дисфункции эндотелия. Для выбора терапии в данном случае, хороший эффект на состояние функциональной системы эндотелия предоставили гиполипидемические препараты, статины. Итак, для снижения высоких цифр холестерина и в дальнейшем его поддержании в крови на определенном уровне, необходимо использование препаратов, таких как статины, это главный момент для профилактики сердечно сосудистых осложнений.

Рандомизированное широкомасштабное исследования последних лет, при длительном применении статинов, показывают благоприятное влияние на прогноз у больных с сердечно сосудистыми заболеваниями (Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. 2003, 2007; Тейлор Д.Д. 2004; Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. 2012).

Вместе с тем в кардиологии стали использовать агрессивные дозы статинов. Однако, выявлены случаи, побочных эффектов при длительном лечении больных (Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. 2015; Прокофьева Ю.В., Конопля Е.Н., Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н. 2018). Возвращаясь немного назад, хочу отметить, что в 2004 году вышли дополнения к рекомендациям NCEPATP III, по которому у больных с тяжелым риском осложнений атеросклероза данный уровень не может быть превышен 1,8 ммоль/л (Сивков А.С., Пауков С.В., Кукес В.Г., Сивков С.И. 2010).

А.В.Сусеков по наблюдательным программам и их результатам о назначении статинов и достижении целевых уровней липидов заключает о том, что в странах Западной Европы отношение к лечению статинами существенно не увеличилось (Сусеков А.В. 2019). Более того существуют данные об угнетении антиоксидантной системы, в частности, содержание убихинона в организме. А

также могут спровоцировать мышечные боли, боли в суставах, снижать толерантность к физическим нагрузкам, повышение массы тела у пожилых людей, снижение полового либидо у мужчин. Итак, комбинированная терапия аторвастатина с коэнзимом Q₁₀, нивелирует интенсификацию свободнорадикального окисления липидов, тем самым повышает антиоксидантную защиту, не оказывает какого либо негативного влияния на состояние углеводного обмена. При получении таких данных, можно судить о целесообразности назначения коэнзима Q₁₀ в комбинации со статинами (Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. 2019).

1.7 Коэнзим Q₁₀ как антиоксидант. Применение его в комплексном лечении больных ИБС

Коэнзим Q₁₀ в организме у нас, содержится практически в каждой клетке, в таких как сердце, почках, печени, легких, причем в больших количествах он нужен в тех органах, которые используют большое количество энергии. Это главная функция убихинона, помочь клетки выделять энергию. Можно отметить несколько основных еще функций коэнзима Q₁₀:

1. Замедление процессов старения
2. Нормализация кровяного давления
3. Защита клетки как антиоксиданта
4. Ускорение регенерации клеток и тканей

В настоящее время существует несколько разновидностей препаратов, способных действовать на метаболизм миокарда. Это действие, осуществляли методом увеличения объемных показателей скорости коронарного кровотока и уменьшения функциональной активности сердечной мышцы. Данные направления в терапии поддерживаются применением, блокаторов медленных кальциевых каналов, нитратов и бета-адренорецепторов, они на сегодняшний день являются основными препаратами в терапии ИБС (Харченко А.В., Шарова В.Г. 2007).

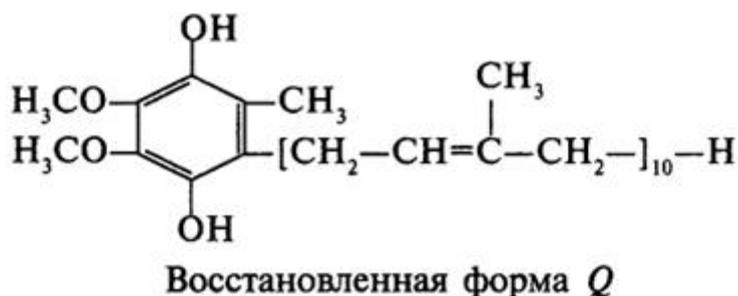
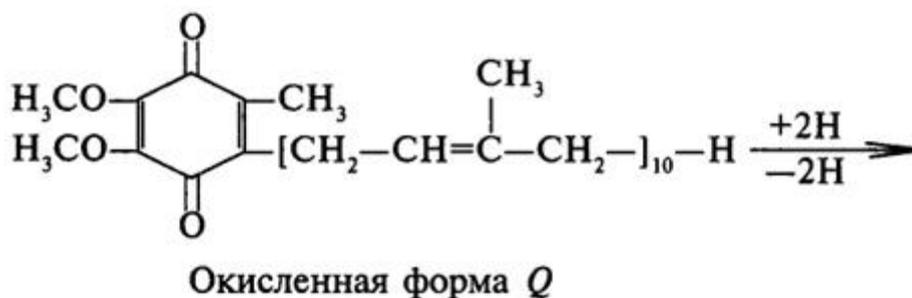
Вместе с тем, показано, что многие из них не способны ликвидировать метаболические нарушения в миокарде, и становятся малоэффективными. Особый интерес представляет изучение естественных антиоксидантов коэнзима Q_{10} , т.к. это важнейшие факторы клеточной биологии, свойственные практически всему живому на земле (Лолаева А.Т. 2008).

Коэнзим Q_{10} или убихинол является компонентом ЦПЭ, не связан с белками и свободно перемещается в мембране (Laurindo FR, da Luz PL, Uint L. 1991).

Среди убихинонов наибольшее значение в настоящее время придают коэнзиму Q_{10} , который является натуральным гомологом для человека, он находится в пластинчатом комплексе (аппарат Гольджи) клетки, митохондриях, мембранах клеток. Фенольная группа коэнзима Q_{10} является относительно свободным от белков переносчиком протонов и электронов дыхательной цепи, что участвует в создании электрохимического градиента на внутренней мембране митохондрий. Эти способности убихинона обеспечивают процесс биологического окисления и окислительного фосфорилирования. Восстановленная форма коэнзима Q_{10} , поддерживает антиоксидантную роль витамина Е. Снижение антиоксидантного эффекта, проявляется усилением перекисного окисления. Убихинон в процессе своего функционирования постоянно регенерирует, из окисленной формы в восстановленную и наоборот. Данные 2 формы встречаются во всех клеточных мембранах, в плазме крови и ЛПНП. В ряде исследований прослежен путь его превращений при поступлении с пищей. Коэнзим Q_{10} прежде всего поступает из плазмы крови в печень, обнаруживается на внутренней мембране митохондрий, усиливает окисление сукцината в лейкоцитах; препарат обнаружен в миокарде (биопсийный материал во время операции на сердце с предварительной дачей препарата) (Сизова Ж.М., Захарва В.Л., Алибейли К.А. 2019).

Сравнение лечебного эффекта коэнзима Q_{10} с другими формами коэнзима (Q_4 , Q_7 , Q_9), согласно литературным данным, заставляет отдать предпочтение Q_{10} . Третий международный симпозиум по изучению коэнзима Q_{10} в 1981 году подвел

некоторые итоги применения препарата при миопатиях, сердечно-сосудистой патологии, нарушениях иммунитета, при старении; кроме того, выявилась защитная функция препарата при неблагоприятном воздействии антибиотиков. Сравнение с другими препаратами выгодно отличает коэнзим Q₁₀ отсутствием побочных явлений при длительном использовании его (с 1983 г. в США и Японии). Установлено, что биологическое действие коэнзима Q₁₀ как кофермента основано на способности к обратимым окислительно-восстановительным реакциям, в том числе и одноэлектронным (Конопля Е.Н., Шебан Л.Я.– 2007). Коэнзим Q₁₀ локализован преимущественно на внутренней мембране митохондрий и его роль особенно значительна в процессах переноса электронов по дыхательной цепи. В частности, доказана электронно-транспортная функция коэнзима Q₁₀ на участке между флавиновым ферментом и цитохромами, поэтому тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование напрямую связаны с коэнзимом Q₁₀. Коэнзим Q₁₀ находится в организме в двух формах – в окисленной и восстановленной (Медведев О.С., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. и др. 2009).



Данный метод показывает, что восстановленная форма коэнзима Q₁₀ - имеет высокую антирадикальную активность. На изолированных митохондриях, подтверждают ту точку зрения, что убихинол ингибирует перекиси липидов, его

эффективность возрастает на фоне окислительного стресса (Михин В.П., Харченко А.В., Шарова В.Г., Чернятина М.А., Мальцева Е.В. 2012).

По своему защитному механизму коэнзим Q_{10} схож с альфа-токоферолом (витамином Е), т.к. это ингибитор фенольного типа, химизм действия его заключается в передачи свободному радикалу, подвижный водород. Следовательно, они непосредственно реагируют с перекисными радикалами на стадии обрыва цепей, уменьшая их концентрацию в мембранах. Антиоксидантная и мембранопротекторная активность коэнзима Q_{10} оказалась сопоставимой с активностью альфа-токоферола, в особенности по свойству блокировать перекисные соединения. Тем самым коэнзима Q_{10} как и токоферол, участвует в процессе стабилизации митохондриальных липидов, но его количество в мембранах митохондрий на порядок превышает количество токоферола. Совместное применение коэнзима Q_{10} и витамина Е рационально, т.к. поддерживается восстановительная форма витамина Е (Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюкова Е.А. 2010).

На основании биохимических представлений о функции коэнзима Q_{10} в клеточном метаболизме, его участии в процессе фосфорилирования следует, что коэнзим Q_{10} необходим для нормальной жизнедеятельности человека и прежде всего для нормального функционирования тканей с высоким уровнем энергетического потребления. Итак, в наибольших концентрациях он определяется в ткани сердечной мышцы - 114, 0 мг/г. ткани, в почках - 66,5 мг/г. ткани, в печени - 54,9 мг/г. ткани, в поперечнополосатых мышцах - 2,7мг/г. ткани.

Механизмы действия коэнзима Q_{10} , связан с дыхательной цепью, адекватное окисление протонов создает условия для энергообразования, тем самым возрастает интерес к его применению (Каленикова Е.И. 2008).

Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о наличии антиангинальной активности у препаратов коэнзима Q_{10} , сопоставимой с активностью бета-адреноблокаторов и нитратов. Учитывая, что коэнзим Q_{10} не ингибирует частоту сердечных сокращений, и его

эффективность связана с клеточно - молекулярными механизмами (Ланкин В.З., Капелько В.И., Рууге Э.К., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. 2008).

Защитное действие коэнзима Q_{10} у больных ИБС связывается не только с антиоксидантным действием, но и участием коэнзима Q_{10} в сопряжении процессов окисления и фосфорилирования, образовании энергии АТФ. Он способствует ликвидации внутриклеточной перегрузки ионами кальция. Итак, коэнзима Q_{10} , снижает повреждение миокарда, за счет взаимодействия с элементами свободных радикалов кислорода (Юбилицкая Н.С., Антонюк М.В., Янькова В.И. 2012).

Показанием и необходимостью применения коэнзима Q_{10} диктуется тем, что снижается концентрация в плазме и ткани сердечной мышцы и частичной нормализации тканевого и плазменного АТФ, что оказывает улучшение диастолической и систолической функций миокарда (Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьников М.А. 2007).

Благодаря антиоксидантному и биоэнергетическому действию коэнзима Q_{10} получил широкое применение в еще перспективной области, непосредственно перед операциями аорто-коронарного шунтирования (Крылов В.Н., Лукьянова Л.Д., Корягин А.С., Ястребова Е.В. 2000). Итак, анализ данных литературы предполагает, что коррекция СРП и клеточной энергетики с помощью коэнзима Q_{10} является выгодным направлением лечения пациентов с сердечной патологией, в том числе с различными формами ИБС (Гончарова М.В. 2012).

Таким образом, существующее положение в кардиологической практике, свидетельствует о несоответствии использования антигиперлипидемических препаратов и результатов лечения. Предпочтение стало даваться комбинированному лечению. У данной категории больных ИБС предпочтительно использование комплексного лечения, включающего традиционные методы в сочетании со статинами, энергообразующими препаратами, в частности, коэнзима Q_{10} (Юбилицкая Н.С., Антонюк М.В., Янькова В.И. 2012; Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можаяева И.В., Такоева Е.А. 2013). Решению этих вопросов и посвящается данное научное исследование.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования

В наше исследование вошли 150 пациентов с ИБС - стенокардией напряжения II функционального класса (90 мужчин и 60 женщин) и 30 относительно здоровых лиц. Обследование проходило на базе ФГБУ СКММЦ МЗ РФ (главный врач А.У. Уртаев), в амбулаторных условиях группами и на базе ИБМИ ВНЦ РАН (Врио директора - д.м.н. Ф.С. Датиева). Первая группа - на фоне приема традиционной терапии, вторая - в последующей на фоне традиционной терапии, получавшая ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатин в течение трех месяцев, третья - также на фоне традиционной терапии принимала коэнзим Q₁₀ длительностью 3 месяца и последняя группа, включая традиционную терапию, принимала комбинированную терапию продолжительностью 3 месяца.

Исследование включало ряд пунктов:

1- Все пациенты были ознакомлены с предстоящим исследованием и получили информированное согласие на его проведение.

2- Оценивали клиническое течение ИБС, морфологическую и функциональную характеристику сердечной деятельности, методами ЭКГ, суточным мониторингом ЭКГ и АД, а также велоэргометрией.

3- Изучили интенсивность процессов ПОЛ по данным вторичных продуктов, активности тканевых антиоксидантных ферментов СОД в эритроцитах, каталазы и ЦП в сыворотке крови.

4- Определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (NOx), показатели обмена холестерина, общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды.

5- В процессе лечения оценивали клинический эффект препаратов по показателям холтеровского мониторинга ЭКГ и результатам велоэргометрии (количество диагностически значимой депрессии сегмента ST горизонтальной более 1,0мм, косовосходящей более 1,5мм).

6- В течение всего периода исследования исключался прием других препаратов, либо самостоятельная замена их, или прием витаминов. Пациенты находились на амбулаторном лечении, и постоянно поддерживали связь с доктором в течение всего исследования.

2.2 Общая клиническая характеристика больных

Всего обследовано 150 пациентов трудоспособного возраста с ИБС-стенокардией напряжения II функционального класса (90 мужчин и 60 женщин). Функциональный класс (ФК) выявляли по шкале клинического состояния больных с хронической сердечной недостаточностью (ШОКС, модификация Мареева В.Ю. 2000). В контрольную группу вошли 30 относительно здоровых лиц, (мужчин 16 и женщин 14, средний возраст $44,6 \pm 8$ лет), с нормальным содержанием в сыворотке крови холестерина и ЛП-фракций, а также нормальными значениями про- и антиоксидантной системы крови: МДА- $17,3 \pm 0,23$ нмоль/мл, СОД- $67,4 \pm 0,52$ у.ед, каталаза- $228,8 \pm 2,33$ мкат/л, NO- $68,4 \pm 0,59$ мкмоль/л, церулоплазмин- $262,55 \pm 3,99$ мг/л. В наблюдение не принимали участие больные с абдоминальным синдромом, заболеванием ЖКТ, с сахарным диабетом, с тяжелыми врожденными пороками сердца, серьезными нарушениями сердечного ритма и здоровых людей не занимающихся тяжелыми физическими нагрузками.

Основную II группу больных ИБС стенокардии напряжения II ФК, составили пациенты, получавшие традиционную терапию, к которым в дальнейшем были назначены препараты (аторвастатин, коэнзим Q₁₀ и комбинация препаратов аторвастатина с коэнзимом Q₁₀). Средний возраст $47,1 \pm 10$ лет. Группа II- 75 пациентов, была подразделена на 3 подгруппы (А,В,С), в каждую из них вошли по 25 больных, получавшие традиционную терапию (бета-блокаторы- метопролол сулцинат 50 мг 2р в день, антиагреганты – кардиомагнил 150 мг днем, нитраты-эфокс 40 мг утром, антагонисты кальция-нормодипин 10мг вечером); III группа 25 больных -ИБС стенокардией напряжения II ФК, получающие традиционную терапию в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы -

аторвастатином в течение 3 месяцев, в суточной дозе 1 таблетка (10 мг) вечером ежедневно; IV группа 25 пациентов - ИБС стенокардией напряжения II ФК, получающие комбинированную терапию, включая коэнзим Q₁₀ по 1 капсуле (30мг) 2 р 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 30мг 2 раза в день во время еды, на фоне приема традиционной терапии. Лечение проводили на фоне стандартной диеты для пациентов с гиперхолестеринемией.

Основные жалобы: загрудинные боли, при физической и психоэмоциональной нагрузки, которые исчезали спонтанно в состоянии покоя или после принятия лекарства, а также одышка, учащенное сердцебиение. Пациенты жаловались на общую слабость, недомогание, головную боль, головокружение, «перебои» в работе сердца.

У всех больных диагноз ИБС подтвержден методами электрокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, АД и велоэргометрии.

2.3. Лекарственные препараты, примененные в исследовании

Для выполнения нашего исследования, помимо препаратов, входивших в традиционную терапию, были выбраны следующие препараты для комбинированной терапии.

1. Препарат Аторвастатин (фирма КРКА, Словения 10мг). Гиполипидемическое средство из группы статинов. Функционирует по принципу ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы, при этом исключается образование ключевого соединения синтеза ХС-мевалоната. Эффект проявляется в течение 2 недель, а максимальный эффект - в течение 4 недель.

2. Препарат Коэнзим Q₁₀ (кудесан фирмы «Аквион», Россия-30мг). Коэнзим – это мощный антиоксидант, он участвует в окислительно-восстановительных процессах и нейтрализует действие свободных радикалов,

стимулирует энергообразование в дыхательной цепи, улучшает энергетическое состояние кардиомиоцитов.

2.4 Биохимические методы исследования

2.4.1. Исследование содержание ТАГ в сыворотке крови

Метод основан, на способности глицерина после гидролиза триглицеридов, окисляться йодатом калия до формальдегида, образующий с фенилгидразином, окрашенное соединение в розово-оранжевого цвета. Интенсивность окраски пропорциональна содержанию ТАГ.

Расчитывали содержание ТАГ по формуле:

$$X = \frac{E_{оп} \cdot 2 \cdot 1000}{E_c \cdot 0,0217 \cdot 869,5},$$

где X – количество ТАГ, ммоль/л;

$E_{оп}$ и $E_{ст}$ это экстинции опытной и стандартной проб;

2 это концентрация стандарта, мг/мл;

1 000 это коэффициент пересчета на 1 л сыворотки;

0,0217 это количество сыворотки в 1мл фильтрата, мл;

869,5 это средняя молекулярная масса ТГ.

2.4.2. Определение общего холестерина (ОХС) по методике Илька, с помощью реакции с уксусным ангидридом

Содержание общего ХС определяли по методу Илька, основанный на способности холестерина плазмы или сыворотки крови и его эфиров давать цветное окрашивание, при добавлении смеси уксусного ангидрида, серной кислоты, а также уксусной. Расчет производили по калибровочной кривой заранее построенной.

2.4.3. Выявление холестерина α -липопротеидов (α -ХС)

Для определения α -липопротеинов производим осаждение, затем центрифугируем и в надосадочной жидкости определяем α -липопротеиды любым унифицированным способом.

Липопротеины высокой плотности и заболевания коронарных артерий находятся в реципрокных отношениях: низкий уровень α -холестерина ассоциируется с высоким риском заболеваний коронарных сосудов (ИБС). Следовательно, одновременное определение ОХС и ЛПВП может использоваться для определения оценки риска ИБС, по отношению к ЛПНП к холестерину ЛПВП.

Если известен уровень триглицеридов (ТГ), то содержание холестерина ЛПНП рассчитываем по формуле Фрейдевальда:

$$\text{ХС-ЛПНП (ммоль/л)} = \text{Общ ХС} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{Общ ТГ} / 2,2$$

Это уравнение применимо в тех случаях, когда содержание ТГ в крови не превышает 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) и когда исключен III тип ДЛП.

Повышение уровня холестерина ЛПВП ассоциируется с хроническими печеночными заболеваниями.

2.4.4. Изучение степени перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов

Определяли по изменению концентрации конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида, методом Osacawa T. et al. (1980), основанный на реакции МДА с ТБК в условиях высокой температуры, образуется окрашенный продукт. Интенсивность окраски соответствует концентрации вещества, которая определяется колориметрированием при длине волны 532 нм.

Определение концентрации МДА и выделение эритроцитов.

Подготовка эритроцитов производилась трехкратным отмыванием их в изотоническом растворе NaCl (0.9%). Полученные значения умножали на коэффициент экстинкции для МДА и переводили в нмоль/мл.

2.4.5. Оценка состояния антиоксидантной системы по активности каталазы

Активность АОС определяли по данным СОД, каталазы и ЦП. Активность фермента определяли методом М.А. Королюка и соавт (1988).

Каталаза после дисмутации супероксидрадикала O_2^- в пероксид разрушает субстрат до воды и O_2



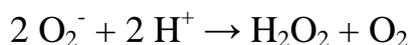
СОД



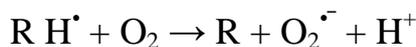
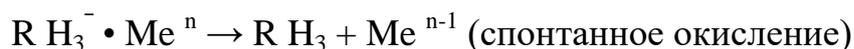
КАТАЛАЗА

2.4.6. Оценка состояния антиоксидантной системы по активности супероксиддисмутазы крови и концентрации церулоплазмينا

СОД обеспечивает дисмутацию 2 молекул супероксиданионрадикала до пероксида, являющим менее реакционноспособным.



Определяли активность СОД методом автоокисления адреналина, основанным на способности СОД приостанавливать реакцию автоокисления адреналина при рН – 10,2.



За единицу активности СОД принимает то количество, которое способное уменьшить на 50 % скорость контрольного неингибируемого реакцией автоокисления адреналина в обычных условиях.

Для определения активности СОД в кювете, мы использовали формулу:

T %

A = ----- - это в 0,5 мл пробы.

100% - T%

Использовали метод, описанный авторами (О.П. Макаревич, П.П. Голиков. Активность СОД. Лабор. дело. 1983, № 6. С. 24 – 27).

Определение церулоплазмина по методу Равина.

Для определения концентрации церулоплазмина использовали метод Равина, который основан на способности р-фенилендиамина, окисляться в присутствии церулоплазмина. Проведя исследования в контрольной и опытной пробирках, колориметрируют против контроля при $L = 530$ нм. При расчете используют коэффициент пересчета 875.

2.5. Функциональные методы исследования

2.5.1. Электрокардиографическое исследование

Электрокардиография проводилась на АТ-102 аппарате (12- канальном). При обследовании пациентов использовали общепринятую методику, в положении лежа снимали обычную 12 канальную пленку.

Исследование проводят в условиях комфорта для больного, полученную запись расшифровывала сразу и следом передавала на руки результат

Составляющие записи ЭКГ следующие:

Сегменты ST, QRST, TP - это расстояние, расположенное между близлежащими зубцами.

Зубцы - острые углы, в том числе направленные вниз. К ним относят обозначения R, QS, T, P.

Интервал - включает в себя сегмент и зубцы. Это PQ, то есть интервал, период прохождения импульса от желудочков до предсердий.

Проводился анализ ЭКГ, с помощью них, определяла время сокращения и возбуждения миокарда. На ЭКГ можно определить приблизительно область расположения органа в грудной клетке, по наличию электрической оси.

2.5.2. Суточное мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ)

Суточное мониторирование ЭКГ, проводили с помощью регистратора ЭКГ по Холтеру Microvit MT- 101 и программа анализа MT- 200/210, 3-х канальный

регистратор с записью до 72 часов. Этот регистратор использует биполярную систему отведений для каждого канала. Данный аппарат в комфортных условиях для пациента, позволяет проводить холтеровское мониторирование. В течение суток, на фоне обычного образа жизни, выявляет ишемические изменения ЭКГ, по типу депрессии сегмента ST, разные нарушения ритма сердца и проводимости. Мы использовали 24 часовую регистрацию, пациентам были розданы дневники, в которых каждое событие должно было быть записано в него, с указанием времени, вида деятельности в момент события и симптомов. Это дает возможность врачу, точно определить участок ЭКГ, соответствующий указанному в дневнике эпизоду, и сопоставить изменения ЭКГ и жалобы пациента. Данная программа позволяет нам извлечь информацию о длительности мониторирования, разбросе частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, минимальную и максимальную ЧСС, определение интервала RR и наличие пауз, ритмологические нарушения.

По завершению мониторинга, данные перекачиваем в компьютер, с определенной программой для обработки данных. При холтеровском мониторировании состоится взаимосвязь между компьютером и врачом, составляющим заключение. Для проведения анализа суточного мониторирования нужно пройти основные этапы:

1. События за сутки
2. Шаблоны
3. Просмотр событий
4. Обзор ЭКГ
5. Тренд ST
6. Итоговая таблица

1. Функция просмотра всех событий за сутки является, информативной и удобной при оценке нарушений ритма и выявлении пауз. Выбирая любую из них, можем просмотреть все эпизоды за сутки. При этом визуально оцениваем количество, а самое главное, распределение за день различных изменений.

2. При автоанализе программа сопоставляет все полученные во время регистрации комплексы с имеющимися в ее памяти эталонами. Мы только лишь соглашаемся или не соглашаемся с результатами автоанализа. Для этого мы входим в каждый шаблон, вручную редактируем предложенные при компьютерном анализе эктопические или нормальные сокращения. В каждом представленном шаблоне указывается также количество входящих в него сокращений.

3. Проводится анализ, просматривая события, отражающие нарушения сердечного ритма и проводимости. При этом еще раз проверяется отсутствие неточностей и ошибок в определении тех или иных изменений, например: действительно ли эти экстрасистолы желудочковые или на самом деле максимальная продолжительность паузы составляет 3570 мс и т.д.

4. Опция «обзор ЭКГ» должна использоваться при анализе каждой регистрации как для выявления нарушений ритма и проводимости, так и для оценки достоверности динамики ST- сегмента. При просмотре фрагмента в данной опции мы детально определяем начало и конец эпизода, связь с нагрузкой и т.д. Непрерывно просматриваем всю запись целиком, обращаем внимание на время суток, изменения режима активности больного, взаимосвязь зарегистрированных изменений с событиями по дневнику, с приемом медикаментов.

5. Одной из наиболее удобной и значимой опций программы является тренд ST. Ведущее значение в диагностике ишемии имеет не фоновый характер этих изменений, а их динамика за время регистрации, связь этой динамики с нагрузкой, жалобы пациента в его дневнике. Диагностически значимой и наиболее специфической является устойчивая горизонтальная (> 1.0 мм) и косонисходящая (> 1.5 мм) депрессия ST в пределах одного и того же отведения. Имеет значение не только изолированный анализ тренда ST, но и сопоставление его с трендом ЧСС. Проанализировав эпизоды отклонения сегмента ST от изолинии, просматриваем каждую из них и выбираем диагностически значимую.

6. После окончания анализа всех предыдущих этапов ручного режима работы мы просматриваем свободную итоговую таблицу. В ней - информация о длительности мониторингования, разбросе суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), дисперсии интервала RR и наличии пауз, ритмологических нарушениях. Это основная таблица, в которой проверяем все показатели, поочередно выбирая соответствующую ячейку и исключая артефакты. Их наибольшее количество - при анализе минимальной и максимальной ЧСС в течение суток.

2.5.3.Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Система длительной регистрации АД SCHILLER, включает в себя амбулаторный регистратор АД BR- 102 plus и программу MT- 300. BR-102 plus – это прибор, с управлением через меню и возможностью программирования пользователем, который обеспечивает измерения АД в течение длительного периода времени, через заранее определенные интервалы. Прибор может зарегистрировать до 200(400) измерений в течение 24(48) часов, при этом все измерения будут сохранены в памяти прибора. Отдельные измерения могут проводиться также в любой момент времени. BR-102 plus может использоваться автономно или с программой MT-300. Доступны 2 версии BR-102 plus, различающиеся по методу измерения:

В версии 1 используется аускультативный метод измерения (по Рива-Роччи, Короткову), в качестве основного и осциллометрический в качестве дублирующего. Это означает, что если четкое измерение не может быть получено аускультативным методом, то используется осциллометрический метод. Если ни один из методов не дает достоверного результата, измерение АД будет произведено повторно. Осциллометрический метод не может быть выбран в качестве основного метода измерения.

В версии 2 используется только осциллометрический метод.

Для выявления особенностей АГ в нашем исследовании применялась методика суточного мониторирования артериального давления (СМАД). По данным

ВОЗ/МОАГ (1999г.), применение СМАД по сравнению с данными разовых измерений, позволяет получить следующие преимущества:

- Данные мониторинга точнее отражают уровень АД в условиях обычной жизнедеятельности больных;
- Поражение органов-мишеней больше зависит от средних значений АД, полученных при мониторинге, чем от данных однократных измерений;
- Данные мониторинга при поступлении больного имеют прогностическое значение для сердечно-сосудистых осложнений.
- Более показательны среднесуточные значения АД, чем однократные данные.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью специализированной автоматической системы мониторинга АД (АД SCHILLER). В течение суток отмечалась постоянная регистрация АД, в дневное время с интервалом в 15 минут (с 6 часов до 22 часа) и в ночное время с интервалом в 30 минут (с 22 часов до 6 часов).

Оценивались следующие параметры САД:

- Суточный ритм АД;
- Утренний подъем АД;
- Средние значения САД и ДАД;
- Вариабельность АД;
- Индекс времени гипертензии;

После обработки данных программой, самостоятельно исправляла артефактные измерения и в последующем, произведя оценку параметров САД вручную, описывала заключение, которое в дальнейшем и служило основным критерием в корректировке лечения.

2.5.4. Велоэргометрия

Велоэргометрия (ВЭМ) - это один из основных методов диагностики ишемии в кардиологической практике, с использованием электрокардиографического обследования, с дозированной физической нагрузкой, во время которого регистрируется ЭКГ с показателями АД и частоты сердечных

сокращений. Регистрируется электрокардиограмма, фиксируются показатели артериального давления и пульса.

С помощью данного метода можно определить степень выносливости организма человека, скрытую коронарную недостаточность, а также различные нарушения ритма сердца, которые простой кардиограммой не всегда можно зафиксировать.

Показания проведения к велоэргометрии:

1. Боли в области груди, для диагностики ишемической болезни сердца.
2. Подтверждение функционального класса (ФК) при стенокардии.
3. Определение толерантности к физической нагрузке
4. Определение состояния после оперативного восстановления коронарной недостаточности.
5. Обнаружение аритмий, которые возникают при физической нагрузке.
- 6.. Определять функциональное состояние спортсменов (каждый год)

Противопоказания к ВЭМ могут быть абсолютными и относительными:

1. Абсолютные - острый инфаркт, инсульт, аортальный стеноз, аневризма сердца, тромбозы, желудочковые нарушения ритма и АВ блокады, тромбоэмболия.
2. Относительные - острая недостаточность мозгового кровообращения в анамнезе при нормальном АД, наджелудочковые нарушения ритма, исходная ЧСС более 100 уд.в мин, анемия, лихорадка, простуда.

Подготовка к проведению ВЭМ:

1. За день до исследования не употреблять алкоголь и кофесодержащие компоненты (желательно), из-за ложноположительных результатов.
2. В день исследования, не использовать какие либо физические нагрузки.
3. Пациент принимает легкий завтрак.
4. Проконсультироваться до исследования с врачом, для отмены определенных препаратов до исследования (антиангинальных, бета-блокаторов и возможно даже гипотензивных).

Методика проведения ВЭМ:

Пациента усаживаем удобно на велоэргометр, закрепляем электроды на грудную клетку, для регистрации непрерывной ЭКГ, на руку надеваем манжету, для измерения АД. Вся техника связана с компьютером, за которой под наблюдением мы проводим исследование. Следом в течение 15-20 мин, пациент крутит педали, а нагрузка на ноги дозирована возрастает. Останавливаемся при достижении субмаксимальной ЧСС или при жалобах пациента. Интерпретируем данные в виде заключения (Тест может быть: положительным, отрицательным или сомнительным, а также неинформативным) и выдаем пациенту на руки.

2.6. Статистический анализ всех исследований в работе

Обработывала все результаты клинических и лабораторных исследований программой «MS Excel» версия 7. Все данные анализировали путем статистики с вычислением среднеарифметических величин, стандартных среднеарифметических ошибок, их средней ошибки и t критерия Стьюдента. Статистическая обработка материала включала в себя количественный корреляционный анализ. Полученные результаты исследования представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки ($M \pm m$), достоверными считали различия, при $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p, 0.02$, $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты клинико-биохимического обследования больных ИБС стенокардией напряжения II ФК до назначения терапии

3.1.1. Общая характеристика контрольной группы (I группа) относительно здоровые лица

В наблюдение вошли 30 относительно здоровых людей (мужчин 16 и женщин 14, средний возраст $44,5 \pm 7$ лет), с нормальным содержанием в крови липидограммы: уровня холестерина $4,30 \pm 0,11$ ммоль/л, триглицеридов $1,23 \pm 0,05$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,46 \pm 0,02$ ммоль/л, ХС ЛПНП $2,68 \pm 0,17$ ммоль/л, а также нормальными значениями про- и антиоксидантной системы крови: МДА $17,3 \pm 0,23$ нмоль/мл, СОД $67,4 \pm 0,52$ у.ед, каталаза $228,8 \pm 2,33$ мкат/л, NO $68,4 \pm 0,59$ мкмоль/л, церулоплазмин $262,55 \pm 3,99$ мг/л. Не включались пациенты с болезнями ЖКТ, сахарным диабетом, избыточным весом и заболеваниями легких, а также врожденными пороками сердца, серьезными нарушениями сердечного ритма, и здоровых людей не занимающихся тяжелыми физическими нагрузками.

3.1.2. Общая характеристика больных II группы (А подгруппы) ИБС ПФК стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до лечения аторвастатином)

Во II группу больных ИБС стенокардией напряжения II ФК вошли 75 человек, получавшие традиционную терапию (бета-блокаторы-метапролол сукцинат 50 мг 2р в день, антиагреганты – кардиомагнил 150 мг днем, нитраты-эфокс 40мг утром, антагонисты кальция-нормодипин 10мгвечером). В данную группу входили 45 мужчин и 30 женщин. Средний возраст пациентов составил $50 \pm 8,5$ лет. Вся II группа была разделена на 3 подгруппы (А,В,С), в каждую из которых входило по 25 человек, к которым в последующем были включены препараты (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатин и коэнзим Q10)

Во II группе (А подгруппе) больных ИБС, получавших традиционную терапию, - мужчины составляли 60%, женщины – 40%, которые в последующем получали аторвастатин. Средний возраст пациентов 2 группы - 45 ± 7 лет. Длительность болезни от 1 до 4 лет. Частота приступов ишемии от 5 до 8 в неделю. Количество принимаемых таблеток нитроглицерина – 10 шт (0,5 мг). В ходе наблюдения, все пациенты были разделены по полу, возрасту, группе риска, длительности заболевания, а также положению в обществе. Полученные данные выделены в таблице 1.

Таблица 1 – Деление пациентов по следующим показателям (пол, возраст, группы риска, продолжительностью болезни и т.д)

Наименование	Данные	% отношение	
Пол	Мужчины	15	60 %
	Женщины	10	40%
Возрас	35–45лет	8	32%
	46–54 г	7	28%
	55–64 г	5	20%
	Старше 64 лет	5	20%
Длительность болезни	До 4 лет	17	68%
	Больше 5	8	32%
Профессиональные особенности	Рабочие физического труда	9	36%
	Рабочие умственного труда	7	28%
	Не работающие	9	36%
Инфаркт миокарда	8	32 %	
Артериальная гипертензия	20	80 %	
Анамнестические данные	13	52%	
Гиподинамия	12	48%	
Употребление никотина	10	40%	
Повышенные фракции ХС	18	72%	
Злоупотребление алкоголем	4	16%	

Сердечная недостаточность обнаружена у 19 обследованных, что в процентном соотношении составляет 76% случаев. При объективном исследовании нами получены следующие результаты, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели объективных и дополнительных методов исследования

Показатели	Данные	%
Состояние пациента:		
-как удовлетворительное	17	68%
- как средней тяжести	8	32%
-как тяжелое	-	-
Отеки у пациентов		
Смещение границы сердца влево	10	40%
Тоны сердца, аускультативно:		
- ослабление 1 тона на верхушке	10	40%
- акцент 2 тона на аорте	6	24%
- акцент II тона на a.pulmonalis	-	-
Гипертензия артериальная:	20	80%
ЭКГ признаки:		
• признаки гипертрофии ЛЖ	18	72%
• экстрасистолы	8	32%
• пароксизмы мерцания предсердий	5	20%
• блокада ЛНПГ, ПНПГ	7	28%
• рубцовые изменения	5	20%
• АВ блокада 1 ст.	-	-
• смещение сегмента ST	10	40%
• высокие коронарные T	3	12%
• сглаженные T	17	68%
нормализация ЭКГ после прекращения болей	7	28%

Как видно из таблицы 2, в данной группе преобладали больные ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией (80%). У большинства из них определялись признаки гипертрофии миокарда (72%), сглаженные зубцы T (68%) и смещение границ относительной сердечной тупости (40%). Нарушение сердечного ритма и проводимости определено в 15 случаях, в частности экстрасистолия – в 32% случаев, блокады ножек пучка Гиса в 28% случаев и

рубцовые изменения миокарда соответственно, в 20% случаев. Состояние тяжести большинства больных ИБС характеризовалось как удовлетворительное (68%). Состояние средней тяжести определили у 8 больных (32% случаев).

3.1.3. Общая характеристика больных II группы (B подгруппы) ИБС II ФК, стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до приема коэнзима Q₁₀)

В данную II группу, B подгруппу, входили 25 больных ИБС, которые в последующем получали коэнзим Q₁₀ (30мг/2раза в день, утром и в обед) на фоне традиционной терапии.

Средний возраст пациентов II (B) группы – 49,7±5,5лет. Заболевание длилось около 5 лет. Гендерные различия больных следующие: мужчин около 56%, а женщин 44%. Количество приступов стенокардии 5- 10 в неделю. Используемых таблеток нитроглицерина – 8 (0,5 мг). У части больных (6 человек) в анамнезе инфаркт миокарда, они различались по половым, возрастным, длительностью заболевания, наличию рискованной нагрузки и положению в обществе. Полученные данные приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, основными факторами риска у больных данной группы являются гиперхолестеринемия (80%), артериальная гипертония (72%), гиподинамия (60%), курение (48%), а также наличие у ближайших родственников сердечной патологии (44%). Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 22 обследованных пациентов, что в процентном соотношении составляет 88% случаев. Состояние тяжести у 16 больных ИБС данной группы характеризовалось как удовлетворительное. При проведении объективного исследования нами получены следующие результаты, которые приведены в таблице 4.

Таблица 3 – Деление пациентов по следующим показателям (пол, возраст, факторы риска, длительности заболевания и т.д)

Наименование	Данные	% отношение	
Пол	Мужчины 14	56%	
	Женщины 11	44%	
Возрас	35–45лет 6	24%	
	46–54 г 11	44%	
	55–64 г 8	32%	
	Старше 64 лет 6	24%	
Длительность болезни	До 4 лет 8	32%	
	больше 5 17	68%	
Профессиональные особенности	Рабочие физического труда 10	40%	
	Работники умственного труда 4	16%	
	Не работающие 11		44%
Инфаркт миокарда	6	24 %	
Артериальная гипертензия	18	72 %	
Анамнестические данные	11	44%	
Гиподинамия	15	60%	
Употребление никотина	12	48%	
Повышенные фракции ХС	20	80%	
Злоупотребление алкоголем	6	24%	

Как видно из таблицы, в данной группе преобладали больные ИБС с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда (80%), артериальной гипертензией (72%), сглаженными зубцами Т (60%), ишемией миокарда (56%), нарушениями сердечного ритма (36%), проводимости – 24%, Рубцовые изменения миокарда встречались в 24% случаев.

Таблица 4 – Показатели объективных и дополнительных методов исследования

Показатели	Данные	%
Состояние пациента:		
- как удовлетворительное	16	64%
- как средней тяжести	9-	36%
-как тяжелое		-
Отеки	-	-
Смещение границы сердца влево	18	72%
Тоны сердца аускультативно:		
- ослабление 1 тона на верхушке	12	48%
- акцент 2 тона на аорте	5	20%
- акцент 2 тона на a.pulmonalis	-	
Гипертензия	18	72%
ЭКГ признаки:		
• признаки гипертрофии ЛЖ	20	80%
• экстрасистолы	9	36%
• пароксизмы мерцания предсердий	7	28%
• блокада ЛНПГ, ПНПГ	6	24%
• рубцовые изменения	5	20%
• АВ блокада 1 ст.	2	8%
• смещение сегмента ST	14	56%
• высокие коронарные T	4	16%
• сглаженные T	15	60%
• нормализация ЭКГ после прекращения болей	4	16%

3.1.4. Общая характеристика больных II группы (С подгруппы) ИБС II ФК, со стабильной стенокардией, получавших традиционную терапию (до применения комбинированной терапии)

Итак, 2 группа больных, С подгруппа ИБС, принимала традиционную терапию. Общее количество обследованных больных, входящих в эту группу, в последующем получавшие комбинированную терапию (аторвастатин и коэнзим Q₁₀) – 25 больных ИБС II ФК стенокардией напряжения. Средний возраст пациентов II группы (С)– 53±7 лет. Длилось заболевание 7 лет. На долю мужского пола- 64%, женского – 36% Количество приступов стенокардии 3 - 9 в течении 7 дней, при этом использовали до 7 таблеток нитроглицерина. В анамнезе у 28% заболевание с некрозом миокарда. В этой группе были различия гендерные,

возрастные, предшествующими факторами, длительности болезни и положения в обществе. Полученные данные показаны в таблице 5.

Таблица 5 – Деление пациентов по следующим показателям (пол,возраст, факторы риска, длительности заболевания и т.д)

Наименование	Данные	% отношение	
Пол	Мужчины	16	64%
	Женщины	9	36%
Возрас	35–45 л.	6	24%
	46–54 г.	10	40%
	55–64 г.	7	28%
	Старше 64 л.	2	8%
Длительность болезни	До 5 лет	12	48%
	Больше 5 л	13	52%
Профессиональные особенности	Рабочие физического труда		40%
	10		32%
	Рабочие умственного труда		28%
	8		
	Не работали	7	
Инфаркт миокарда	7		28%
Артериальная гипертензия	19		76%
Анамнестические данные	18		72%
Гиподинамия	15		60%
Употребление никотина	15		60%
Повышенные фракции ХС	17		68%
Злоупотребление алкоголем	2		8%

Как видно из таблицы, основными факторами риска у больных данной группы являются артериальная гипертония (76%), гиперхолестеринемия (68%), гиподинамия (60%), курение (15%), а также наличие у ближайших родственников сердечной патологии (72%). Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 20 обследованных пациентов, что в процентном соотношении составляет 80% случаев. Состояние тяжести у 22 больных ИБС данной группы характеризовалось как удовлетворительное. При проведении объективного исследования нами получены следующие результаты, которые представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели объективных и дополнительных методов исследования

Показатели	Данные	%
Состояние пациента:		
- как удовлетворительное	22	88%
- как средней тяжести	4	16%
- как тяжелое	-	-
Отеки -	4	16%
Смещение границы сердца влево	13	52%
Тоны сердца аускультативно:		
- ослабление 1 тона на верхушке	9	36%
- акцент 2 тона на аорте	4	16%
- акцент 2 тона на a.pulmonalis	-	-
Гипертензия	19	76%
ЭКГ признаки:		
• признаки гипертрофии ЛЖ	16	64%
• экстрасистолы	10	40%
• пароксизмы мерцания предсердий	7	28%
• блокада ЛНПГ, ПНПГ	10	40%
• рубцовые изменения	8	32%
• АВ блокада 1 ст.	-	-
• смещение сегмента ST	14	56%
• высокие коронарные T	2	40%
• сглаженные T	11	44%
• нормализация ЭКГ после прекращения болей	9	36%

Из таблицы видно, что в данной группе преобладали больные ИБС с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда (64%), нарушениями сердечного ритма (40%), сглаженными зубцами T (44%).

3.2. Показатели системы ПОЛ – АОС и липидного спектра крови у больных ИБС стенокардией напряжения ФК II, до начала терапии

3.2.1. Показатели про- и антиоксидантной системы и обмена холестерина у больных II группы (А подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК на фоне традиционной терапии, до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатина

В любой клетке организма существует физиологический уровень свободно-радикальных реакций (СРР), необходимых для регулирования липидного состава мембран, их проницаемости, транспорта электронов многими флавиновыми ферментами, процесса биологического окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях, синтеза простагландинов и лейкотриенов. К СРР относится и процесс перекисного-окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ изменяет качественный состав фосфолипидов клеточных мембран, физико-химические свойства, которые влияют на активность мембраносвязанных ферментов, в частности Na^+ , K^+ , -АТФ-азы в кардиомиоците, обеспечивающий стационарный обмен K^+ и Na^+ в нефроне, и поддерживающей их градиент в клетке миокарда. СРР могут влиять и на другие ферментативные системы организма. Интенсивность ПОЛ ограничивается функционированием антиокислительной системы (АОС), включающей ферментативные и биологические механизмы. При многих патологических состояниях ПОЛ активизируется, в том числе и при сердечно-сосудистых осложнениях, включая ишемию миокарда.

Ишемизированный миокард характеризуется снижением напряжения кислорода, что нарушает полное восстановление O_2 до молекулы воды в дыхательной цепи. При неполном восстановлении кислорода образуются АМК - супероксиданион радикал, перекись водорода и др. Основная утечка супероксиданион радикала (O_2^-) происходит на уровне коэнзима Q_{10} дыхательной цепи.

Другим источником АМК являются фагоциты - полиморфноядерные лейкоциты. При ишемии миокарда эти клетки крови способствуют усилению повреждения, за счет цитотоксического эффекта метаболитов кислорода. Эти изменения в дыхательной цепи в ишемизированном участке миокарда

сопровождается снижением энергообразования. Накопление метаболитов АТФ – АДФ, АМФ, активация липолиза и анаэробное окисление глюкоза могут сопровождаться развитием ацидоза. Важным механизмом, ограничивающим повреждающее действие продуктов СРР, является ингибирование ПОЛ. АОС, регулирующим процессы СРО, включает ферменты: СОД, глутатионпероксидазу, каталазу, глутатионтрансферазу, церулоплазмин, активность которых при ИБС может быть снижена. Антиоксиданты – особая группа, которые могут быть представлены ферментами и активными веществами, способными ингибировать СРО. Эти регуляторы отличаются по химизму и механизму действия. При избыточном образовании АМК АОС не справляется, усиливается процесс ПОЛ и происходит накопление продуктов перекисления. Одним из маркеров ПОЛ является содержание МДА в эритроцитах. Сопоставительный анализ прооксидантной и антиоксидантной активности плазмы крови и эритроцитов выявил снижение уровня активности антиоксидантных ферментов и повышение содержания малонового диальдегида (МДА). Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что у больных ИБС выявлено стабильное достоверное повышение продуктов липопероксидации в плазме крови по данным содержания МДА (таблица 7). Концентрация МДА достоверно повысилась, что составило 83,2% по отношению к данным контрольной группы.

Таблица 7 – Показатели системы ПОЛ – АОС у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК II группы (А подгруппы) по сравнению с I контрольной группой

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ до лечения				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулоплазм ин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (А)(n=25)	31,7±0,15 ¹¹¹¹⁾	35,6±0,79 ¹¹¹¹⁾	160,4±1,53 ¹¹¹⁾	149,3±3,12 ¹¹¹¹⁾	38,9±0,73 ¹¹¹¹⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы А относительно контроля.

Изменение показателей ПОЛ – АОЗ в крови у больных II группы (А) ИБС стенокардией напряжения II ФК по сравнению с показателями контрольной группы, представлены на рисунке 1.

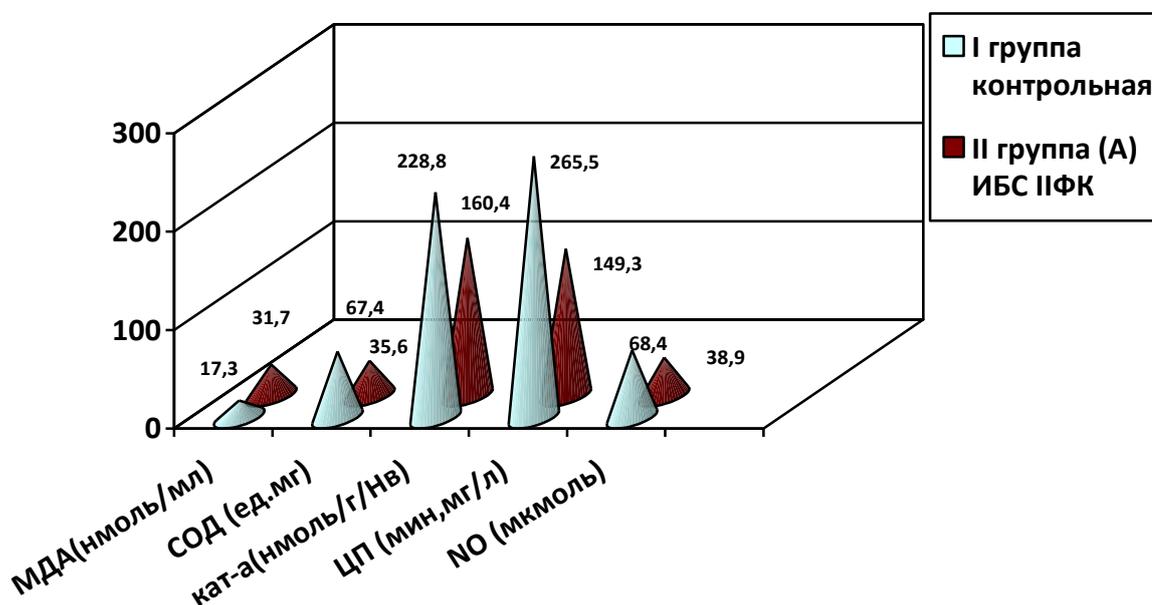


Рисунок 1 – Изменение показателей ПОЛ-АОС в крови у больных ИБС II группы (А) подгруппы по сравнению с контрольной группой

Анализ активности ферментов антирадикальной защиты показал понижение в отношении ферментов – каталазы на 70% ($p < 0,001$), СОД на 52% ($p < 0,001$) и ЦП - на 56% ($p < 0,001$). Следовательно, концентрация продуктов ПОЛ и, в частности МДА, достоверно нарастает у больных стенокардией напряжения II ФК, вследствие сниженной активности ферментов АОС.

Итак, гипоксия кардиомиоцитов приводит к некомпенсированному усилению процессов ПОЛ в миокарде, сопровождающаяся нарушением структуры и функции миокардиоцитов. Активация липопероксидации является одной из причин нарушения коронарного кровообращения и микроциркуляции, вследствие дисфункции эндотелия, приводящая к спазму сосудов, усиленной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Результаты перекликаются с данными следующих авторов (Чурсина Т.В., Молчанов А.В., Михин В.П., 2007) и демонстрируют интенсивность липопероксидации и несостоятельность

адаптивной системы - АОЗ защита клеток. Повышенная активность ПОЛ отмечалась у больных ИБС, стабильной стенокардией II ФК и сохранялась на фоне традиционной терапии (бета-блокаторы-метапролол сукцинат 50 мг 2р в день, антиагреганты – кардиомагнил 150 мг днем, нитраты-эфокс 40мг утром, антагонисты кальция-нормодипин 10мг вечером).

Окислительный стресс сопровождается снижением содержания NO, играющий роль вазодилататора. Превалирует влияние на тонус сосудов вазоконстрикторов, основным из которых является ангиотензин-II. Рассогласование баланса между регуляторами функции эндотелия свидетельствует о дисфункции. Роль эндотелиальной дисфункции как фактор риска важна для патологии миокарда. Таким образом, метаболические проявления со стороны системы ПОЛ-АОС у больных ИБС II ФК не коррегируются обычными антигипоксическими препаратами, хотя клинические проявления заболевания и степень ее выраженности имеют некоторую позитивную динамику. Пациенты стали отмечать некоторое субъективное улучшение: выявлено урежение пульса, что улучшает самочувствие больного.

Нашими исследованиями установлено, что развивающийся окислительный стресс приводит к нарушению NO - продуцирующей функции эндотелия и 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 (NO-синтазы). (Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. и др. 2015, Карузин К.А., Мартусевич, А.К, 2015) с образованием молекулы O₂ и L-цитруллина. В данной реакции участвует ряд ферментов и коферментов, включая флавиновые (ФАД) нуклеотиды, никотиновые (НАДФН)+(НАДФ), кальмодулин и ионы Ca²⁺, тетрагидробиоптерин (BH₄). NO-синтазы делятся на постоянно функционирующие или конститутивные: нейрональная (Nos-1) и эндотелиальная (Nos-3). Для экспрессии этих двух форм необходимы Ca²⁺, кальмодулин (Беленков

Ю.Н., Ланкин В.З., Тихадзе А.К. 2000, Лукьянова Л.Д., Лукьянова И.Ю. 2001, Лукьянова И.Ю. 2007, Липовецкий Б.М. 2012). Индуцибельная NOS, (NOS2) экспрессируется и функционирует в ответ на действие эндотоксина и цитокинов, бактериальных, липополисахаридов. На фоне повышения концентрации МДА в крови у больных ИБС выявилось достоверное снижение содержания суммарных метаболитов NO с 68,4 мкмоль до 38,9 мкмоль ($p < 0,001$), что демонстрирует падение активности основного вазодилататора на 56,8 %. Дефицит оксида азота был одной из причин способствующей спазму коронарных сосудов и приступам стенокардии. Следует отметить, что у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК на фоне окислительного стресса, развивается дисфункция эндотелия, которой способствуют метаболиты ПОЛ, и снижение содержания NO - основного вазодилатирующего фактора. Проявлением дисфункции эндотелия является нарушение кровяного давления – гипертония факторы риска для ишемии миокарда.

3.2.2. Показатели липидного спектра крови у больных II группы (А подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК на фоне традиционной терапии, до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина

Другим важным фактором развития ИБС было нарушение обмена ХС, гиперхолестеринемия, а также окислительная модификация атерогенных ЛПНП, при их образовании или нарушении в кровеносном русле под влиянием продуктов липопероксидации (Тейлор Д.Д. 2004, Knight S. 2008, I. Porto, G.L. De Maria, A.M. Leone 2013, Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р. 2017). Поэтому в условиях окислительного стресса происходит изменение структуры apoB100, вследствие чего этот белок ЛПНП теряет свою афинность к рецепторам ЛП-частиц (Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko 2007). Основные положения свободно-радикальной теории атерогенеза и ишемического повреждения миокарда, включают в себя, также активацию процессов ПОЛ в гепатоцитах при гиперхолестеринемии (Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М., Жданов Ю.А. 2002). Повышенную секрецию окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в

кровеносное русло или их молекулярные изменения при переносе в системе кровообращения под влиянием вторичного продукта-альдегида малоновой кислоты (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. 2006).

Повышение активности СРО в печени может ограничивать процессы распада холестерина в печеночной клетке в условиях атеросклероза (Verma S, Anderson T. 2002). С другой стороны ХС из крови адекватно не утилизируется клетками тканей, поскольку атеросклероз и окислительный стресс влияют и на состояние рецепторов к ЛПНП. Афинность ЛП-частиц к своим рецепторам снижается, поэтому не поглощается клетками как обычно происходит при адекватном метаболизме. Следовательно, ХС остается в крови и его концентрация растет.

Увеличение содержания продуктов ПОЛ приводит к ингибированию синтеза простаглицина и индукции пролиферации гладкомышечных клеток. Происходит синтез коллагена, липидное пятно покрывается соединительной тканью и образуется атеросклеротическая бляшка (Благоднаров М.Л. 2011; Гончарова М.В. 2012). Описанные нарушения обмена холестерина при повреждении эндотелия сосудов, сопровождаются недостатком адаптивной реакции, в которой участвуют ферменты антиоксиданты: дисмутаза супероксиданион радикала (СОД), глутатионпероксидазы и другие, что вероятно и является основной причиной резкого увеличения содержания липопероксидов в печени, крови и стенке сосудов, при атеросклерозе (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Шумаев К.Б. 2008). При исследовании липидного спектра крови у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, выявлено повышение содержания общего ХС и ЛПНП, при одновременном снижении ЛПВП.

Для типирования дислипотеинемий (ДЛП) использовали классификацию А.Н. Климова и Н.Г. Никульчева (1984). По данным общего холестерина (ХС), холестерина липопропротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывали по уравнению Фрейдевальда содержание ХС ЛПНП. Определив содержание в крови ЛПВП и ЛПНП, рассчитывали холестериновый коэффициент атерогенности ($K_{ХС}$) по А.Н.Климову (1984),

отражающий соотношение атерогенных и неатерогенных липопротеинов, так как по $K_{ХС}$ можно более точно судить о благоприятном или неблагоприятном сочетании ЛП с точки зрения риска развития ИБС и атеросклероза. Выявленная нами дислиппротеинемия (ДЛП), проявлялась повышенным содержанием в крови уровня общего ХС, высоким уровнем ЛПНП. Содержание ТГ менее подверглось изменениям, а уровень ЛПВП был снижен. По оценке липидного спектра по данным ВОЗ (1992), такая ДЛП относится к типу II, подтипу II-а. Следовательно, выявленные нами нарушения обмена ХС свидетельствуют о гиперхолестеринемии и гиперВ-липопротеинемии. Учитывая возможности перекисной модификации липопротеинов (ЛПНП), в условиях окислительного стресса, полагают, что атерогенность ЛПНП по сравнению с нативными, возрастает. Следовательно, накопление продуктов метаболических нарушений - лактата, продуктов ПОЛ, атерогенных липопротеидов и снижение содержания оксида азота, индуцирует ишемию и этот патологический каскад может прогрессировать и стать фактором риска дальнейшего усугубления ИБС и развития инфаркта миокарда. Для предупреждения этого необходима адекватная терапия патогенетической направленности.

У больных ИБС 25 (мужчин 15 и женщин 10; средний возраст $45 \pm 6,5$ лет) У этой категории больных выявлена стенокардия в течение длительного времени не менее одного года, а то и в течение 4 и более лет. Количество приступов до 5-8 в неделю. Во время лечения препаратами гемодинамического плана отмечено в 72% больных с длительностью 5 лет нарушение обмена холестерина. У части больных установлен в прошлом инфаркт миокарда.

Анализ полученных данных показал, что у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, находившихся под наблюдением, повышенное содержание общего ХС, ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и высокий индекс атерогенности, а уровень содержания ЛПВП был ниже контрольного уровня. Такого плана изменения метаболизма ХС характерны для больных ИБС и атеросклероза коронарных сосудов (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели липидного обмена у больных II группы (А подгруппы) ИБС стенокардией напряжения II ФК по сравнению с I контрольной группой

Группа обследуемых	Данные метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (А)(n=25)	6,47±0,13 ¹¹¹¹⁾	2,69±0,20 ¹¹¹⁾	0,80±0,02 ¹¹⁾	5,53±0,12 ¹¹⁾	5,46±0,13 ¹¹¹⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы А относительно контроля.

Данные обмена холестерина крови у больных II (А) группы ИБС стенокардией напряжения II ФК по сравнению с показателями контрольной группы представлены в таблице № 8 и на рисунке 2.

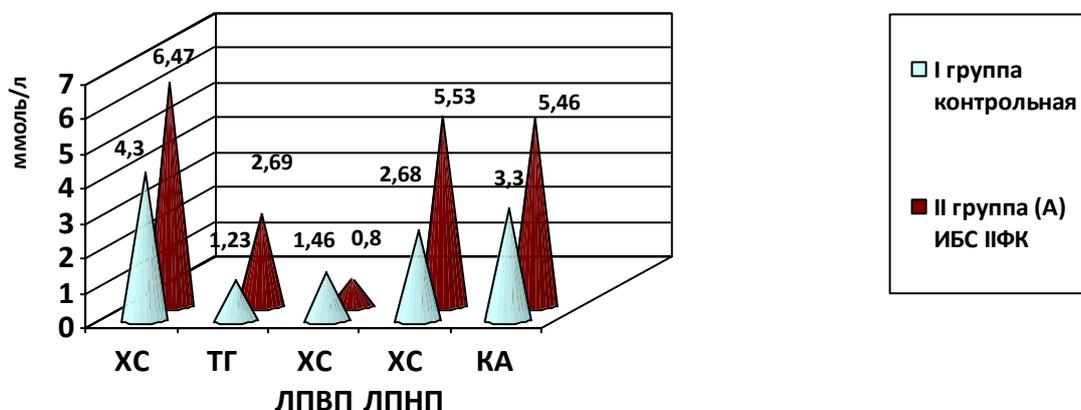


Рисунок 2 – Данные обмена холестерина крови при ИБС стенокардии напряжения II группы (А подгруппы) по сравнению с контрольной группой

На рисунке представлены данные содержания ХС и его фракции, которые демонстрируют достоверные превышение этих величин сравнительно с группой

здоровых лиц, (ОХС - на 50,4%, ТГ - на 118%, ЛПНП - на 106,3%). В противоположность этому содержание ЛПВП упал на 54,7%. Коэффициент атерогенности (КА), характеризовался повышенным результатом 5,46%, превышая соответствующий показатель у лиц контрольной группы на 65,4%.

3.2.3. Изменение показателей ПОЛ-АОЗ и липидных фракций крови у больных II группы (B подгруппы) ИБС стабильной стенокардией II ФК, на фоне традиционной терапии

Во II группе (B подгруппе) включено 25 пациентов, у которых на фоне традиционной терапии, а в последующем присоединили к ним в терапию коэнзим Q₁₀. У 20 пациентов была обнаружена гиперхолестеринемия. Возрастные колебания составили $49,7 \pm 5,5$. Длительность заболевания – до 5 лет. Анализ по половой принадлежности показал, что мужчин было 56%, женщин 44%. Частота ангинозных приступов составила 5 - 10 в неделю. Количество потребляемых таблеток нитроглицерина – 8. В анамнезе у 6 человек отмечен перенесенный инфаркт миокарда различной локализации.

Во время сбора анамнестических данных у ближайших родственников пациентов данной группы обнаружены высокие концентрации уровня холестерина в крови, который достигал величины 6,51 ммоль/л (таблица 9). Прослеживается какая та возможность семейных форм гиперхолестеринемии. Известно, что содержание холестерина в крови зависит как от интенсивности синтеза, так и активности путей его распада. К последним, относятся реакции окисления, т.е. превращение холестерина в биологически активные соединения, в частности гормоны стероидные.

Таблица 9 – Показатели липидного спектра крови у больных ИБС стабильной стенокардией II группы (B подгруппы) до приема коэнзима Q10

Группа обследуемых	Данные метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (B)(n=25)	6,51±0,11 ²²²²⁾	3,07±0,10 ²²²²⁾	0,71±0,038 ²²²²⁾	5,57±0,11 ²²²²⁾	5,51±0,11 ²²²²⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы B подгруппы относительно контроля.

Анализируя результаты в данной группе больных, нами обнаружены высокие цифры общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Эти значения достоверно превышали цифры контроля. А ЛПВП в крови напротив, отмечались достоверно низкими цифрами. Данные обмена холестерина крови у пациентов II группы (B подгруппы) ИБС стенокардии напряжения II ФК, по сравнению с показателями контрольной группы (рисунок 3).

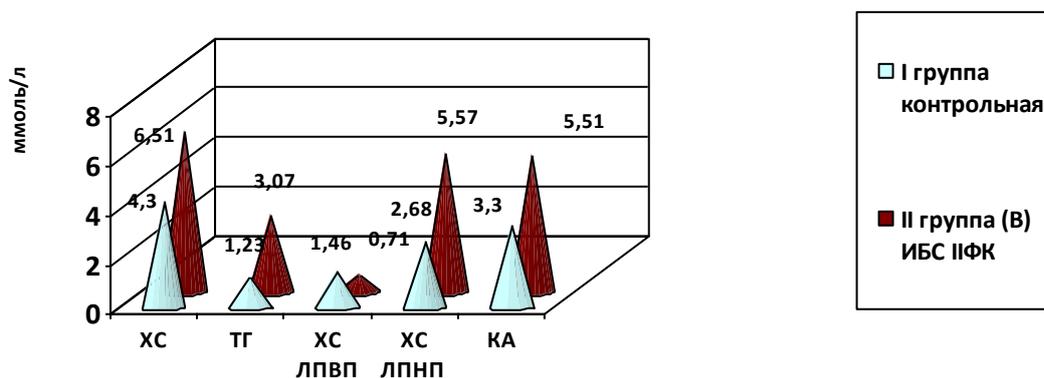


Рисунок 3 – Данные обмена холестерина крови при ИБС стенокардии напряжения II группы (B подгруппы) по сравнению с контрольной группой

У больных данной группы до лечения было обнаружено повышение в крови общего холестерина на 51,3%, общих ТГ на 149,5 % и ЛПНП на 107,8%, а содержание антиатерогенных липопротеинов снизилось на 48,6 %. Коэффициент атерогенности был повышен на 66,9%. Следовательно, у данных больных ИБС имеет место нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов, с преобладанием ЛПНП - *B*-липопротеидов, а коэффициент атерогенности также возрастает и свидетельствует в пользу атерогенеза. Повышенный уровень холестерина и его *B*-лп фракций снижают доступность субстрата синтеза NO-L-аргинина для NO- синтазы. Более того в условиях окислительного стресса образуются модифицированные ЛПНП, т.е. их производные, обладающие большей атерогенностью. С другой стороны реакции его накопления в клетках органов зависит от адекватной деятельности рецепторов к ЛПНП. У пожилых людей резко снижается возможность окисления холестерина и значение приобретает нарушение взаимодействия ЛПНП со своими рецепторами, вследствие их резистентности. В этом случае ЛПНП остается в крови и его уровень значительно растет. Факторами риска, способствующие этим изменениям, являются курение, алкоголь, малоподвижный образ жизни, которые и имели место у больных с ИБС. Анализ показателей про - и антиоксидантной системы у больных III группы на фоне традиционной терапии, до применения коэнзима Q10, в сравнении с I контрольной группой в таблице 10.

Более того в условиях окислительного стресса ПОЛ подвергаются жирные кислоты в составе липидов ЛП, образуются продукты ПОЛ, в частности гидроперекиси ПНЖК фосфолипидов, вторичный продукт - МДА могут взаимодействовать с амино-группами *APO-B-100*. Изменяется заряд, конформация, а следовательно сродство *APO-B-100* к рецепторам ЛПНП. ЛПНП остаются в крови, циркулирует, поглощается макрофагами с участием «скавенджер» - рецепторов и образуются пенистые клетки. Изменение показателей ПОЛ – АОЗ в крови у больных II группы (B подгруппы) ИБС стенокардии напряжения II ФК по сравнению с показателями контрольной группы, представлены на рисунке 4.

Таблица 10 – Изменение показателей ПОЛ-АОС в крови у больных II группы (B подгруппы) ИБС стенокардии напряжения II ФК, на фоне традиционной терапии до приема коэнзима Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ при поступлении				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулоплаз мин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (B)(n=25)	30,4±0,32 ²²² ₂₎	36,2±0,67 ²² ₂₂₎	156,6±1,83 ² ₂₂₂₎	151,7±2,74 ²² ₂₂₎	37,9±0,94 ² ₂₂₂₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы B относительно контроля.

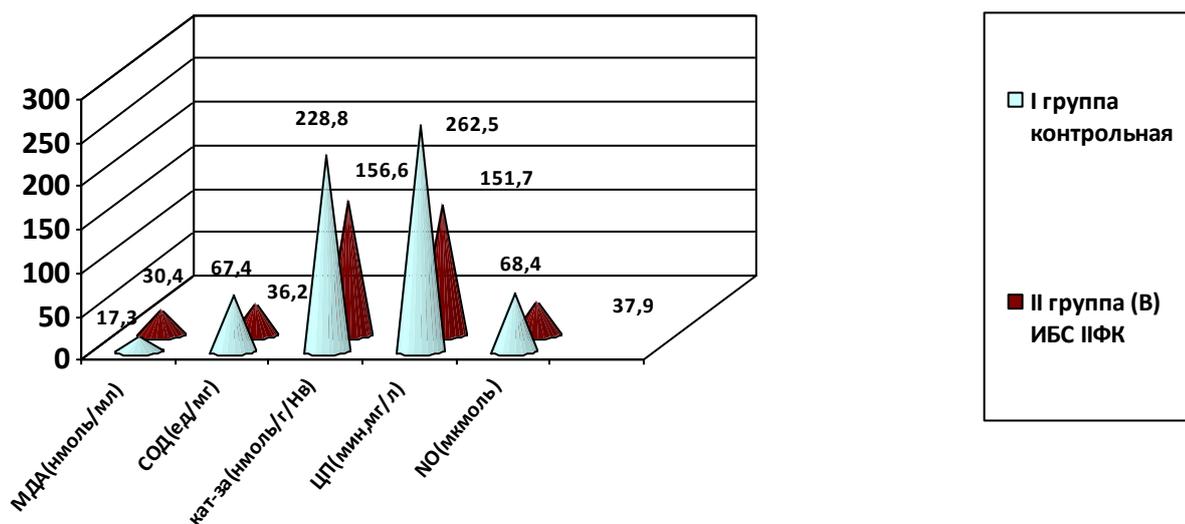


Рисунок 4 – Изменение показателей ПОЛ-АОС в крови у больных ИБС стенокардии напряжения II группы (B подгруппы) по сравнению с контрольной группой

Эти изменения с ЛП происходили, поскольку развился окислительный стресс, о чем свидетельствовало повышение содержания интенсивности ПОЛ, по данным малонового диальдегида (МДА) в крови на 75,7% (p<0,001.), тогда как активность антирадикальной защиты клеток – каталазы снизилось на 68,4%

($p < 0,001$), СОД – на 53,7% ($p < 0,001$), а концентрация церулоплазмина на 57,7% и NO на 55,4%. Эти результаты говорят о высокой активности процессов ПОЛ и угнетение АОЗ системы у больных ИБС стенокардии напряжения ФК II, а также значительному снижению уровня оксида азота в крови у больных ИБС.

3.2.4. Изменение показателей ПОЛ-АОЗ и липидных фракций крови у больных II группы (С подгруппы) ИБС стабильной стенокардии II ФК, на фоне приема комбинированной терапии с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q₁₀

Во II группе (С подгруппе) больных ИБС пациенты получали традиционную терапию, которые в последующем принимали комбинацию стандартных препаратов и ингибитор ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин) с коэнзимом Q₁₀.

До начала комбинированной терапии в этой группе, определяли содержание в эритроцитах концентрацию МДА, СОД, каталазы и концентрацию церулоплазмина. Параллельно с этими показателями определяли содержание в плазме крови суммарных метаболитов NO. Эти данные показаны в таблице 11.

Таблица 11 – Изменение показателей ПОЛ-АОС у больных ИБС стенокардии напряжения II (С) группы на фоне традиционной терапии до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и коэнзима Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ при поступлении				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулоплз мин мин,мг/л	NO мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (С)(n=25)	30,9±0,32 ³³³⁾	34,4±0,72 ³³³⁾	158,2±1,34 ³³³⁾	158,1±1,97 ³³³³⁾	38±0,91 ³³³³⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

3333) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы С относительно контроля.

В данной таблице из полученных результатов ПОЛ-АОС и вправду говорит в пользу ишемического повреждения мышц миокарда, из-за роста оксидантной агрессии по сравнению с контрольной группой, это и показывает изменение в системе ПОЛ – АОЗ в сторону увеличения процессов пероксидации, тем самым говорит о снижении активности антирадикальных ферментов. У пациентов ИБС, происходит снижение антиокислительного клеточного и плазменного потенциала. Показатели ПОЛ – АОЗ в крови у больных II группы (С подгруппы) ИБС стенокардии напряжения II ФК по сравнению с показателями контрольной группы, показаны на рисунке 5.

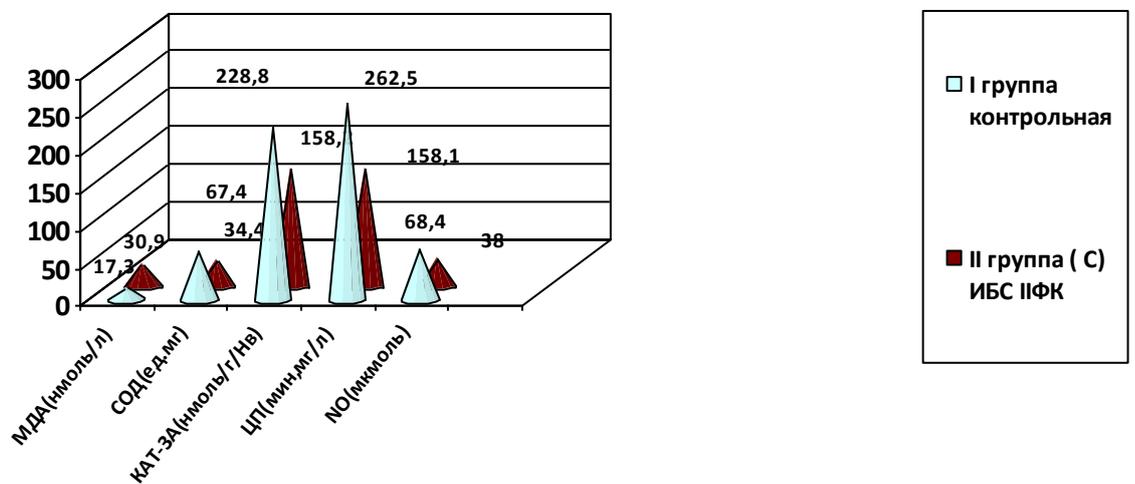


Рисунок 5 – Изменение показателей ПОЛ-АОС в крови у больных ИБС стенокардии напряжения II группы (С) подгруппы по сравнению с контрольной группой

Отмечается повышение содержания МДА в плазме крови на 78,6% ($p < 0,001$). А каталаза в среднем снизилась на 69% ($p < 0,001$), СОД – на 51% ($p < 0,001$), а концентрация церулоплазмينا на 60,2 % и NO на 55,5%. В данной группе выявлено 17 пациентов с гиперлипидемией.

Средний возраст пациентов этой группы – $53,5 \pm 7$ лет. Продолжительность болезни 7 лет. Мужчины 64%, женщины составили 36%. Частота приступов стенокардии 3 - 9 в неделю. Прием таблеток нитроглицерина достиг до 7 шт. По анамнестическим данным 7 человек перенесли инфаркт миокарда.

Таблица 12 – Показатели липидного спектра у больных II группы (С) на фоне традиционной терапии до приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и коэнзима Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели метаболизма ХС				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (С) (n=25)	6,54±0,10 ³³³³	3,05±0,11 ³³³³	0,75±0,01 ³³³³	5,50±0,12 ³³³³³	5,54±0,09 ³³³³³

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы С относительно контроля.

В данной группе обследованных больных, в таблице №12, отмечалось повышение общего холестерина, общих триглицеридов, ЛПНП, а ЛПВП напротив, был снижен, коэффициент атерогенности характеризовался высокими значениями (таблица 12).

Данные нарушения липидного спектра крови у больных ИБС II (С) группы представлены на рисунке 6.

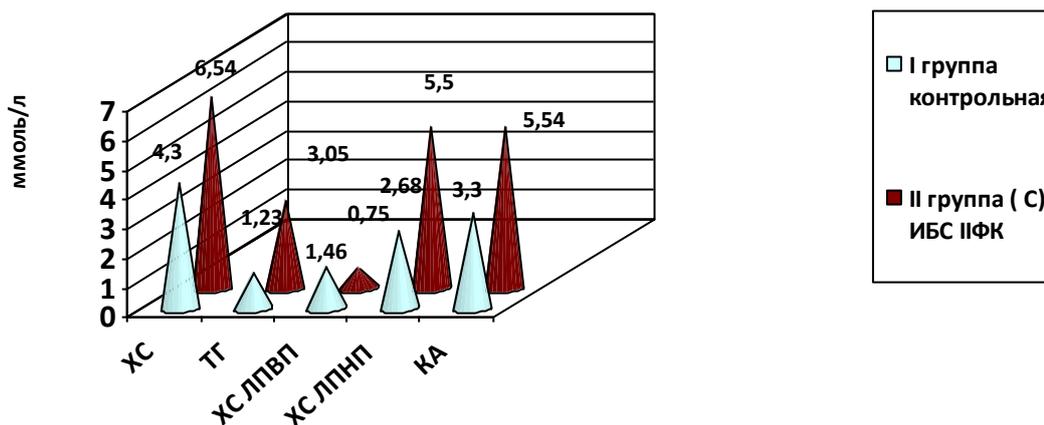


Рисунок 6 – Показатели метаболизма холестерина в крови у пациентов ИБС стенокардии напряжения II группы (С) подгруппы по сравнению с контрольной группой

На рисунке 6 представлены данные, свидетельствующие о повышении показателей липидного спектра крови у больных II группы (С подгруппы), уровень общего холестерина увеличился на 52% ($p < 0,001$), триглицеридов на 147,9% ($p < 0,001$) и ЛПНП 5,50% ($p < 0,001$), а содержание ЛПВП – достоверно снижено 51,3% ($p < 0,001$), это говорит об атеросклеротическом повреждении коронарных сосудов.

Итак, у обследованных больных ИБС во всех группах II (А,В,С подгруппах) обнаружены одностипные нарушения метаболизма холестерина, это подтверждалось повышением концентрации в крови общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, тогда как концентрация ЛПВП резко снизилась. У всех пациентов выявлены высокие значения коэффициента атерогенности, что и дает право говорить о наличии атеросклеротического поражения сосудов у больных.

3.3. Влияние разных вариантов терапии на биохимические показатели крови у больных ИБС

3.3.1 Влияние традиционной терапии на системы ПОЛ-АОС у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК - II группы (А, В, С подгрупп)

Метаболические нарушения, возникающие при ишемии миокарда, являются ведущим звеном в патогенезе ИБС, его клинических проявлений. Ведущим в цепи этих процессов является перекисное окисление липидов. Поэтому, актуальным и недостаточно освещенным в литературе является вопрос о разработке методологии, которая позволила бы стабилизировать обмен холестерина и проявляла антиоксидантное действие. В совокупности, этот 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 содержания ПОЛ – по данным малонового диальдегида у больных ИБС II ФК со стенокардией напряжения. Отмечалась некоторая позитивная динамика клинической картины, но метаболические показатели не приближались к данным контрольных лиц.

Некоторая положительная динамика у пациентов ИБС со стенокардией напряжения ФК II проявлялась после традиционного лечения, но активность ферментов антиокислительной защиты клеток – супероксиддисмутаза и каталаза, а также концентрация ЦП, в ходе терапии практически не изменялись. Поэтому данные, характеризующие состояние системы ПОЛ – АОЗ у этих групп больных ИБС оставались выше нормальных показателей. Выявленные нами результаты показаны в таблице 13.

Таблица 13 – Изменение показателей ПОЛ – АОС у больных II группы всех подгрупп ИБС после проведенной традиционной терапии

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ при поступлении				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулопла змин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (А)(n=25)	31,7±0,15 ¹¹¹ ₁₎	35,6±0,79 ¹¹¹ ₁₎	160,4±1,53 ¹ ₁₁₁₎	149,3±3,12 ₁₁₁₁₎	38,9±0,73 ¹ ₁₁₁₎
II группа (В)(n=25)	30,4±0,32 ²²² ₂₎	36,2±0,67 ²²² ₂₎	156,6±1,83 ² ₂₂₂₎	151,7±2,74 ₂₂₂₂₎	37,9±0,94 ² ₂₂₂₎
II группа (С)(n=25)	30,9±0,32 ³³³ ₃₎	34,4±0,72 ³³³ ₃₎	158,2±1,34 ³ ₃₃₃₎	158,1±1,97 ₃₃₃₃₎	38±0,91 ³³³ ₃₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (В подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы А относительно контроля.

2222) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы В относительно контроля.

3333) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы С относительно контроля.

Традиционная терапия не оказала влияние на интенсивность ПОЛ. Данные показали несостоятельность ферментов АОЗ клеток. Следует отметить, что

уровень показателей активности ферментов АОС в конкретных значениях был ниже контрольных данных.

Итак, на фоне традиционного лечения, активность липопероксидации находилась на высоком уровне, так как данные АОС были сниженными. Это позволяет говорить о заключении, что эффективность воздействия традиционной терапии на систему ПОЛ – АОС является недостаточной.

3.3.2. Влияние традиционной терапии на липидный спектр у больных ИБС стабильной стенокардией II ФК - II группы (А, В, С подгрупп)

Источники литературы полностью не раскрывают механизм влияния кардиопротекторов на метаболизм холестерина у больных ИБС при сравнительном анализе действия традиционной терапии. Поэтому мы провели анализ эффективности традиционной терапии на липидный спектр плазмы крови у больных ИБС стенокардии напряжения ФК II с выявленными нарушениями липидного спектра.

Данные показали, что к концу месячного курса лечения содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов изменилось незначительно, тогда, как концентрация ЛПВП снизилась. Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таким образом, препараты традиционной терапии не оказали влияния на обмен холестерина, они оказались не эффективными.

Лечение больных общепринятыми лекарственными препаратами (бета-блокаторы-метапролол сукцинат, антиагреганты –кардиомагнил, нитраты-эфокс, антагонисты кальция-нормодипин), не способствовало снижению показателей общего холестерина, ЛПНП, а также не оказали влияние на содержание показателей ЛПВП. Следовательно, несмотря на некоторую позитивную динамику клинических проявлений данные анализа метаболизма холестерина свидетельствовали о преобладании атерогенных ЛПНП, снижении ЛПВП, что и побудило нас оптимизировать лечение, использовать ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатин. Результаты изложены в следующей главе.

Таблица 14 – Данные обмена холестерина у больных ИБС II-группы (А, В, С подгрупп) после проведенной традиционной терапии

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (А)(n=25)	6,47±0,13 ¹¹¹ ₁₎	2,69±0,20 ¹¹¹ ₁₎	0,80±0,02 ¹¹¹ ₁₎	5,53±0,12 ¹¹ ₁₁₎	5,46±0,13 ¹¹ ₁₁₎
II группа (В)(n=25)	6,51±0,11 ²²² ₂₎	3,07±0,10 ²²² ₂₎	0,71±0,038 ² ₂₂₂₎	5,57±0,11 ²² ₂₂₎	5,51±0,11 ²² ₂₂₎
II группа (С) (n=25)	6,54±0,10 ³³³ ₃₎	3,05±0,11 ³³³ ₃₎	0,75±0,01 ³³³ ₃₎	5,50±0,12 ³³ ₃₃₎	5,54±0,09 ³³ ₃₃₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (В подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы А относительно контроля.

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы В относительно контроля.

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы С относительно контроля.

3.3.3. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных III группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

Комплексная терапия, включающая препараты традиционной терапии и ингибитор ГМГ-КоА- редуктазы (аторвастатин), – способствовала повышению 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., 2003г). Лечение с аторвастатином оказывало влияние на активность ферментов АОЗ, СОД, каталазы и концентрацию ЦП. Уровень их активности повысился, но не достиг контрольных величин. Таким образом, после проведенного курса лечения, был обнаружен незначительный сдвиг в системе ПОЛ – АОЗ в пользу

последней вследствие достоверного повышения активности СОД, каталазы и концентрации ЦП. При сравнении показателей ПОЛ – АОЗ II группы на фоне традиционной терапии с показателями III группы на фоне использования ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатина, получены следующие результаты, которые представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели про - и антиоксидантной системы в III группе обследованных больных ИБС на фоне лечения традиционной терапии и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ при поступлении				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулопла змин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (А)(n=25)	31,7±0,15 ¹¹¹ ₁₎	35,6±0,79 ¹¹ ₁₁₎	160,4±1,53 ¹ ₁₁₁₎	149,3±3,12 ¹ ₁₁₁₎	38,9±0,73 ¹¹ ₁₁₎
III группа (n=25)	25,6±0,09 ⁴⁴⁴ ₄₎₇₇₇₇₎	47,8±0,57 ⁴⁴ ₄₄₎₇₇₇₇₎	183,1±0,66 ⁴ ₄₄₄₎₇₇₇₇₎	194,0±0,89 ⁴ ₄₄₄₎₇₇₇₇₎	54,2±0,81 ⁴⁴ ₄₄₎₇₇₇₇₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия +аторвастатин).

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы относительно контроля.

4444) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно контроля.

7777) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А подгруппы).

Изменение показателей про - и антиоксидантной системы крови у пациентов, принимавших на фоне традиционной терапии аторвастатин, представлены на рисунке 7.

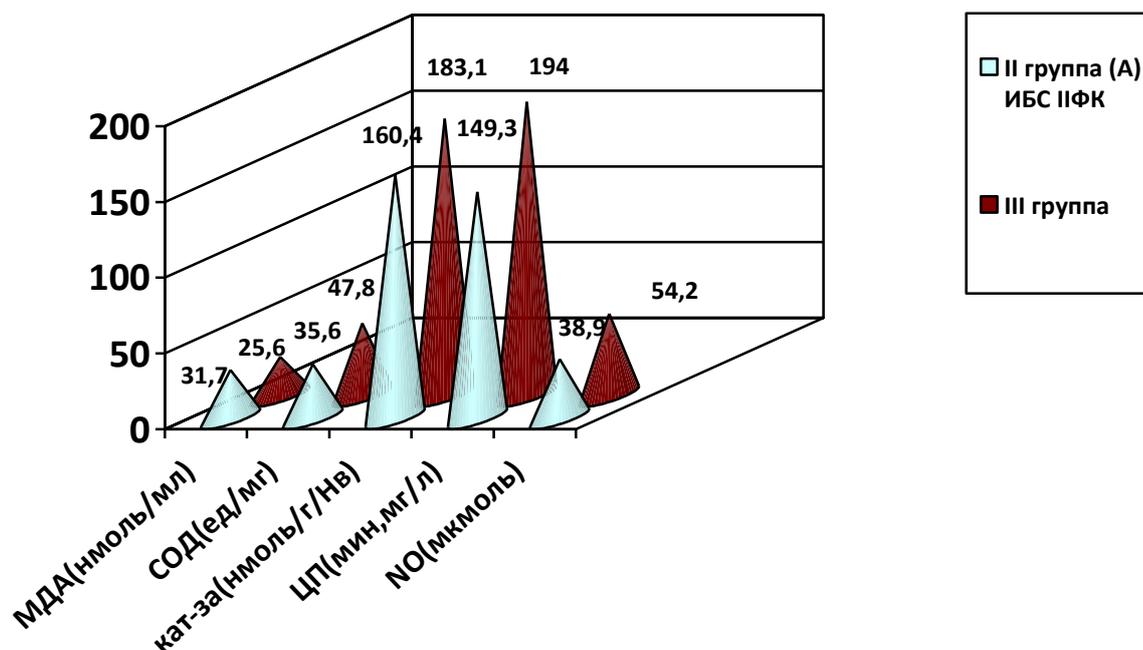


Рисунок 7 – Изменение данных про - и антиоксидантной системы у пациентов III группы при лечении (традиционной терапии и аторвастатина) по сравнению со II группой (А подгруппой) ИБС

Следует отметить, что за длительный период лечения больных ИБС содержание МДА конечного продукта перекисного окисления липидов, снизилось на 80,7% ($p < 0,001$), активность основных ферментов антиокислительной защиты повысилась – СОД на 34,2% ($p < 0,001$), каталазы в среднем на 14,1 % ($p < 0,001$), а концентрация церулоплазмينا на 129,9 % ($p < 0,001$), и NO на 39,3% ($p < 0,001$),

3.3.4. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина в комбинации с традиционной терапией на липидный спектр у больных III группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

При включении в терапию аторвастатина-ингибитора ГМГ-КоА- редуктазы, показано статистически достоверное снижение данных обмена холестерина крови у больных III группы ИБС. Данные значения обмена холестерина стали снижаться после 3-х месячного лечения препаратами традиционной терапии и аторвастатина.

Кроме того, снижение общего холестерина и ХЛНП оказалось выраженным, по сравнению с больными ИБС, принимающими традиционную терапию, что свидетельствует об ингибировании синтеза холестерина, при блокировании реакции с участием ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина скорее всего в гепатоцитах. Возможно, оказало позитивное влияние и на кардиомиоциты одновременно с гепатоцитами. Об этих изменениях свидетельствовало улучшение клинической картины у пациентов. Полученные результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Изменение показателей липидных фракций крови у больных III группы ИБС стенокардии напряжения II ФК на фоне лечения (традиционной терапии с аторвастатином)

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (А)(n=25)	6,47±0,13 ¹¹¹ ₁₎	2,69±0,20 ¹¹¹ ₁₎	0,80±0,02 ¹¹¹ ₁₎	5,53±0,12 ¹¹ ₁₁₎	5,46±0,13 ¹ ₁₁₁₎
III группа (n=25)	5,02±0,05 ⁴⁴⁴ _{4) 7777)}	2,10±0,02 ⁴⁴⁴ _{4) 777)}	1,14±0,02 ⁴⁴⁴ _{4) 7777)}	3,32±0,06 ⁴⁴ _{4) 7777)}	2,96±0,05 ⁴ _{44) 7777)}

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + аторвастатин).

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы относительно контроля.

4444) – p<0,001, 444) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно контроля.

7777) – p<0,001; 777) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А подгруппы).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что на фоне применения комплексно препаратов гемодинамического плана и аторвастатина

достоверно снизились данные общего холестерина и ЛПНП. Эти изменения стали выражением, чем (II группа), что говорит об ингибирующем действии аторвастатина на синтез ХС и его В-ЛП фракции. Эти изменения метаболизма холестерина способствовали улучшению реологических свойств крови, а также гемодинамике в кардиомиоцитах. Основным местом образования холестерина являются гепатоциты. Следовательно, тормозится образование холестерина и соответственно меньше его транспортируется в крови. Следовательно, комбинация терапии гемодинамического плана и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина способствует значительному снижению общего холестерина, его атерогенных фракций и повышению содержания антиатерогенных ЛПВП. Эти изменения обмена холестерина происходят в условиях ингибирования окислительного стресса, что также является важным фактором снижения атерогенности ЛПНП. Возможно полагать, что угнетение процесса ПОЛ и снижение атерогенных липопротеинов способствует восстановлению комплентарности *apo B* -100 ЛПНП к своим рецепторам, что улучшает аффинность рецепторов. С другой стороны снижению сывороточного содержания холестерина играет роль его транспорт, в клетки тканей и дальнейший его метаболизм в клетках (стадия накопления).

Изменение показателей липидного спектра в крови у пациентов, принимавших аторвастатин на фоне традиционной терапии, представлены на рисунке 8.

Как видно из рисунка 8, снижение показателей липидного спектра крови у больных III группы в комбинации с аторвастатином, в сравнении со II (А) группой на фоне традиционной терапии изменились, что в процентном отношении составило: концентрация общего холестерина снизилась на 77,5%, ТГ на 78%, ЛПНП на 60% и КА на 54,2%. Содержание ЛПВП, напротив повысилось на 42,5%.

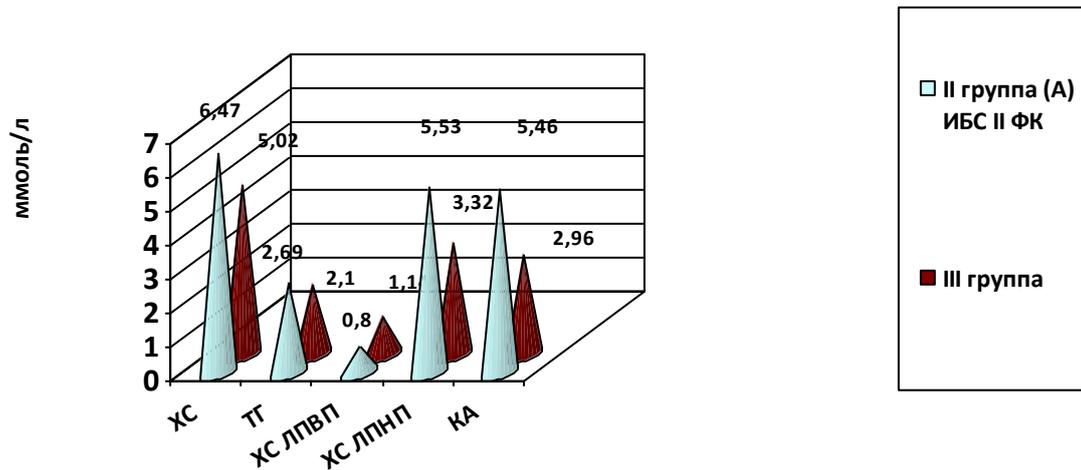


Рисунок 8 – Изменение показателей липидного спектра крови у больных III группы на фоне лечения (традиционная терапия и аторвастатин) по сравнению со II группой (А подгруппой) ИБС

3.3.5. Влияние коэнзима Q₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных IV группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

Применение коэнзима Q₁₀ на фоне традиционной терапии привело к более выраженному снижению концентрации МДА (75%, $p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями и у больных ИБС, получавших традиционную терапию (II В подгруппа).

Итак, данная комбинация интенсивнее действует на процессы липопероксидации у больных ИБС, уменьшая развитие окислительного стресса.

Значительные изменения произошли в АОС, вследствие значительного повышения активности ферментов: СОД, каталазы и концентрации ЦП. Следует отметить наиболее выраженное действие коэнзима Q₁₀ на состояние АОС, а именно преодоление супрессии активности ферментов АОС. Были созданы антиоксидантом эндогенного происхождения - убихиноном условия ингибирования АФК. За этим последовало ингибирование ПОЛ. Сравнительный анализ эффективности данной комбинации с традиционной терапией, дает нам

существенное повышение активности АОС у больных, получавших комплексную терапию, тогда как традиционная терапия не привела к такому результату. При сравнении показателей ПОЛ – АОЗ II В группы с IV группой на фоне приема коэнзима Q₁₀ показаны в таблице 17.

Таблица 17 – Данные про - и антиоксидантной системы в IV группе больных ИБС на фоне комплексной терапии (традиционное лечение+ коэнзим Q₁₀)

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ до терапии				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулоплаз мин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (B)(n=25)	30,4±0,32 ²²²² ₂₎	36,2±0,67 ²² ₂₂₎	156,6±1,83 ² ₂₂₂₎	151,7±2,74 ²² ₂₂₎	37,9±0,94 ₂₂₂₂₎
IV группа (n=25)	23.0±0,23 ⁵⁵⁵ ₅₎₈₈₈₈₎	51.0±0,86 ⁵⁵ _{55) 8888)}	192.4±2.38 ⁵ _{555) 8888)}	215.0±2.35 ⁵⁵ _{55) 8888)}	56.9±0,95 _{5555) 8888)}

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия с коэнзимом Q₁₀).

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы B относительно контроля.

5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (B подгруппы)

8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля.

Данные про - и антиоксидантной системы наблюдались у больных ИБС, которые принимали на фоне традиционной терапии коэнзим Q₁₀. Выраженность динамики про – и антиоксидантной системы на фоне традиционной терапии с коэнзимом Q₁₀ представлены на рисунке 9.

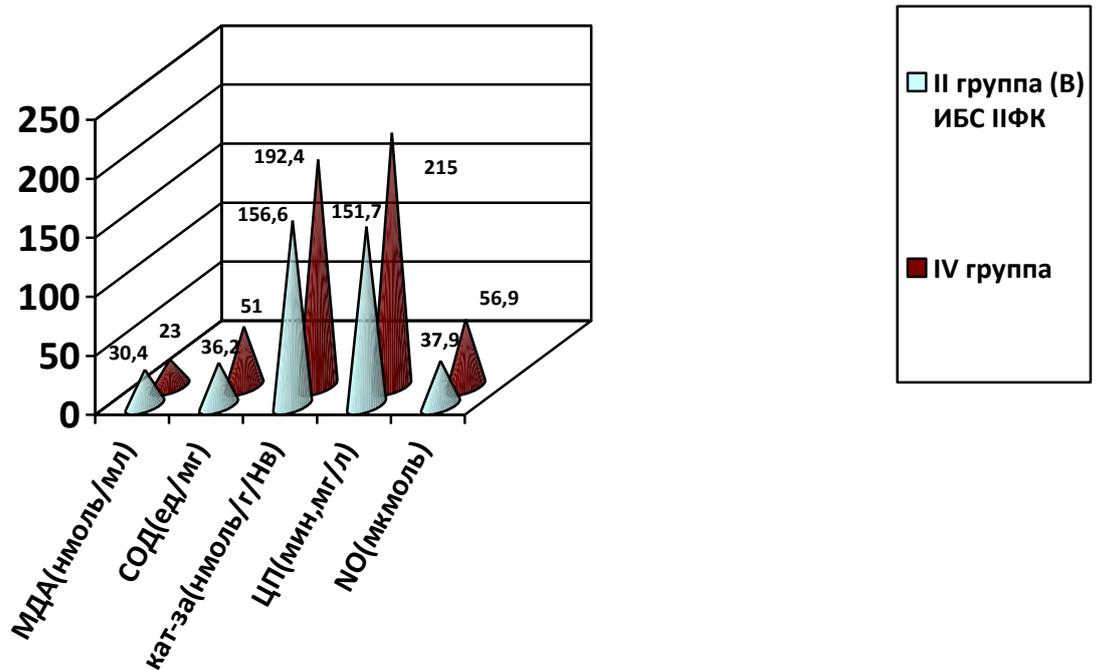


Рисунок 9 – Изменение показателей про - и антиоксидантной системы крови у больных IV группы на фоне лечения (традиционная терапия и коэнзим Q₁₀) по сравнению со II группой (В подгруппой) ИБС

Данные демонстрируют, что у больных ИБС данной группы содержание МДА конечного продукта перекисного окисления липидов, снизилось на 75% ($p < 0,001$), активность основных ферментов антиокислительной защиты повысилась – СОД на 41% ($p < 0,001$), каталазы в среднем на 22,8 % ($p < 0,001$), а концентрация церулоплазмина на 41,7 % ($p < 0,001$), и NO на 50,2% ($p < 0,001$), Итак, полученные результаты свидетельствуют об антиоксидантном действии коэнзима Q₁₀.

3.3.6. Влияния коэнзима Q₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели липидного спектра у больных IV группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

В данной группе обследовано 25 пациентов, получавших в терапию коэнзим Q₁₀, на фоне традиционной терапии. Гиперлипидемия. была выявлена у 20 пациентов до лечения. Длительность заболевания составила до 5 лет. Средний

возраст здесь составил $49,7 \pm 5,5$. В данной группе, мужчин было 56%, женщин – 44%. У данной группы пациентов, метаболические проявления, со стороны липидного спектра, не совсем коррегируются обычными антигипоксическими препаратами, хотя клинические проявления заболевания и степень их выраженности имеют некоторую позитивную динамику. Об этих изменениях свидетельствовало улучшение клинической картины у пациентов, уменьшение частоты ангинозных приступов. Пациенты стали отмечать некоторое субъективное улучшение: выявлено урежение пульса, снижение кровяного давления, что улучшает самочувствие больного. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что на фоне приема коэнзима Q₁₀, положительную динамику имели показатели липидного спектра. Полученные результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Данные обмена холестерина у больных IV группы ИБС стенокардии напряжения II ФК на фоне приема традиционной терапии с коэнзимом Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (B)(n=25)	6,51±0,11 ²²² ₂₎	3,07±0,10 ²² ₂₂₎	0,71±0,03 ²² ₂₂₎	5,57±0,11 ²²²² ₎	5,51±0,11 ²²²² ₂₂₂₂₎
IV группа (n=25)	5,22±0,03 ⁵⁵⁵ ₅₎₈₈₈₈₎	2,39±0,02 ⁵⁵ ₅₅₎₈₈₈₈₎	0,90±0,006 ⁵ ₅₅₅₎₈₈₈₈₎	4,46±0,06 ⁵⁵⁵⁵ ₎₈₈₈₈₎	4,74±0,02 ⁵⁵⁵⁵ ₅₅₅₅₎₈₈₈₈₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия с коэнзимом Q₁₀).

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы B относительно контроля.

5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (B подгруппы)

8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля.

Из таблицы обнаружено, что по завершению курса лечения традиционной терапии с коэнзимом Q₁₀, отмечены изменения всех показателей липидной фракции крови, он снизился больше чем при традиционной терапии. Эти данные свидетельствуют о выраженном гиполипидемическом и цитопротективном действии комбинированной терапии коэнзимом Q₁₀. Изменение показателей липидного спектра у пациентов, принимавших коэнзим Q₁₀, на фоне традиционной терапии, представлены на рисунке 10.

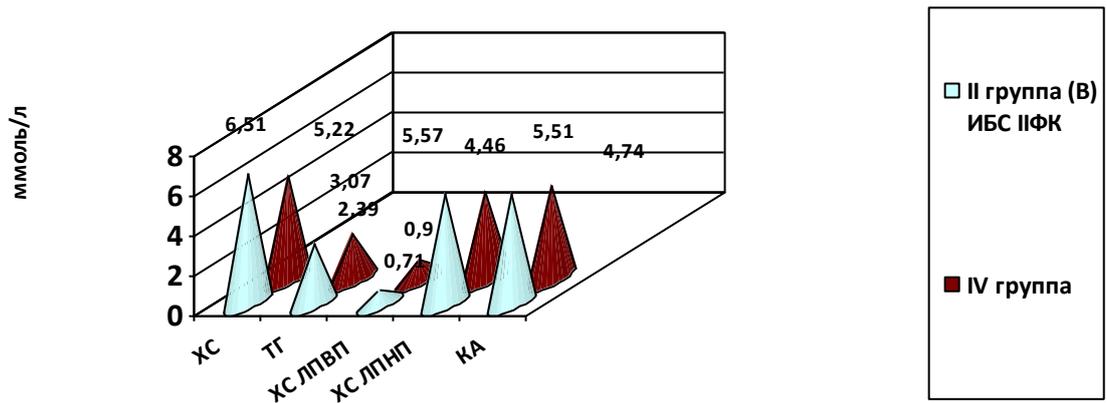


Рисунок 10 – Изменение показателей липидного спектра крови у больных IV группы на фоне лечения (традиционная терапия и коэнзим Q₁₀) по сравнению с II группой (B подгруппой) ИБС

Итак, из рисунка №10, виден уровень снижения показателей липидного спектра крови у больных IV группы, получавших комбинацию традиционной терапии с коэнзимом Q₁₀, в сравнении со II группой (B подгруппой) без коэнзима Q₁₀. Концентрация общего холестерина снизилась на 80%, ТГ на 77,8%, ЛПНП на 80% и КА на 86%, а содержание ЛПВП повысилось на 26%.

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.

3.3.7. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели системы ПОЛ-АОС у больных V группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

Применение аторвастатина в комбинации с коэнзимом Q₁₀ на фоне традиционной терапии привело к более выраженному снижению концентрации МДА (65%, $p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями и данными на фоне традиционной терапии, а также с результатами включая в комплекс ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатин.

Итак, данная комбинация препаратов, примененная для лечения больных ИБС, эффективнее влияет на процессы липопероксидации, вызывая их ингибирование. Значительным изменениям подверглась и АОЗ клеток, и значения активности СОД, каталазы, концентрации ЦП, NO стали достоверно выше. Можно отметить, что эти значения приблизились к контрольным величинам. Коэнзим Q₁₀ проявил свои выраженные антиоксидантные свойства у больных ИБС. Ингибирование ПОЛ вследствие повышения активности ферментов АОС способствовало повышению содержания оксида азота с 38 мкмоль до 60,2 мкмоль, что составило 58,4%. При этом коэнзим Q₁₀ оказал стимулирующее действие на активность СОД, каталазы, концентрацию ЦП, что и позволило ему снизить уровень окислительного стресса. Сниженная активность ферментов АОС почти полностью восстановилась до контрольных показателей у больных при комплексном лечении аторвастатина и коэнзима Q₁₀. В условиях баланса в системе ПОЛ-АОС увеличилось содержание оксида азота-основного вазодилататора (таблица 19).

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 синтез АТФ и создание на внутренней мембране митохондрий электрохимического градиента, который является фактором восстановления энергообеспечения, что способствует функциональной способности миокарда.

Аналогично этому он не только захватывает *e* активных радикалов O₂ и нивелирует их, оказывая тем самым антиоксидантное действие, но способствует энергообразованию и восстановлению функциональной способности клеток миокарда. Важный для липопротеинов биологически активный витамин Е поддерживается в восстановленном состоянии также с участием коэнзима Q₁₀. Это предотвращает окисление ЛПНП и снижает их атерогенность.

Таблица 19 – Данные про- и антиоксидантной системы V группы больных ИБС стенокардия напряжения II ФК на фоне лечения ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ до терапии				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулоплазми н мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (С)(n=25)	30,9±0,32 ³³ ₃₃₎	34,4±0,72 ³³³³⁾	158,2±1,34 ³³³³⁾	158,1±1,97 ³³³³⁾	38±0,91 ³³³³⁾
V группа (n=25)	20.1±0,08 ⁶⁶ _{66) 9999)}	61.2±0,93 ⁶⁶⁶⁶⁾ ₉₉₉₉₎	201.7±0.90 ⁶⁶⁶⁶⁾ ₉₉₉₉₎	239.7±1,04 ⁶⁶⁶⁶⁾ ₉₉₉₉₎	60.2±0,70 ⁶⁶⁶⁶⁾ ₉₉₉₉₎

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзимом Q₁₀.

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы относительно контроля.

6666) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно контроля.

9999) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С подгруппы).

Позитивное изменение в антиокислительной защите при комплексной терапии, дает эффективные условия для устранения активных форм кислорода (АФК) в клетке и плазме крови, из-за супероксид-анион-радикала (O_2^-) и пероксида водорода (H_2O_2) и других компонентов, тем самым снижает окислительный стресс при ИБС.

Все это доказано тем, что происходит угнетение под влиянием комплексной терапии ПОЛ, в отличие от не сильного эффекта при применении традиционной терапии, и ее комбинации с аторвастатином. Итак, комплексная терапия оказывается наиболее эффективной, для нормализации в системе ПОЛ-АОС.

Изменение показателей про- и антиоксидантной системы у пациентов, принимавших на фоне традиционной терапии аторис в комбинации с коэнзимом Q_{10} , представлены на рисунке 11.

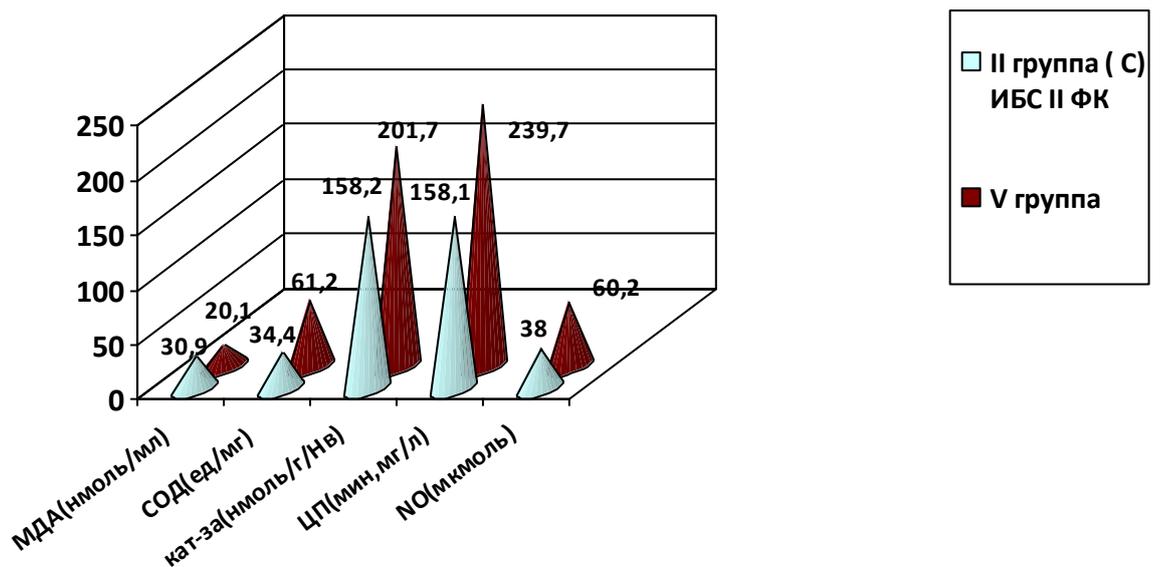


Рисунок 11 – Изменение показателей про - и антиоксидантной системы крови у больных V группы на фоне комплексного лечения (аторвастатин+ коэнзим Q_{10}) по сравнению со II группой (С подгруппой) ИБС

Итак, за данный период лечения больных ИБС содержание МДА конечного продукта перекисного окисления липидов, снизилось на 65% ($p < 0,001$), активность основных ферментов антиокислительной защиты повысилась – СОД

на 77,9% ($p < 0,001$), каталазы в среднем на 27,4%. ($p < 0,001$), а концентрация церулоплазмина на 58,4 % ($p < 0,001$), и NO на 51,6% ($p < 0,001$),

В целом анализ влияния комплексной терапии аторвастатина с коэнзимом Q₁₀ на систему ПОЛ и АОС в плазме крови у больных ИБС демонстрирует превышение их сравнительно с действием одного аторвастатина. Эти результаты свидетельствует в пользу эффективности корректирующего действия комбинированной терапии, включая АОС у больных ИБС. Эффект действия развивался в течение всей терапии и достигал максимума в конце 6-го месяца от начала терапии.

3.3.8. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатина и коэнзима Q₁₀ в комбинации с традиционной терапией на показатели липидного спектра у больных V группы ИБС стабильной стенокардией II ФК

В V группе больные получали терапию в сочетании с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀. Было обнаружено 17 пациентов с гиперхолестеринемией. Пациенты получали терапию в течение 3-х месяцев. Данные исследования после приема терапии показаны в таблице 20.

Из таблицы видим, как достоверно менялись показатели обмена холестерина крови, спустя 3 месяца (4,87ммоль/л $p < 0,001$), и приближались к контрольным цифрам уже после приема комплексной терапии.

Использование ингибитора ключевой реакции синтеза холестерина ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина в комплексе со стандартными препаратами способствовало снижению общего холестерина, ЛПНП и повышению ЛПВП. Одновременно оказал стимулирующее действие на активность АОС: СОД, каталазы, церулоплазмина. Следовательно, комбинированная терапия препаратами гемодинамического плана и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина способствовало значительному снижению общего холестерина атерогенных фракций и повышению антиатерогенных. В целом анализ влияния комплексной терапии аторвастатином с коэнзимом Q₁₀ на адаптивную систему

защиты от ПОЛ в плазме крови у больных показывал превышение их сравнительно с действием одного аторвастатина.

Таблица 20 – Данные показателей липидного спектра крови у V группы больных ИБС стенокардии напряжения II ФК на фоне лечения аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (С) (n=25)	6,54±0,10 ³³³³	3,05±0,11 ³³³³	0,75±0,01 ³³³³	5,50±0,12 ³³³³	5,54±0,09 ³³³³
V группа (n=25)	4,87±0,05 ⁶⁶⁶⁶	1,94±0,02 ⁶⁶⁶⁶	1,21±0,01 ⁶⁶⁶⁶	2,97±0,02 ⁶⁶⁶⁶	3,87±0,53 ⁶⁶⁶⁶

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзимом Q₁₀.

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы относительно контроля.

6666) – p<0,001, 666) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно контроля.

9999) – p<0,001; 999) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С подгруппы).

Эти результаты свидетельствует в пользу эффективности корректирующего действия комбинированной терапии, включая АОС у больных ИБС. Эффект действия развивался в течение всей терапии. Следует полагать, что угнетение процесса ПОЛ и снижение атерогенных липопротеинов способствует восстановлению комплементарности apo-B-100 ЛПНП к своим рецепторам, что улучшает аффинность их взаимодействия и способствует снижению уровня холестерина и его фракций в сыворотке крови. Изменение показателей липидного

спектра у пациентов, принимавших аторвастатин и коэнзим Q₁₀ на фоне терапии, показаны на рисунке 12.

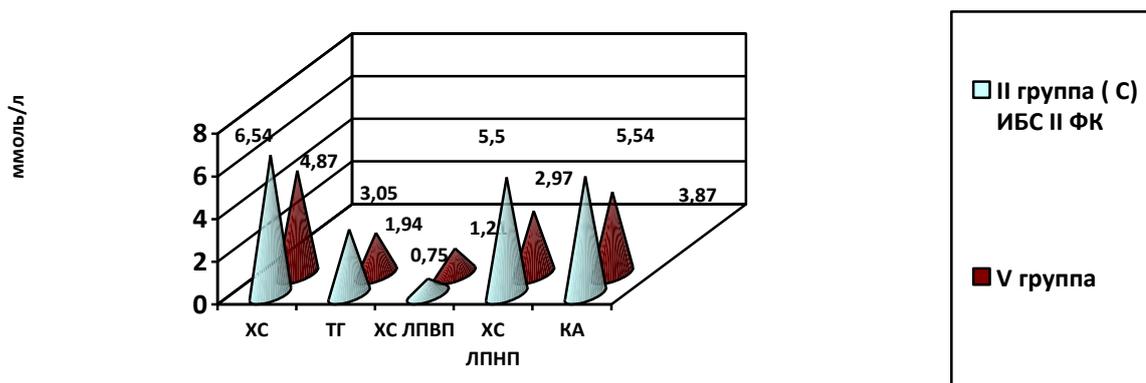


Рисунок 12 – Данные обмена холестерина у больных V группы на фоне лечения аторвастатином + коэнзим Q₁₀ в сравнении со II группой (С подгруппой)

Представленные данные на рисунке 12, показывают снижение показателей обмена холестерина у больных V группы в комбинации аторвастатина с коэнзимом Q₁₀, в сравнении с II группой (С) на фоне традиционной терапии. Концентрация общего холестерина снизилась на 74,4%, ТГ на 63,6%, ЛПНП на 54% и КА на 69,8%. Содержание ХСЛПВП, напротив повысилось на 61,3 %, это и являлось основным моментом антиатерогенного эффекта данной комбинации.

3.4. Сравнительная характеристика различных показателей крови на фоне проведенной терапии у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК

3.4.1. Сравнительный анализ показателей липидограммы у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии

В таблице 21 представлен сравнительный анализ показателей липидограммы у больных ИБС всех групп на фоне проведенной терапии.

Таблица 21 – Сравнительный анализ показателей липидограммы у больных ИБС всех групп на фоне проведенной терапии

Группа обследуемых	Показатели метаболизма холестерина				
	Общий ХС ммоль/л	Общие ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА %
I контрольная группа (n=30)	4,30±0,11	1,23±0,05	1,46±0,02	2,68±0,17	3,3±0,11
II группа (А)(n=25)	6,47±0,13 ¹¹ 11)	2,69±0,20 ¹¹ 11)	0,80±0,02 ¹¹ 11)	5,53±0,12 ¹¹¹¹)	5,46±0,13 ¹¹ 11)
II группа (В)(n=25)	6,51±0,11 ²² 22)	3,07±0,10 ²² 22)	0,71±0,038 ² 222)	5,57±0,11 ²²²²)	5,51±0,11 ²² 22)
II группа (С)(n=25)	6,54±0,10 ³³ 33)	3,05±0,11 ³³ 33)	0,75±0,01 ³³ 33)	5,50±0,12 ³³³³)	5,54±0,09 ³³ 33)
III группа (n=25)	5,02±0,05 ⁴⁴ 44) 7777)	2,10±0,02 ⁴⁴ 44) 777)	1,14±0,02 ⁴⁴ 44) 7777)	3,32±0,06 ⁴⁴⁴ 7777)	2,96±0,05 ⁴⁴ 4) 7777)
IV группа (n=25)	5,22±0,03 ⁵⁵ 55)8888)	2,39±0,02 ⁵⁵ 55)8888)	0,90±0,006 ⁵ 555)8888)	4,46±0,06 ⁵⁵⁵⁵)8888)	4,74±0,02 ⁵⁵ 55)8888)
V группа (n=25)	4,87±0,05 ⁶⁶ 66) 9999)	1,94±0,02 ⁶⁶ 66) 9999)	1,21±0,01 ⁶⁶ 66) 9999)	2,97±0,02 ⁶⁶⁶ 9999)	3,87±0,53 ⁶⁶ 6) 999)

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (В подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС II стенокардия напряжения ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + аторвастатин).

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + коэнзим Q₁₀).

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзим Q₁₀.

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы А относительно контроля.

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы В относительно контроля.

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы С относительно контроля.

4444) – p<0,00, 444) – p<0,01 достоверность III-ей группы относительно контроля.

5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (В подгруппы)

6666) – p<0,001, 666) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно контроля.

7777) – $p < 0,001$; 777) – $p < 0,01$ достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А подгруппы).

8888) – $p < 0,001$ достоверность IV-ой группы относительно контроля.

9999) – $p < 0,001$; 999) – $p < 0,01$ достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С подгруппы).

3.4.2. Сравнительная характеристика изменений про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии

В таблице 22 представлена сравнительная характеристика изменений про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика изменений про- и антиоксидантной системы крови у больных ИБС всех групп (II-V), на фоне проведенной терапии

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ до терапии				
	МДА (нмоль/мл)	СОД (ед/мг)	Каталаза нмоль/г/Нв	Церулопла змин мин,мг/л	НО мкмоль
I контрольная группа (n=30)	17,3±0,23	67,4±0,52	228,8±2,33	262,5±3,99	68,4±0,59
II группа (А)(n=25)	31,7±0,15 ¹¹¹¹⁾	35,6±0,79 ¹¹¹⁾	160,4±1,53 ¹¹¹¹⁾	149,3±3,12 ¹¹¹⁾	38,9±0,73 ¹¹¹⁾
II группа (В)(n=25)	30,4±0,32 ²²²²⁾	36,2±0,67 ²²²⁾	156,6±1,83 ²²²²⁾	151,7±2,74 ²²²⁾	37,9±0,94 ²²²⁾
II группа (С)(n=25)	30,9±0,32 ³³³³⁾	34,4±0,72 ³³³⁾	158,2±1,34 ³³³³⁾	158,1±1,97 ³³³⁾	38±0,91 ³³³³⁾
III группа (n=25)	25,6±0,09 ^{4444) 7777)}	47,8±0,57 ⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾	183,1±0,66 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾	194,0±0,89 ⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾	54,2±0,81 ⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
IV группа (n=25)	23,0±0,23 ^{5555) 8888)}	51,0±0,86 ⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾	192,4±2,38 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾	215,0±2,35 ⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾	56,9±0,95 ⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
V группа (n=25)	20,1±0,08 ^{6666) 9999)}	61,2±0,93 ⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾	201,7±0,90 ⁶⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾	239,7±1,04 ⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾	60,2±0,70 ⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (А подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (В подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (С подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + аторвастатин).

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + коэнзим Q₁₀).

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзим Q₁₀.

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы А относительно контроля.

2222) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы В относительно контроля.

3333) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы С относительно контроля.

4444) – $p < 0,001$ достоверность III-ей группы относительно контроля.

5555) – $p < 0,001$ достоверность IV-ой группы относительно II группы (В подгруппы)

6666) – $p < 0,001$ достоверность V-ой группы относительно контроля.

7777) – $p < 0,001$ достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А подгруппы).

8888) – $p < 0,001$ достоверность IV-ой группы относительно контроля.

9999) – $p < 0,001$ достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С подгруппы).

3.5. Клинические параметры у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК до и после комбинированной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

3.5.1. Клиническое течение стенокардии

Оценка клинических параметров проводилась у 150 пациентов ИБС стенокардии напряжения II ФК до и после комбинированной терапии, на фоне традиционной терапии. Все пациенты были разделены на группы. Пациенты первой группы получали традиционную терапию в течение 3 месяцев (бета-блокаторы-метапролол сукцинат 50 мг 2р в день, антиагреганты – кардиомагнил 150 мг днем, нитраты-эфокс 40мг утром, антагонисты кальция-нормодипин 10мгвечером). Вторая группа в последующей на фоне традиционной терапии, получала ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы - аторвастатин в течение трех месяцев в суточной дозе 1 таблетка (10 мг) вечером ежедневно, третья - также на фоне традиционной терапии принимала коэнзим Q₁₀ длительностью 3 месяца по 1 капсуле (30мг) 2 р в день во время еды утром и в обед и последняя группа,

включая традиционную терапию, принимала комбинированную терапию аторвастатин с коэнзимом Q₁₀ продолжительностью 3 месяца.

Оценили клиническое течение ИБС, морфологическую и функциональную характеристику сердечной деятельности, методами ЭКГ, суточным мониторингом ЭКГ и АД. Главный клинический признак стенокардии это боль, различной локализации, как правило, в области груди, которая возникала во время физической нагрузки и проходила в покое. Часто пациенты жаловались на усиление болей во время еды и при ходьбе. Боли носили разлитой характер, могли быть и давящими, режущими, сжимающими, колющими, но основными жалобами являлись ангинозные боли, во время которых пациенты ощущали чувство жжения в области грудной клетки. Разная боль, могла ирродировать в шею, в челюсть, под лопатку, предплечье, в левое предплечье и даже в кисть. Такой приступ стенокардии, продолжался у всех пациентов поразному, но не превышал 15-20 мин. Конечно же, классическими болями оказывалась ангинозная боль, продолжавшаяся 2-7 мин, чаще на фоне физической и эмоциональной нагрузки и прекращалась в покое. Таким пациентам мы предлагали принять 1 таблетку или одну дозу спрея нитроглицерина, после чего приступ купировался. У некоторых пациентов отмечалось учащенное сердцебиение, частота дыхательных движений также увеличивалась, появлялась сухость во рту, бледность кожных покровов, а также повышение АД наблюдалось нарушение ритма. Очень часто такие приступы сочетались с некоторыми факторами, такими как мужской пол, метаболический синдром, сахарный диабет. Основным методом диагностики являлась регистрация ЭКГ в покое (12 канальная), а более достоверно было проведение всем пациентам суточного мониторинга ЭКГ и АД.

3.5.2. Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ (Holter)

ЭКГ в покое у всех больных снимали в 12 стандартных отведениях. Вне приступа стенокардии у больного может быть нормальная картина ЭКГ. Другой негативный вариант результатов ЭКГ отмечается у больных, перенесших инфаркт миокарда. У этой категории пациентов выявляется нарушение на ЭКГ в виде

рубцовых изменений, либо нарушение коронарного кровообращения в виде снижения амплитуды сегмента ST.

Во время суточного мониторирования 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 (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели динамики ЧСС и глубины депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования по холтеру (ХМЭКГ) у больных ИБС стенокардии напряжения II ФК

Группы обследуемых	ЧСС (уд.в мин)			Кол-во эпизодов депрессии и ST	Глубина депрессии сегмента STмм
	днем	ночью	максимальная		
ИБС II ФК					
I группа (n=30)	68,1±0,31	54,0±0,01	105±1,56	-	-
II группа (A)(n=25)	82,5±2,32 ¹¹¹¹⁾	65,5±2,99 ¹¹¹⁾	139±8,56 ¹¹¹¹⁾	1,7±0,29	1,6±0,72
II группа (B)(n=25)	81,8±2,14 ²²²²⁾	62,2±3,41 ²²⁾	128±3,35 ²²²²⁾	1,8±0,17	1,5±0,21
II группа (C)(n=25)	76,6±3,41 ³³³⁾	61,9±2,34 ³³⁾	122±2,22 ³³³³⁾	1,8±0,11	1,4±0,14
III группа (n=25)	76,1±0,17 ⁴⁴⁴⁴⁾ 777)	58,4±1,38 ⁴⁴⁾ 4) 7)	120±1,12 ⁴⁴⁴⁴⁾ 7)	1,6±0,19	1,0±0,12
IV группа (n=25)	75,3±0,18 ⁵⁵⁵⁵⁾ 888) 101010)	55,5±0,24 ⁵⁵⁾ 55)888) 10)	117±1,0 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁾ 88) 10)	1,4±0,02 ⁸⁸⁾	1,0±0,1 ⁵⁾
V группа (n=25)	66,3±0,29 ⁶⁶⁶⁾⁹⁾ 999)12121212)	50,5±1,38 ⁶⁶⁾)9999)12121212)	113,±0,11 ⁶⁶⁶⁾ 6)9999) 12121212)	1,3±0,01 ⁹⁹⁾	0,8±0,01 ⁹⁹⁹⁹⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (A подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (C подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + аторвастатин).

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + коэнзимом Q₁₀).

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзимом Q₁₀.

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы A относительно контроля.

2222) – $p < 0,001$; 22) – $p < 0,02$, достоверность II-ой группы B относительно контроля.

3333) – $p < 0,001$; 333) – $p < 0,01$; достоверность II-ой группы C относительно контроля.

4444) – $p < 0,001$; 444) – $p < 0,01$; достоверность III-ей группы относительно контроля.

5555) – $p < 0,001$; 5) – $p < 0,05$, достоверность IV-ой группы относительно контроля

6666) – $p < 0,001$; 666) – $p < 0,01$; 66) – $p < 0,02$, достоверность V-ой группы относительно контроля.

777) – $p < 0,01$; 7) – $p < 0,05$, достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (A подгруппы).

888) – $p < 0,01$; 88) – $p < 0,02$, достоверность IV-ой группы относительно II-ой группы (B подгруппы).

9999) – $p < 0,001$, достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (C подгруппы).

101010) – $p < 0,01$; 10) – $p < 0,05$ достоверность IV-ой группы относительно III группы

121212 $p < 0,001$ достоверность V-ой группы относительно III группы.

В таблице 23 показана динамика ЧСС, количество эпизодов депрессии и глубины депрессии сегмента ST у пациентов всех 5 групп ИБС стенокардии напряжения II ФК и контрольной группы. В контрольной группе отсутствуют данные в графе количество эпизодов и глубина депрессии сегмента ST, так как у здоровых людей не отмечалось каких либо нарушений коронарного генеза.

При первичном мониторинговании пациентов II группы (A подгруппы) эпизодов депрессии сегмента ST было зарегистрировано у 10 пациентов $1,6 \pm 0,72$ мм, у II группы (B подгруппы) - 5 пациентов $1,5 \pm 0,21$ мм, а у II группы (C подгруппы) выявлено 8 пациентов $1,4 \pm 0,14$ мм. После 3 месяцев традиционной терапии с применением аторвастатина, достоверной динамики количества эпизодов депрессии сегмента ST у III группы пациентов с $1,7 \pm 0,29$ мм до $1,6 \pm 0,19$ мм не выявлено и глубины депрессии сегмента ST с $1,6 \pm 0,72$ мм до

1,0±0,12мм 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±0,17мм до 1,4±0,02мм на 22,2% (p<0,02), а глубина депрессии сегмента ST уменьшилась с 1,5±0,21мм до 1,0±0,1мм на 33,3% (p<0,05). У больных V группы, на фоне традиционной терапии с комбинированной терапией, аторвастатина и коэнзима Q₁₀, зафиксирована достоверная динамика. Снизилось количество эпизодов депрессии сегмента ST с 1,8±0,11 мм до 1,3±0,01мм на 27,7% (p<0,001) и глубина депрессии сегмента ST снизилась 1,4±0,14мм до 0.8±0,01мм на 42,8% (p<0,001).

3.5.3. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных ИБС стенокардии напряжения II ФК

В таблице 24 представлена динамика среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторирования АД. Пациенты вели обычный образ жизни, без ограничения в физической нагрузке. Динамика изменений на фоне физической нагрузки больные посвящали регистрацию, что называли дневником. Всем пациентам раздавали дневники, где они должны были зафиксировать определенные моменты в течение суток (жалобы, нагрузку, прием лекарственных препаратов, время отхода ко сну и время пробуждения). Такую динамику данные больные регистрировали на фоне различной терапии: традиционной и комплексной.

Данные представленные на рисунке 13 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 151,8мм 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% ($p < 0,01$).

Таблица 24 – Динамика показателей среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторирования АД (СМАД) у больных ИБС II ФК

Группы обследуемых	САД (систолическое АД) мм рт ст	ДАД (диастолическое АД) мм рт ст
I группа (n=30)	127,1±1,2	75,2±1,4
II группа (A)(n=25)	155,6±5,6 ¹¹¹¹⁾	95,6±4,4 ¹¹¹¹⁾
II группа (B)(n=25)	154,7±3,4 ²²²²⁾	94,9±3,3 ²²²²⁾
II группа (C)(n=25)	153,9±1,6 ³³³³⁾	93,2±3,5 ³³³³⁾
III группа (n=25)	151,8±5,4 ⁴⁴⁴⁴⁾	92,5±2,6 ⁴⁴⁴⁴⁾
IV группа (n=25)	144,3±2,8 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁾	85,4±2,1 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁾
V группа (n=25)	132,0±2,1 ⁶⁾⁹⁹⁹⁾	80,2±1,6 ⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁾

Примечание:

I группа-контроль-здоровые люди.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (A подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (B подгруппа), получавшие традиционную терапию.

II группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК (C подгруппа), получавшие традиционную терапию.

III группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + аторвастатин).

IV группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию (традиционная терапия + коэнзимом Q₁₀).

V группа-больных ИБС стенокардия напряжения II ФК, получавшие комплексную терапию, на фоне традиционной терапии с аторвастатином+ коэнзимом Q₁₀.

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы A относительно контроля.

2222) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы В относительно контроля.
 3333) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы С относительно контроля.
 4444) – $p < 0,001$ достоверность III-ей группы относительно контроля.
 5555) – $p < 0,001$ достоверность IV-ой группы относительно контроля
 66) – $p < 0,02$, б) – $p < 0,05$ достоверность V-ой группы относительно контроля.
 88) – $p < 0,02$, достоверность IV-ой группы относительно II-ой группы (В подгруппы).
 999) – $p < 0,01$; достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С подгруппы).

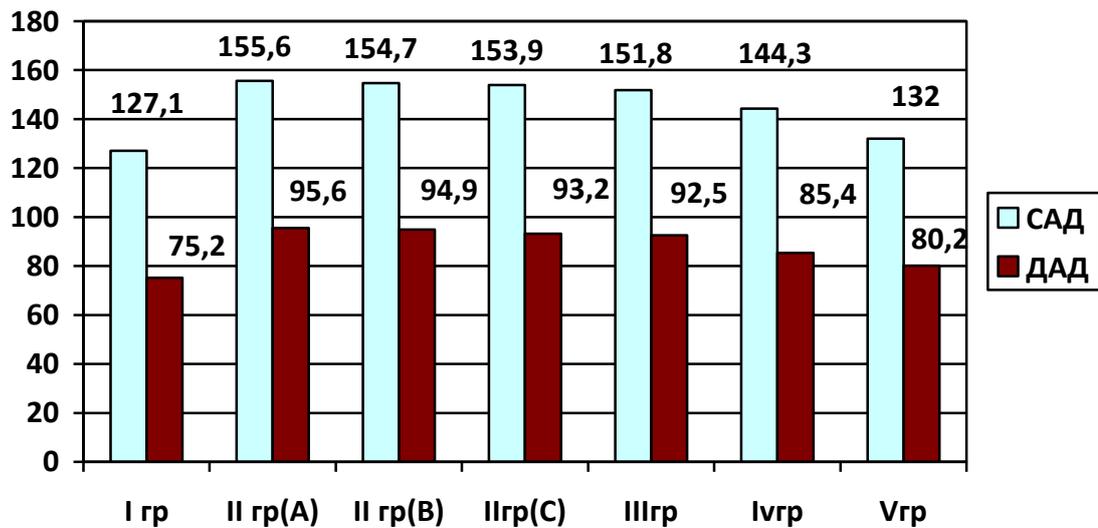


Рисунок 13 – Изменение показателей динамики среднесуточного артериального давления по данным холтеровского мониторирования АД (СМАД) у больных ИБС стенокардии напряжения II ФК

Подводя итоги клинических и функциональных данных у пациентов ИБС стенокардии напряжения II ФК, хочется еще раз подтвердить, что на фоне традиционной терапии, комбинированная терапия аторвастатина с коэнзимом Q₁₀, необходима для нормальной жизнедеятельности человека и прежде всего для нормального функционирования тканей с высоким уровнем энергетического обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы не перестает привлекать внимание исследователей в области фундаментальной и клинической медицины. Это связано с большим риском инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Статистический анализ свидетельствует о большом проценте гибели от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране, причем на ишемическую болезнь сердца (ИБС) у мужчин, приходится 60 %, а у женщин 41 %.

Патогенетической основой в развитии ИБС является нарушение обмена холестерина с преобладанием атерогенных липопротеинов (ЛПНП), вызывающих атеросклеротическое поражение коронарных артерий (Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. 2015). Поскольку, в настоящее время, не существует единой патогенетической теории, то для разработки эффективной лекарственной терапии необходимо проведение фундаментальных исследований патогенетической направленности. Существующие традиционные подходы в лечении ИБС со стабильной стенокардией напряжения, основаны на устранении ангинозных приступов и регуляцию гемодинамики, в частности. (Маль Г.С., Звягина М.В. 2012; Жилиева Ю.А. 2019). Существующие данные литературы не убедительны в плане изучения механизмов развития ИБС разной степени выраженности, а также оптимизацию традиционных методов лечения (Кипа Е.Д., Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н., Поляков Д.В. 2015). Довольно широкое применение, нашли препараты с новым механизмом действия (Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. 2014). На метаболизм ишемизированных кардиомиоцитов оказывают действие цитопротекторы, такие препараты как триметазидин, этомоксир, ранолазин, L-карнитин, однако они не достаточно эффективны в плане патогенетической терапии. В этом плане следует учитывать, что атерогенные повреждения, способствующие ишемии, а следовательно, гипоксии миокарда, характеризуются преобладанием анаэробных процессов окисления, накоплением лактата, нарушением гидро-ионного равновесия с дефицитом ионов калия, избытком ионов Са и неполным

восстановлением кислорода. Образуются активные радикалы кислорода, инициирующие ПОЛ, прежде всего ПНЖК фосфолипидов клеточных мембран (Porto I., De Maria G.L., Leone A.M. 2013). Фосфолипиды в процессе переоисления превращаются в лизопродукты, что способствует повышению проницаемости мембран клеток. Свободнорадикальное окисление (СРО) дает гидроперекиси (ГП), диеновые конъюгаты и вторичный альдегид малоновой кислоты, они не только повреждают мембрану, а также нарушают энергообразование. Важную роль в регуляции свободнорадикальных процессов играет АОС: СОД, каталаза и другие.

Данные анализа результатов патентного поиска послужили причиной для изучения вопроса о природном антиоксиданте коэнзиме Q₁₀ и регулятора обмена холестерина - аторвастатина. Актуальность использования ингибитора синтеза холестерина и коэнзима Q₁₀ связана еще и с тем, что с увеличением возраста, уровень коэнзима Q₁₀ существенно снижается, а холестерина повышается (Сизова Ж.М., Фарафонова Т.Н., Медведев О.С., Каленикова Е.И., Коротаева А.Л. 2010). В исследование было включено 150 пациентов трудоспособного возраста с ИБС II ФК 90 мужчин, 60 женщин, страдающих стабильной стенокардией (средний возраст 47,1±10 лет) и 30 здоровых лиц, составляющие I контрольную группу. Все 75 больных – ИБС стенокардией напряжения II ФК, вошли во II группу и были подразделены на подгруппы: (А,В,С) получавшие терапию традиционными препаратами (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 IIФК, получающие традиционную терапию в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатином в течение 3 мес. в суточной дозе 10 мг вечером ежедневно; IV группа 25 пациентов - ИБС стенокардия напряжения IIФК, получающие комбинированную терапию, включая коэнзим Q₁₀ по 1 капсуле 30мг/2 р в день во время еды; V группа 25 пациентов - ИБС стенокардия напряжения IIФК, получающие комбинированную терапию, включая аторвастатин по 10 мг на ночь и коэнзим Q₁₀ по 1 капсуле 30 мг/2 раза в день во

время еды. ИБС была диагностирована на основании данных клинического состояния больных, функционального состояния миокарда, активности про-и антиоксидантной системы, обмена холестерина, NO-образующей функции эндотелия. На основании этих исследований установлена патогенетическая роль метаболических нарушений в развитии дисфункции эндотелия у больных со стабильной стенокардией. Фундаментальные и клинические данные послужили основанием для разработки комплексной методологии лечения, включая ингибитор ГМГ-КОА-редуктазы - аторвастатин и антиоксидант эндогенного происхождения - коэнзим Q₁₀. Больные ИБС стенокардией напряжения II ФК были разделены на 3 подгруппы (А, В, С). Три группы больных ИБС стенокардии напряжения, II ФК составили пациенты, получавшие традиционную терапию, к которым в дальнейшем были назначены препараты (аторвастатин, коэнзим Q₁₀ и комбинация препаратов аторвастатина с коэнзимом Q₁₀). Контролем служили данные 30 здоровых лиц (мужчин 16 и женщин 14), средний возраст $44,6 \pm 8$ лет. В данную группу не брали пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, с абдоминальным синдромом, дыхательной системы и врожденными нарушениями сердечной деятельности. Все пациенты проходили общеклиническое, биохимическое и функционально-диагностическое исследование (электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ и АД, велоэргометрию и другие). Исследовали активность липопероксидации, а также адаптивную реакцию со стороны АОС. Параллельно с этим определяли концентрация NOx и обмен холестерина.

За весь период работы проведено 2 курса лечения, по 3 месяца составил каждый, а перерывы между курсами стали делать по 1 месяцу. В результате исследования нами были изучены особенности функционального состояния миокарда с помощью диагностического метода электрокардиографического исследования для выявления латентной (скрытой) коронарной недостаточности и определения индивидуальной толерантности к физической нагрузке, с применением возрастающей ступенчатой по силе действия. При этих состояниях стало четко выявлено нарушение коронарного кровообращения, а также

присутствие ангинозных болей у всех пациентов трех групп, до начала и на фоне традиционной терапии. Во второй группе, А подгруппе больных ИБС, получавшие традиционную терапию - мужчины составляли 60%, женщины – 40%. Средняя продолжительность заболевания от 1 до 4 лет. Частота ангинозных приступов в среднем составляла от 5 до 8 раз в неделю. Количество потребляемых таблеток нитроглицерина – 10. В процессе наблюдения принимали во внимание гендерные различия, возрастные, длительность болезни и социальный фактор. Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 19 обследованных пациентов- 76% случаев, причем гиперхолестеринемия отмечается у 72%, артериальная гипертония у 80%. В анамнезе у 32% человек перенесенный инфаркт миокарда различной локализации. Для многих характерен малоподвижный образ жизни (48%), профессиональная вредность (64%) и конечно же курение (40%). Был проведен анализ основных показателей объективного статуса. Выявлено, что больные ИБС с сопутствующей артериальной гипертонией (80%). У большинства из них определялись признаки гипертрофии миокарда (72%), сглаженные зубцы Т (68%) и смещение границ относительной сердечной тупости (40%). Нарушения сердечного ритма и проводимости определены в 20 случаях, в частности экстрасистолия – в 32% случаев, блокады ножек пучка Гиса в 28% случаев и пароксизмы мерцания предсердий 20%, а также рубцовые изменения миокарда соответственно, в 20% случаев. Состояние тяжести большинства больных ИБС характеризовалось как удовлетворительное (68%), средней тяжести (32%).

Установлено, что у больных 2-й группы В подгруппы до комплексной терапии, основными факторами риска являются гиперхолестеринемия (80%), артериальная гипертония (72%), гиподинамия (60%), курение (48%), а также наличие у ближайших родственников сердечной патологии (44%). Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 22 обследованных пациентов, что в процентном соотношении составляет 88% случаев. Состояние тяжести у всех больных ИБС данной группы характеризовалось больше как удовлетворительное. Данные показали, что в данной группе преобладали больные ИБС с ЭКГ-

признаками гипертрофии миокарда (64%), артериальной гипертензией (76%), сглаженными зубцами Т (60%), ишемией миокарда (56%), нарушениями сердечного ритма (36%), проводимости – 24%, рубцовые изменения миокарда встречались в 20% случаев. У больных второй группы С подгруппы характерны артериальная гипертензия (72%), гиперхолестеринемия (80%), гиподинамия (60%), курение (48%), а также наличие у ближайших родственников сердечной патологии (44%). Все 3 группы больных ИБС получавшие традиционное лечение, клинически оценивались, как средней тяжести. На фоне терапии отмечалось незначительное улучшение общего состояния. Что выражалось в урежении частоты синусового ритма, уменьшением одышки. Боли возобновлялись периодически. На ЭКГ регистрировались умеренные изменения миокарда, нарушение ритма. Цифры АД были не стабильны независимо от времени суток.

При длительном мониторинге ЭКГ (ХМЭКГ) отмечались эпизоды горизонтального смещения сегмента ST до 1.1 мм, у некоторых из них отмечались нарушения ритма, в виде политопных желудочковых экстрасистол. Следует отметить, что преобладали больные ИБС с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда (64%), нарушениями сердечного ритма (40%), сглаженными зубцами Т (44%). Эти данные свидетельствовали о снижении напряжения кислорода в условиях ишемии миокарда. Неполное восстановление O_2 в дыхательной цепи сопровождается образованием АМК - супероксиданион радикал, перекись водорода и др. Основная утечка супероксид анион радикала (O_2) происходит на уровне коэнзима Q_{10} - цитохром С (ЦХС) дыхательной цепи. АМК образуются также в фагоцитах - полиморфноядерные лейкоциты. При ишемии миокарда эти клетки крови способствуют усилению повреждения, вследствие цитотоксического эффекта активных радикалов. Метаболизм характеризуется снижением энергообразования, накоплением метаболитов АТФ – АДФ, АМФ. Активация липолиза и анаэробное окисление глюкоза могут сопровождаться развитием ацидоза. Ограничивающим механизмом повреждающего действия продуктов СРР является ингибирование ПОЛ - АОС, включающие ферменты: СОД, глутатионпероксидазу, каталазу, глутатионтрансферазу, церулоплазмин.

Активность этих ферментов, при ИБС, бывает снижена. При избыточном образовании АМК АОС не справляется и усиливается процесс ПОЛ. Одним из маркеров ПОЛ является повышение содержания МДА в эритроцитах.

Наши данные при нестабильной стенокардии у больных ИБС свидетельствуют о повышении содержания МДА в эритроцитах на 83,2% сравнительно с контрольной группой. Анализ данных нарушения антирадикальной защиты показал достоверное снижение активности каталазы на 70,1% , СОД на 52,8%, ЦП на 56,8%. Таким образом, концентрация продуктов ПОЛ и, в частности МДА, достоверно нарастает у больных стенокардией напряжения II ФК, вследствие сниженной активности ферментов АОС. Активация липопероксидации является патогенетическим звеном нарушения коронарного кровообращения и микроциркуляции. Развивается дисфункция эндотелия, приводящая к спазму сосудов, усиленной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Нашими исследованиями установлено, что развивающийся окислительный стресс приводит к нарушению NO - продуцирующей функции эндотелия и снижению содержания суммарных метаболитов оксида азота (NO)-основного фактора релаксации. (Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. 2005; Моргунов С.С. 2011; Иванов А.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. 2013). Оксид азота образуется из L-аргинина с участием фермента синтазы оксида азота (NO-синтазы) и сопровождается образованием молекулы кислорода и L-цитруллина (Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е. [и др.] 2015, Мартусевич А.К, Карузин К.А. 2015.). В этой реакции участвует ряд ферментов и коферментов, включая никотиновые, флавиновые, тетрагидробиоптерин (BH₄), ионы Ca²⁺, кальмодулин. (Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. 2000; Лукьянова Л.Д., Лукьянова И.Ю. 2001; Лукьянова И.Ю. 2007; Липовецкий Б.М. 2012). Для поддержания базального уровня NO необходимо функционирование эндотелиальной NOS(NOS-3). На фоне повышения концентрации МДА в крови у больных ИБС выявилось достоверное снижение содержания суммарных метаболитов NO с 54,2 мкмоль до 38,9 мкмоль (p<0,001), что демонстрирует падение активности основного вазодилататора на

71,7%. Это было одной из причин, способствующий спазму коронарных сосудов и приступам стенокардии.

Итак, выявлено, что патогенетическим звеном метаболических нарушений, гемодинамики в миокарде у больных ИБС стенокардии напряжения II ФК является дисфункция эндотелия, развитию которой способствуют метаболиты ПОЛ, дефицит NO и гипертония. Другим, важным фактором, развития дисфункции эндотелия у больных ИБС, является нарушение обмена холестерина (Тейлор Д.Д. 2004; Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенков М.Н. 2006; Knight, S. 2008; I. Porto, G.L. De Maria, A.M. Leone 2013). Окисленные ЛПНП, утратившие способность реагировать с рецепторами ЛПНП, захватываются макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке (Wang J, Huang H, Liu P, Tang F, Qin J, Huang W, Chen F, Guo F, Liu W, Yang B. 2006).

Свободно-радикальная теория атерогенеза при ИБС предполагает активацию ПОЛ в гепатоцитах при гиперхолестеринемии (Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. 2010). Подавляется ферментативный катаболизм холестерина в гепатоцитах, что также способствует гиперхолестеринемии и формированию липидных пятен, полос и пролиферации гладкомышечных клеток. (Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. и др. 2010; Lihoded V.G., Bondarenko V.M., Gintsburg A.L. 2010). Синтезируемый коллаген покрывает липидные образования соединительной тканью и образуется атеросклеротическая бляшка (Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Мицнер Б.О. 2009; Благонравов М.Л. 2011). Для типирования дислиппротеинемий (ДЛП) использовали классификацию Климова А.Н. и Никуличева Н.Г. (1984). Изучали обмен холестерина: триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), рассчитывали по уравнению Фрейдевальда содержание (ХС-ЛПНП). Определив содержание в крови ЛПВП и ЛПНП, рассчитывали холестериновый коэффициент атерогенности ($K_{ХС}$) по Климову А.Н. (1984), отражающий соотношение атерогенных и неатерогенных липопротеинов, так как по $K_{ХС}$ можно более точно судить о степени риска развития ИБС и атеросклероза. Выявленная нами дислиппротеинемия (ДЛП),

проявлялась повышенным содержанием в крови уровня общего холестерина, высоким уровнем ЛННП. Содержание ТГ менее подверглось изменениям, а уровень ЛНВП был снижен. По оценке липидного спектра по данным ВОЗ (1992), такая ДЛП, относится к типу II, подтипу II-а. При этом нарушения обмена холестерина, гиперхолестеринемия и гиперВ-липопротеинемия проявляют себя как более атерогенные, в условиях окислительного стресса (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. 2000, Wolin M.S. 2000). Следовательно, накопление продуктов метаболических нарушений - лактата, продуктов ПОЛ, атерогенных липопротеидов и снижение содержания оксида азота индуцирует ишемию и этот патологический каскад может прогрессировать, стать фактором риска дальнейшего усугубления ИБС и развития инфаркта миокарда. Для предупреждения этого необходима адекватная терапия патогенетической направленности. Более того традиционная терапия была не эффективной и способствовало только некоторому снижению показателей обмена холестерина.

Комплексная терапия, включающая препараты традиционной терапии и ингибитор ГМГ-КоА- редуктазы (аторвастатин), – способствовала снижению уровня общего холестерина, ЛННП и частично повышению ЛПВП, а также повышению антиоксидантного статуса. Эти результаты идут в унисон с данными литературы (Галявич А.С., Салахова Л.Р. 2011). Лечение с аторвастатином оказывало влияние на активность ферментов АОЗ - СОД, каталазы и концентрацию ЦП. Уровень их активности повысился, но не достиг контрольных величин. Применение аторвастатина в комбинации с коэнзимом Q₁₀ на фоне традиционной терапии привело к более выраженному снижению концентрации МДА (65%, $p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями, а также сравнительно с традиционной терапией и комплексной. Значительным изменениям подверглась и адаптивная система АОС. Следует отметить, что уровень активности ферментов АОЗ, СОД, каталазы, концентрации ЦП, NO стали достоверно выше. Можно отметить, что эти значения приблизились к контрольным величинам. Коэнзим Q₁₀ проявил свои выраженные антиоксидантные свойства у больных ИБС. Сниженная активность ферментов

АОС почти полностью восстановилась до контрольных показателей у больных при комплексном лечении аторвастатином и коэнзимом Q₁₀. В условиях действия комплексной терапии повысилась концентрация суммарных метаболитов оксида азота.

В целом анализ влияния комплексной терапии аторвастатином и коэнзимом Q₁₀ на защитную систему от оксидантов демонстрирует достижение уровня контроля, а иногда даже превышение их сравнительно с действием одного аторвастатина. Эти результаты свидетельствует в пользу эффективности корректирующего действия комбинированной терапии, включая активацию АОС у больных ИБС. Эффект действия развивался в течение всей терапии и достигал максимума в конце 3-го месяца от начала терапии. Содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов изменились значительно на фоне месячного курса лечения. 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 показано достоверное снижение данных липидограммы у пациентов III группы. Поскольку основным местом образования холестерина являются гепатоциты, то из данных следует снижение образования холестерина и соответственно снижение его транспорта в кровь.

Данные показали, что изменения обмена холестерина у больных ИБС III группы по окончании курса лечения, свидетельствуют о снижении общего холестерина - на 16,7 %, общего ТГ – на 70,7%, ЛПНП – на 23,8 %, ИА – на 89,6%. Содержание ЛПВП, напротив повысилось на 78,0%. Следовательно, комбинированная терапия гемодинамического плана и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина, способствует значительному снижению общего холестерина, его атерогенных фракций и повышению содержания антиатерогенных ЛПВП. Эти изменения обмена холестерина происходят в условиях неполного ингибирования окислительного стресса. Возможно полагать, что угнетение процесса ПОЛ и снижение атерогенных липопротеинов способствует восстановлению комплентарности *apo B* -100 ЛПНП к своим

рецепторам, что улучшает аффинность взаимодействия и утилизацию холестерина клетками. Следует отметить, что в пятой группе больных (25 пациентов), была назначена комплексная терапия аторвастатина с коэнзимом Q₁₀ на фоне традиционной терапии. Назначение коэнзима Q₁₀ было обосновано его антиоксидантным действием, причем он является эффективным антиоксидантом ЛПНП, так как поддерживает восстановленную форму витамина Е (Дзукоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Такоева Е.А., Можая И.В. 2013). Более того, он компонент дыхательной цепи и способствует энергообразованию в клетках миокарда. Его содержание на фоне статинов снижается, так как холестерин и углеводородный радикал коэнзима Q₁₀ образуется из мевалоната. Исходя из этого, коэнзим Q₁₀ может ретроингибировать синтез холестерина и снижать его содержание. Все это послужило основанием его применения в лечении у больных ИБС (Юбилейская Н.С., Антонюк М.В., Янькова В.И. 2012)

Данные показали значительное изменение показателей обмена холестерина, спустя 3 месяца ($p < 0,001$, $p < 0,01$). При этом, общий холестерин и ЛПНП снизились соответственно на 13,2 и 10,8%, ТГ на 57,7%, а содержание ЛПВП превысил показатели контрольных цифр на 82,8%. Таким образом данные подтверждают выраженное антиатерогенное, антиоксидантное и энергообразующие эффекты данной комбинации, за счет включения в состав комплексного лечения коэнзима Q₁₀. Коэнзим Q₁₀ в комплексе с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы оказал выраженное антиоксидантное действие, снизил активность ПОЛ, и концентрация МДА достигла контрольных значений. Причиной такого эффекта является снижение уровня гипоксии, вследствие повышения энергообразования, а также повышение активности ферментов АОС. Следует отметить, что активность СОД повысилась на 90,8%, каталаз на 88,1%, концентрация ЦП на 91,3%.

Клиническое течение у больных ИБС, оценивали по данным морфологической и функциональной характеристики сердечной деятельности, методами ЭКГ, суточным мониторингом ЭКГ и АД. Основным проявлением

стенокардии являлся характерный болевой приступ у пациентов, который усиливался во время физической нагрузки и после еды.

По данным первичного мониторингования у пациентов депрессия сегмента ST была зарегистрирована в диапазоне от 5-10 больных ИБС. 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% ($p < 0,001$) и глубины депрессии сегмента ST, которая снизилась $1,4 \pm 0,14$ мм до $0,8 \pm 0,01$ мм на 42,8% ($p < 0,001$).

Одновременно с этим, после 3 месяцев традиционной терапии в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀ выявлено достоверное снижение артериального давления, САД на 14 % ($p < 0,01$), а ДАД на 13,9% ($p < 0,01$).

Подведя итоги клинических и функциональных данных у пациентов ИБС стенокардии напряжения II ФК, подтверждают эффективность традиционной терапии, в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀. Такой, методический подход, необходим для нормализации жизнедеятельности больного и восстановление функционирования клеток миокарда, отличающихся высоким уровнем энергетического обмена.

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

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 содержание общего холестерина, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. Окисленно-модифицированные ЛПНП оказываются более атерогенными.

3. Разработанная методология комплексной терапии, включающая 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 стандартной 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-*B*-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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- **АГ** - артериальная гипертензия
- **АД** - артериальное давление
- **АДФ** - аденозин - дифосфат
- **АЛТ** - аланинаминотрансфераза
- **АМФ** - один остаток фосфорной кислоты
- **АМК** - аминокислоты
- **АО** - антиоксиданты
- **АОЗ** - антиокислительная защита
- **АОС** - антиокислительная система
- **АПФ** - ангиотензинпревращающий фермент
- **АТФ** - аденозинтрифосфат
- **АФК** - активные формы кислорода
- **ВЭМ** - велоэргометрия
- **ГМК** - гиматомелановые кислоты
- **ГП** - гидроперекись
- **ГХС** - гиперхолестеринемия
- **ДАД** - диастолическое артериальное давление
- **ДЛП** - дислипотеимия
- **ДЭ** - дисфункция эндотелия
- **ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт
- **ИБС** - ишемическая болезнь сердца
- **ИВ** - индекс времени
- **ИМ** - инфаркт миокарда
- **КА** - коэффициент атерогенности
- **ЛПВП** - липопротеины высокой плотности
- **ЛПНП** - липопротеины низкой плотности
- **НАДФ НН⁺** - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

- **ОХС** - общий холестерин
- **ПНЖК** - полиненасыщенные жирные кислоты
- **ПОЛ** - перекисное окисление липидов
- **РААС** - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- **РРВГ** - равновесная радионуклидная вентрикулография
- **САД** - систолическое артериальное давление
- **СД** - сахарный диабет
- **СМАД** - суточное мониторирование артериального давления
- **CoQ₁₀** - коэнзим Q₁₀
- **СОД** - супероксиддисмутаза
- **С-РБ** - с-реактивный белок
- **СРР** - свободно-радикальная реакция
- **СРО** - свободно-радикальное окисление
- **ССЗ** - сердечно-сосудистые заболевания
- **ССС** - сердечно-сосудистая система
- **ТТБК** - тиабарбитуровая кислота
- **ТГ** - триглицериды
- **ФК** - функциональный класс
- **ФЛ** - фосфолипиды
- **ХМЭКГ** - суточное мониторирование электрокардиограммы
- **ХСН** - хроническая сердечная недостаточность
- **цГМФ** - гуанозинмонофосфат-циклаза
- **ЦП** - церулоплазмин
- **ЧСС** - частота сердечных сокращений
- **ЭКГ** - электрокардиограмма
- **NO** - оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином – результаты исследования «ЭЛАСТИКА» // Российский кардиологический журнал. 2009. № 1 (75).
2. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // РМЖ. 2005. - Т.13. - №6. - С.339-343.
3. Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. и др. Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью // Российский кардиологический журнал – 2004. - №2(46). - С.11-15.
4. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. - СПб.: ИКФ Фолиант. - 2005. - 126 с.
5. Белая О.Л. Антиоксидантная система защиты и коррекция метаболических нарушений при стабильных формах ИБС: Автореф...дис. д-ра мед. наук. – Москва. - 2007. - 49 с.
6. Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваний – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014 – Т. 77 - № 11 – С. 36-44.
7. Благонравов М.Л. Апоптоз кардиомиоцитов как типовая реакция альтерированного сердца: Автореф...дис. д-ра мед. наук. – Москва: РУДН. - 2011. - 28 с.
8. Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филлипов А.Е., Обрезан А.Г. Маркеры субклеточного атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий // Кардиосоматика. 2015. - №4. – Т.6. – С. 12-15.
9. Бодров В.Е., Тюкавин А.И. Легочное кровообращение у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. - Т.5. - С.27-31.

10. Бондар К. Ю., Белая О. Л., Лазутина О. М., Куроптева З. В., Байдер Л. М., Артамошина Н. Е., Яковлева Т. В. Аторвастатин и оксидативный стресс при ишемической болезни сердца с дислипидемией // Клиническая медицина. 2012. - №10. – С.34-38.
11. Буланова Е.Ю. Статины // Журнал: Атеросклероз и дислипидемии. № 3(12). 2013. С.112 – 116.
12. Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В., Миргород Е.Э. Аксенова Т.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский медицинский журнал. 2008. - №6. – С.40-43.
13. Воробьев В.Б., Ускова Т.В., Фомичев В.Л., Карлина Н.В. Кинетические и антикинетические свойства форменных элементов крови у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 3 – С. 106-107.
14. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Аторвастатин и концентрация жирных кислот в крови у больных ИБС // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. - №1. – С.18-22.
15. Гендлин Г.Е. Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце. – 2005. - №4(3). – С.170.
16. Гончарова М.В. Клиническая эффективность коэнзима (Кудесан) в терапии ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 2-3 функционального класса // Архивъ внутренней медицины. 2012. - №4(6). – С.15-19.
17. Грацианский Н.А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности. Consilium-medicum. 2005. - №7(11). http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_11/903.shtml
18. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедтоева А.И., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов // Журнал "Фундаментальные исследования". - 2014. - № 7-3. – С.478-481.

19. Дзугкоева Ф.С., Гармаш О.Ю., Можаяева И.В., Такоева Е.А. Влияние комплексного лечения аторисом и коэнзимом 10 на метаболические показатели крови у больных ИБС 2 ФК // Материалы 22 съезда физиологического общества им.И.П. Павлова. 2013. – С.149.

20. Дорофеева С.Г., Мансимова О.В., Конопля Е.Н., Шелухина А.Н. Роль цитопротекторов в лечении ишемической болезнью сердца // «Инновации в медицине»: материалы седьмой международной научной конференции. – Курск, 2016. С. 26 – 29.

21. Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. Москва. 2002. – С.144.

22. Жилиева Ю.А. Антиоксидантный эффект торвакарда у больных ишемической болезнью сердца // Евразийский кардиологический журнал. 2019. – С.161.

23. Задиоиченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // РМЖ. - 2002.-Т.10.- №1.-С. 15-21.

24. Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ИБС // Российский кардиологический журнал. - 2006. - № 2. - С. 24 - 27.

25. Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010. – №2. – С.6-10.

26. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем, биол. - 1993. - вып.3. - С.286-296.

27. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология - 2003. - Т.43. - № 3. - С.55-67.

28. Иванов А.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Однократное внутривенное введение коэнзима Q10 защищает миокард,

подвергшийся необратимой ишемии – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013 – Т. 155 – № 6 – С. 736–739.

29. Искусных А.Ю. Исследование механизмов окислительно-восстановительного гомеостаза на примере системы «Активированные нейтрофилы-пероксидное окисление липидов – антиоксиданты»: Автореф... дис. канд. биолог. наук. – Воронеж: ВГУ. - 2004. – 23 с.

30. Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М., Жданов Ю.А. Повышение антиоксидантного статуса больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста при действии аминокислотной композиции МР-33 в комбинированной терапии с триметазидином [Текст] // Клиническая медицина. - 2002. - № 5. - С. 50-53.

31. Каленикова Е.И. и др. Фармакокинетика коэнзима Q₁₀ // Русский медицинский журнал. 2008. - Т.16, № 5. - С.338–340.

32. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Коновалова Г.Г., Медведев О.С., Руугу Н.А., Ланкин В.З. Коэнзим Q₁₀ длительное введение и отмена // Фармация. 2009. – №2. – С.42-44.

33. Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Кошлатая О.В. Преимущества статинотерапии при лечении постменопаузального остеопороза у пациенток с ишемической болезнью сердца // 3 европейский конгресс кардиологов. 2013. - С.80-81.

34. Карузин К.А., Бойцова В.И. Роль средств коррекции состояния антиоксидантной системы в оптимизации работоспособности спортсменов высокой квалификации // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. - №1. – Т.2. – С.74-79.

35. Касапова Е.Н., Иткес А.В. Распределение аллелей гена среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической и ишемической болезнью сердца // Вестник РУДН. 2006. - №3(35). - С.69-75.

36. Кашкина Н.В., Боталов Н.С., Некрасова Ю.Э. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36.

Международный студенческий вестник. 2018; 5. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=18667>.

37. Кипа Е.Д., Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н. Поляков Д.В. Рациональный выбор статинов в терапии больных с ИБС // «Молодежная наука и современность». Курск 2015. - С.30.

38. Кобалева Ж., Виллевальде С., Шаварова Е. Безопасность статинов: реальное и надуманное // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. №6(2). – С.105-112.

39. Конопля Е.Н., Шебан Л.Я. Нарушения антиоксидантного цитокинового статусов и их коррекция у пациентов, страдающих ИБС // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т.ХIV. - № 4. - С.46 - 47.

40. Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчиников А.Н., Колегова Т.И., Чуркина Н.Н., Кузнецова С.Ю., Крылов В.Н. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов // СТМ. 2017. – Т.9. - №3. – С.82-86.

41. Копнов М.В. Сравнение «старых» (2005) и новых (2009) критериев оценки метаболического синдрома в семьях лиц с преждевременной коронарной болезнью сердца / М.В. Копнов, Л.М. Доборджгинидзе, А.Д. Деев, Н.А. Грацианский // Кардиология. - 2011. - № 5. - С.4-8.

42. Костенко О.В. Особенности поражения сосудов и эндотелиальных нарушений при различных формах ИБС // Вестник новых медицинских технологий. 2007. - №2. - Т.ХIV. - С.41-43.

43. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // Артериальная гипертензия. 2004. - №10(1). – С.5-12. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2004-10-1-5-12>

44. Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – №6. – Т.52. - С. 51-58.

45. Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца. Фундаментальные исследования. 2015. – №1-6. – С.1174-1177.

46. Крылов В.Н., Лукьянова Л.Д., Корягин А.С., Ястребова Е.В. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и пол в миокарде крыс при ишемии // Бюлл. эксперим. биолог. и мед. 2000. - №7. - Т.130. - С. 35–38.

47. Кувшинова Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца во взаимосвязи с эмоционально-личностными характеристиками // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. - №3(2). – С.397-401.

48. Куимов А.Д., Мурзина Т.А. Некоторые аспекты метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2012. - №3. - С.60-63.

49. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б., Просенко А.Е. Фенольные антиоксиданты. Новосибирск, Изд-во СО РАМН, 2003, 328 стр.

50. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Согоян С.М., Бондарь Т.И. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза (обзор). Вопросы медицинской химии. 2010;35(3):18-24.

51. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2000, 40(7): 48- 61.

52. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология. 2004,44(2): 72-81.

53. Ланкин В.З., Капелько В.И., Рууге Э.К., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Коэнзим Q₁₀: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы: пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2008. С.22.

54. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных

липопротеидов низкой плотности // Российский кардиологический журнал. 2018. - №23 (8). - С.39-44.

55. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Шумаев К.Б. и др. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессах // Сборник докладов и тезисов Всероссийской конф. молодых ученых и 3-й школы им. акад. Н.М. Эммануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты». М.: изд-во РУДН, 2008. 80–98.

56. Латогуз С.И. Патогенетические механизмы дисфункции эндотелия при нарушениях ритма у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Вестник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Т.15. – В.3(51). – С.87-91.

57. Липовецкий Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий. – Санкт-Петербург. - 2012. – 130 с.

58. Лолаева А.Т. Эффективность применения комплексной терапии у больных ИБС с использованием природного антиоксиданта коэнзима Q₁₀ и предуктала МВ // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – №2. – Т.XV. – С.161-162.

59. Лукьянова И.Ю. Оптимизация, лечение и профилактика прогрессирования хронической сердечной недостаточности на основе применения препаратов с антиоксидантным и анксиолитическим действием / И.Ю. Лукьянова // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - № 7. - С. 1 - 17.

60. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / И.Ю. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - М.: Пушино. - 2001. - С. 56 - 69.

61. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией // Кардиосоматика. - 2015. - № 3 - С.27 - 32.

62. Маль Г.С., Дудка М.В., Бушуева О.Ю. и др. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. Качественная клиническая практика. 2016. - №2. – С.52-56.

63. Маль Г.С., Звягина М.В. Эффективность статинов различных поколений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. - №22 (141). – С.85-88.

64. Мамедов М.Н. Применение липидснижающей терапии в общетерапевтической практике: реалии и возможности// Лечащий врач. 2008. - №2. – С.18-21.

65. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Машина С.Ю., Лямина СВ., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология - 2002 -№11. - С.73-84.

66. Маркеры субклинического атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий / П.В. Бовтюшко, С.Л. Гришаев, А.Е. Филиппов [и др.] // Кардио соматика. - 2015. - № 4. - С. 12 – 16.

67. Мартусевич, А.К. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2. - № 2. – С.15 – 18.

68. Марцевич, С.Ю. Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10. - № 5. - С.530 - 533.

69. Медведев О.С., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. и др. Коэнзим Q₁₀ в кардиологической практике, теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ. – 2009. – №18. – С.1177-1181.

70. Мельников И.Ю. Вегетативная регуляция ритма сердца при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и сахарном диабете типа-2 // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2012. – №3(18). – С.37-40.

71. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое // Acta Biomedica Scientifica. 2016. - №3(2). - Т.1. – С. 174-180. https://doi.org/10.12737/article_590823a565aa50.41723117

72. Метаболитные и металитропные препараты в системе кардио и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Б.О. Мицнер. - К.: Полиграф плюс. - 2009. – 160 с.

73. Милюков, В.Е. Значение оценки перфузии в определении уровня функциональной достаточности миокарда / В.Е. Милюков, Т.С. Жарикова // Кардиология. - 2016. - № 9. – С. 75 - 79.

74. Миронова, Т. Ф. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов. – Челябинск: «Рекпол», 2006. – 136 с.

75. Михин В.П., Харченко А.В., Шарова В.Г., Чернятина М.А., Мальцева Е.В. Эффективность применения коэнзима Q₁₀ на фоне традиционной терапии хронической формы ишемической болезни сердца // Кардиология. 2012. - №10. – С.4-8.

76. Моргунов С.С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С.С. Моргунов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2011. - № 9. - С. 71 - 75.

77. Мухарлямов Ф. Ю., Лебедева О. Д., Ачилов А. А., Львова Н. В., Тупицина Ю.Ю., Иванова Е. С., Кобельков С. Н., Усмонзода Д.У., Белов А.С., Котов С.А. Восстановительная коррекция гемодинамических и функциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Сердце: журнал для практикующих врачей 2009. - №6(50). – Т.8. – С.351-355.

78. Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни // Российский кардиологический журнал. 2017. - №3 (143). - С.155–159. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-155-159>.

79. Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюкова Е.А. и др. Клиническая эффективность коэнзима Q₁₀ в терапии метаболической кардиомиопатии у пациентов с пролапсом митрального клапана на фоне дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. – 2010. – №1. – С.83-88.

80. Оганов Р.Г. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (российские рекомендации IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8(6). - приложение 3. 58с.

81. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15. 3.

82. Огороков, А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.И. Огороков А.И. - М.: Медицинская литература, - 2003. - Т. 7, – 394 с.

83. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2004. – Т.3. - №3. – Р.2-17.

84. Осочук С.С., Коробов Г.Д., Буянова С.В. Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах крови больных ИБС через 2 часа после его однократного приема // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. - № 1. – С.59-61.

85. Перова Н.В. Повышенный холестерин крови: причины, участие в атерогенезе, новые подходы к не медикаментозной коррекции. М.: 2008. 23с.

86. Писарнок О.Н., Серебрякова Л.Н., Цкитишвили О.В., Студнева И.М. Реперфузия метаболическими препаратами уменьшает гибель кардиомиоцитов после окклюзии коронарной артерии у крыс // Кардиологический вестник. - 2007. - Т.7. - № 2. - С. 24 - 30.

87. Пономарев Д.С. К вопросу оценки качества жизни у больных с гипертонической болезнью. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2014;1(3):168-173.

88. Попов В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. 2006. - № 4. - С.83-90.

89. Предикторы перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с метаболическим синдромом / К.Г. Адамян, Л.Г. Тунян, А.Л. Чилингарян, Л.Р. Тумасян // Кардиология. - 2017. - № 2. - С. 23 - 29.

90. Прокофьева Ю.В., Конопля Е.Н., Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н. Фармакологический анализ применения статинов в лечении ишемической болезни сердца // Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями. Материалы международной научно-практической конференции. Под редакцией Н.К. Горшуновой 2018. – С.234-240.

91. Рууге Э.К., Заббарова И.В., Свиряева И.В., Шумаев К.Б. Редокс-состояние клеток миокарда и гомеостаз железа. Ферритин, активные формы кислорода и азота //Биофиз. Конгресс. - 2004 - С.568-569.

92. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / А.И. Дядыка, А.Э. Багрия, Е.В. Щукина [и др.] К.: ООО Люди в белом, 2013. - С170.

93. Сивков А.С., Пауков С.В., Кукес В.Г., Сивков С.И. Применение статинов в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. - №9(2). - С.100-107.

94. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью, и его влияние на показатели качества жизни // Медицинский совет. 2019. - №5. – С.90-95.

95. Сизова Ж.М., Фарафонова Т.Н., Медведев О.С., Каленикова Е.И., Коротаева А.Л. Возможности применения различных доз коэнзима Q10 у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2010. Vol. 11. № 4. P. 218-222.

96. Столярова В.В., Гарькин Г.Г., Кокорева Е.В., Инчина В.И. Эффективность фармакологической коррекции повреждений миокарда при стрессорных воздействиях // II Российский конгресс по патофизиологии: Тезисы докладов. - Москва. - 2000. - С.68-69.

97. Сусеков А.В. Клинические исследования розувастатина в контексте актуальных рекомендаций по дислипидемиям // Медицинское обозрение. 2019. - №1(2). – С.93-98.

98. Тейлор Д.Д. Основы кардиологии / Д.Д. Тейлор. - М.: Мед. пресс-информ. - 2004. - 368с.

99. Тилик Т.В., Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Панченко Е.А., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. - №1. – С.13-15.

100. Тихомирова, Ю.Р. Конторщикова К.Н. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях / Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторщикова // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2015. – Т. 2. - № 1 (2). – С. 62 – 66.

101. Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Биохимические показатели, маркеры доклинического поражения стенки сонных артерий у пациентов с различной степенью сердечно-сосудистого риска по шкале ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. - №7. – С.74-80.

102. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта // Поликлиника. - 2009. - № 2. – С.32 – 33.

103. Харченко А.В., Шарова В.Г. Применение Кудесана у больных стабильной стенокардией // Кардиология. – 2007. – №1. – С.15-22.

104. Хлебус Э.Ю., Мешков А.Н., Ланкин В.З., Орловский А.А., Киселева А.В., Щербакова Н.В., Жарикова А.А., Ершова А.И., Тихазе А.К., Яровая Е.Б., Чазова И. Е., Бойцов С.А. Показатели липидного спектра и генетические маркеры,

ассоциированные с уровнем окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности // Российский кардиологический журнал. 2017. - №10(150). – С.49-54.

105. Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. - № 6 (1). - С.42 - 47.

106. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии // Современные проблемы науки и образования. - 2006. - № 6. - С. 21 - 26.

107. Чурсина Т. В. , Молчанов А. В., Михин В. П. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита у больных ишемической болезнью сердца и возможности коррекции с помощью велотренировок по методике свободного выбора нагрузки [Текст] // Терапевтический архив. - 2007. - Т. 79, № 1. - С. 48-52 : 8

108. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012;5(97):6-11.

109. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. // Ишемическая Болезнь Сердца, 2005. – С.12-15.

110. Шумаев К.Б., Губкина С.А., Кумскова Е.М. и др. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии L-лизина с дикарбонильными соединениями // Биохимия. 2009. - №74(4). – С.568–574.

111. Шумаев К.Б., Ланкин В.З., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Беленков Ю.Н. Механизм ингибирования свободнорадикального окисления бета-каротина S-нитрозоглютатионом и ДНКЖ // Доклады РАН - 2001 - 379(5)-С.702-704.

112. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А., Локшина Т.Р., Елисеева Т.В., Коровин А.Е. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления // Артериальная гипертензия. 2002. - №2. - С.54-57.

113. Юбилейная Н.С., Антонюк М.В., Янькова В.И. Комбинированное применение аторвастатина и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ при метаболическом синдроме. Бюллетень Сибирского отделения российской академии медицинских наук. - 2012. - №32/4. - С45-51.

114. Яковлев В.М., Новиков А.И., Кондратьев А.Н., Новиков И.А. Роль регуляторной гемостазиологической функции эндотелия в формировании сифилитических васкулитов // Материалы 5 Всеросс. Конф. «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». - Москва - 2000 - С. 180- 181.

115. Alnajjar, S.D. Chabane, N. Abuharfeil, et al. Effect of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on lymphocyte proliferation, interleukin production and phospholipid fatty acids composition in type 2 diabetic and healthy subjects in Jordan people. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2006. – №74. – P.347-356.

116. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides // Lipids, 1980. 15(3). P. 137-40.

117. Association between following acute myocardial infarction. n discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention / E. Joyce, G.E. Hoogslag, D.P. Leong [et al.] // Heart. – 2013. – Vol. 99. - № 8. - P. 556-561.

118. Battinelli R., Loscalzo J. Nitric oxide induced apoptosis in megacariocytic cell lines. // Blood - 2000 - 95 - P.3451-3459.

119. Bellostra S., Ferri N., Bernini F. et al. Non-lipid-related effects of statins. Ann Med, 2000. - №32. – P.164-176.

120. Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002; 105: 546-9.

121. Beshay E, Carrier S. Oxidative stress plays a role in diabetes-induced bladder dysfunction in a rat model. *Urology*. 2004 Nov. - №64(5). – P.1062-7.

122. Bhagavan H.N., Chorpa R.K. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics // *Free Radical Research*. 2006. - Vol.40. - №5. - P.445-453.

123. Borglii C, Veronesi M., Prandin M.G. et al. Statins and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2001. - №3. – P.281-288.

124. C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenhorn, et al. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *European Heart Journal*. 2002. - №23. – P.216-222.

125. Chan-Yeung M., Lam S., Koener S. Polymorphisms of glutathione- S-transferase genes and functional activity in smokers with and without COPD // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2007. - Vol.11. - №5. - P.508-514.

126. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003. - №24 (11). – P.987-1003.

127. De Fillipis A.P., Sperling L.S. Understanding n-3's. *American Heart Journal*. 2006. - №151. – P.564-570.

128. E.B. Schmidt, S.D. Kristensen, R.D. Caterina, et al. The effects of N-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1993. - №103. – P.107–121.

129. E.M. Balk, A.H. Lichtenstein, M. Chung, et al. Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima–media thickness, and exercise tolerance: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2006. - №184. – P.237-246.

130. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Tasc force of European and other Societes on CVD prevention in Clinical practice. *European Heart Journal*. 2003. - №24. – P.1601-1610.

131. F. Marangoni, C. Colombo, C. Galli. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. *Analytical Biochemistry*. 2004. - №326. –

P.267-272.

132. Fawcett T. ROC graphs: notes and practical considerations for data mining researchers. Technical report HPL-2003-4, Intelligent Enterprise Technologies Laboratory, HP Laboratories Palo Alto, 2003.

133. Fried, R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxidedismutase / R. Fried // *Biochimie.* - 1975. – Vol.57. - №5. – P.657-660.

134. Fukai T., Siegfried M.R., Ushio-Fukai M. et al. Regulation of the vascularextracellular superoxidedismutase by nitric oxide and exercise training. // *J. Clin. Invest.* – 2000. - №105. - P.1631-1639.

135. G. Zhou, S. Ge, D. Liu, et al. Atorvastatin reduces plaque vulnerability in an atherosclerotic rabbit model by altering the 5-lipoxygenase pathway. *Cardiology.* 2010. - №115. – P.221-8.

136. Galli. Lipid-lowering drugs and PUFA. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases.* 2005. - №15. – P.3-5.

137. Goettsch W.G., Gin D.D., Alemao E. et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolaemia: the REALITY-PHARMO study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. - V.20. - N 7. P.1025- 1033.

138. Gotto A.M. Jr., Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins: Do they matter? *Curr Opin Lipidol*, 2001. - №12. – P.391-394.

139. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2007. 14.Suppl 2: E1-40.

140. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*, 2000. - №86. – P.494-501.

141. Gusik T.J., West N.E., Black J. et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. // *Circulation Res.*- 2000 - 86 – E85 -E90.

142. H. Drexel. Statins, fibrates, nicotinic acid, cholesterol absorption inhibitors, anion-exchange resins, omega-3 fatty acids: which drugs for which patients? *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2009. - №23. – P.687-92.

143. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. // *Circulation*-2001 – 104. - P.2673-2678. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>

144. Huang Y, Hu Y, Mai W, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease. *Dis Markers*, 2011. - №31 (5). – P.295-301.

145. ILIB - international lipid information bureau. *Dyslipidemia and coronary heart disease*. 3rd Edition. - 2005. Printed in USA - 242p.

146. Imboden M., Downs S.H., Senn O. et al. Glutation S-transferase genotypes modify lung protection decline in the general population: SAPALDIA cohort study // *Respir. Res*. 2007. - Vol.8. - №2.

147. J.I. Harris, J.R. Hibbeln, R.H. Mackey, et al. Statin treatment alters serum n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004. №7. – P.263–269.

148. J.M. Geleijnse, E.J. Giltay, E.G. Schouten, et al. Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 postmyocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the Alpha Omega Trial. *American Heart Journal*. 2010. №159. – P.539-546.

149. Jian-Qing He, Jian Ruan, John E. Conneff et al. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med*. 2002. - Vol.166. - P.323–328.

150. Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers. *Am J Cardiol*, 2006. - №97 (5). – P.640-645.

151. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V. et al. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effects of cerivastatin. *Circulation*, 2002. - №105. – P.933-938.

152. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V. et al. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effects of cerivastatin. *Circulation*. 2002. - №105. – P.933-938.

153. Khanna RS, Negi R, Pande D et al. Markers of Oxidative Stress in Generalized Anxiety Psychiatric Disorder: Therapeutic Implications. // *J Stress Physiol Biochem*. – 2012. - №8 (2). – P.32–38.

154. Knight, S. Renal functional responses to ischemia-reperfusion in jury in normotensive and hypertensive rats following nonselective and selective cyclooxygenase inhibition with nitrus oxide donation / S. Knight // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. - 2008. - V.35, №1. - P.11 - 16. – P.1578-1588.

155. Kumar D., Palace V., Danelisen I. et al. Probucol induced antioxidants confers protectio against I-R injury. *J.Mol.Cell.Cardiol.*, 2001, vol.33, p.A 62.

156. Laurindo FR, da Luz PL, Uint L. Evidence for superoxide radical-dependent coronary vasospasm after angioplasty in intact dogs. *Circulation*. 1991; 83(5):1705-1715.

157. Lahoud R., Brennan D., Cho L. Comparing SF-36 score versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. - №63(12). – P.23-36.

158. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, et al. The initiation of free radical peroxidation of lowdensity lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem*, 2014. - №395 (1-2). – P.241-52.

159. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry (Mosc)*, 2007. - №72 (10). – P.1081-90.

160. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: *Handbook of Lipoprotein Research*. NY:

Nova Sci, 2010. – P.85-107.

161. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Mol Cell Biochem*, 2012. - №365 (1-2). – P.93-8.

162. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: A personal look back on 50 years of research. *Curr Aging Sci*, 2017. - №10 (1). – P.18-25.

163. Laufs U., Gertz K., Huang P et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke*, 2000. - №31. – P.2442-2449.

164. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2012. №36. – P.764–85.

165. Liander L., Soriano F.G., Szubo S. et al. Biology of nitric oxide signaling. // *Crit. Care Med*. - 2000 - 28 - P.37-52.

166. Lihoded V.G., Bondarenko V.M., Gintsburg A.L. Ekzogennyie i endogennyie faktoryi v patogeneze ateroskleroza. retseptornaya teoriya aterogeneza. Exogenous and endogenous factors in atherosclerosis pathogenesis.Receptor theory of atherogenesis]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2010;2(82):92-96. (In Russian).

167. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., ed. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000-2015 Dec 24.

168. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis.// *Circ Res* - 2001. - V.88. - P.756-762.

169. Ludmer PL, A.P. Selwyn TL, Shook RR et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.

170. Mäkelä KM, Seppälä I, Hernesniemi JA, et al. Genome-wide association study pinpoints a new functional apolipoprotein B variant influencing oxidized low-

density lipoprotein levels but not cardiovascular events: AtheroRemo Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013. - №6 (1). – P.73-81.

171. Marriage B.J. et al. Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004. - №81. - P.263–272.

172. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney Int*. 2005. - №67 (4). – P.1371-80.

173. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007. - №93 (9). – P.1137-46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270.

174. Mullen M.J., Wright D., Donald A.E. et al. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: A double-blind study. *J Am Coll Cardiol*, 2000. - №36. –P.410-416.

175. Muller, J.C., 1989. Familiengeschichtliche Untersuchung über das Paar Emile Mayrisch - Aline de Saint Hubert. In: *Galerie* 7(1989) N° 1, S. 7-40.

176. Nageswara R. Madamanchi, Aleksandr Vendrov, and Marschall S. Runge Oxidative Stress and Vascular Disease Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005. - №25 - C.29-38.

177. Nakamura N., Hamazaki T., Jokaji H. et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma polyunsaturated fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1998. - №28. – P.192–195.

178. Nickenig G., Harrison D.G. The ATI-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*, 2002. - №95. – P.1126-1131.

179. Nigam, N. Frasure-Smith, F. Lespérance, et al. Statin Use is Associated with Higher Levels of Total and Long-Chain n-3 Fatty Acids and Lower Levels of n-6 and Saturated Fatty Acids in Patients Following Acute Myocardial Infarction. *Circulation (suppl)*. 2006. - №114 (18). - II-901.

180. Nugent HM, Edelman ER. Endothelial implants provide long-term control of vascular repair in a porcine model of arterial injury. *J Surg Res*. 2001;99 (2):228- 234.

181. O'Connor, R.E. Part 9: Acute coronary syndromes / R.E. O'Connor, L. Bossaert, H. Arntz [et al.] // 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. - 2010. – Vol.81. - №1. - P.175–212.

182. P. Yli-Jama, I. Seljeflot, H.E. Meyer, et al. Serum non-esterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2002. - №164. – P.275-281.

183. P.D. Thompson, N.M. Moyna, C.M. White, et al. The effects of hydroxymethyl-glutaryl co-enzyme A reductase inhibitors on platelet thrombus formation, *Atherosclerosis*. 2002. – №161. – P.301–306.

184. P.E. Marik, J. Varon. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology*. 2009. - №32. – P.365-372.

185. P.G. Fegan, K.M. Macleod., J.E. Tooke, et al. N-3 NEFA: vascular implications. *European Heart Journal*. 2002. - №23. – P.185-187.

186. Palma S., Cornetta T., Padua L. et al. Influence of glutathione- S-transferase polymorphisms on genotoxic effects induced by tobacco smoke // *Mutat. Res*. 2007. - Vol.633. - №1. - P.1-12.

187. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis / D. Carrick, C. Haig, S. Rauhalampi [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2015. - Vol.8. - №7. – P.779-789.

188. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. - №294. – P.2437-2445.

189. Qu H, Meng Y, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao Z, Shi DZ. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2018; 23(1):57. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0353-6>

190. Porto I., De Maria G.L., Leone A.M. [et al.]. Endothelial progenitor cells, microvascular obstruction, and left ventricular remodeling in patients with ST elevation

myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol.* – 2013. - Vol. 112. - № 6. – P. 782-791.

191. Raha S., Robinson B.H. Метаболическое действие свободных радикалов. // *Сердце и метаболизм* - 2005. - №14, С.3-8.

192. Raniolo S, Vindigni G, Biocca S. Cholesterol level regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 function. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 2016. - №5. – P.S87-S99.

193. Rikitake Y., Kawashima S., Takeshita S. et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG- CoA reductase inhibitors, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 2001. - №154. – P.87-96.

194. Risé P., Ghezzi S., Priori I. et al. Differential modulation by simvastatin of the metabolic pathways in the n-9, n-6 and n-3 fatty acid series, in human monocytic and hepatocytic cell lines. *Biochemical Pharmacology*. 2005. - №69. – P.1095-1100.

195. S. Sudheendran, C.C. Chang, R.J. Deckelbaum. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2010. - №82. – P.205-9.

196. Sala-Vila, M. Cofán, A. Pérez-Heras, et al. Fatty acids in serum phospholipids and carotid intima-media thickness in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. - №92. – P.186-93.

197. Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2002; 3 Suppl 5:S4-9.

198. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>

199. Shoji T., Nishizawa J., Fukumoto M., Shimamura K. Inverse relationship between circulating oxidized low-density lipoprotein and anti-ox LDL antibody levels in healthy subjects // *Atherosclerosis*. 2000. - №148. - P.171-177.

200. Sidney C.S., Jerilyn A., Steven N.B. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute.

Circulation. 2006. - №113. – P.2363-2372.

201. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2006. - №8 (1). – P.55-61.

202. U.N. Das. Essential fatty acids in health and disease. *The Journal Of The Association Of Physicians Of India*. 1999. - №47 (9). – P.906-911.

203. U.N. Das. Long-chain polyunsaturated fatty acids, endothelial lipase and atherosclerosis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005. – №72. – C.173-179.

204. Urazalina SZh, Titov VN, Vlasik TN, et al. Relationship between concentration of lipoprotein-associated secretory phospholipase A2 and markers of subclinical atherosclerotic lesion of the arterial wall in patients with low and moderate risk by SCORE scale. *Ter Arkh*, 2011; 83 (9): 29-35. (In Russ.)

205. *Vascular Hypertrophy // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - V.25.- No 9. -P.1824-1831.

206. Wang J, Huang H, Liu P, Tang F, Qin J, Huang W, Chen F, Guo F, Liu W, Yang B. Inhibition of phosphorylation of p38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2006 Dec 28;553(1-3):297-303. Epub 2006 Sep 14.

207. Werner N, Junk S, Laufs U. et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res*. 2003;93(2):e17- 24.

208. Wennerblom, B. Circadian variation of heart rate variability and the rate of autonomic change in the morning hours in healthy subjects and angina patients / B. Wennerblom, L. Lurje, T. Karlsson et al. // *International Journal Of Cardiology*. – 2001. – Vol. 79, № 1. – P. 61–69.

209. Wolin M.S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000 - 20 - P. 1430-1442.

210. Yager S, Forlenza MJ, Miller GE. Depression and oxidative damage to lipids. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010. - №35. – P.1356–62.

211. Yanchina E.D., Ivchik T.V. Associations of glutathione-S-transferase M1 0/0

(GSTM1 0/0), GST1 0/0 and -1562 C/T matrix metalloproteinase 9 (MMP9 CT) genotypes with a risk and clinical features of COPD // European Human Genetics Conference: Final Programme and Abstracts. 2006.

212. Ye Z., Song H., Higgins J.P.T. et al. Five glutathione-S-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies // PLoS Med. 2006. - Vol. 3. - №4. - P.0524–0534.

213. Zuo L., Ushio-Fukai M., Ikeda S. et al. Caveolin-1 is essential for activation of Rac1 and NAD(P)H oxidase after angiotensin II type 1 receptor stimulation in vascular smooth muscle cells: role in redox signaling and vascular hypertrophy: Retraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May; 31(5). – P.9. DOI:10.1161/ATV.0b013e3182188dbb.

214. Zheng X, Hu SJ. Effects of simvastatin on cardiac performance and expression of sarcoplasmic reticular calcium regulatory proteins in rat heart. *Acta Pharmacol Sin.* 2005. Vol.26, № 6. P.696-704.

ПРИЛОЖЕНИЯ



«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директор
ИБМИ ВНЦ РАНД.м.н.  Ф.С. Датиева
2020г.**АКТ ВНЕДРЕНИЯ****Результатов научных исследований в научно-исследовательскую работу**

1. **Наименование предложения для внедрения:** Патогенетическая методология коррекции метаболических нарушений у больных с ИБС.
2. **Кем и когда предложено:** Гармаш О.Ю. лаборантом отдела патобиохимии ИБМИ ВНЦ РАН в научно-исследовательской работе «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция», выполненной на базе отдела патобиохимии ИБМИ ВНЦ РАН и ФГБУ СКММЦ МЗ России (г. Беслана).
3. **Основные источники информации:** основные положения исследовательской работы доложены на следующих конференциях: III и XI международные научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки», 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); XXII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. (Волгоград, 16-20 сентября, 2013); 9-ая, 10-я международные научно-практические конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здрав-я» (Астрахань, 6-8 мая 2013 и 14-16 сентября 2015) стендовый доклад; V и VI съезд биохимиков России, 4-9 октября, (Дагомыс, 2016 и Сочи-Дагомыс 1-6 октября 2019. По данным диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ.
4. **Где и когда внедрено:** данные научно-исследовательской работы используются в НИР ИБМИ ВНЦ РАН на базе отдела патобиохимии с марта 2019 г.
5. **Эффективность внедрения:** предложение позволяет внедрить в НИР отдел патобиохимии, патологическую методологию коррекции метаболических нарушений у больных с ишемической болезнью сердца.

Заведующий отделом патобиохимии
ИБМИ ВНЦ РАН д.м.н.


С.Г. Дзугоев

Автор предложения: соискатель отдела
патобиохимии ИБМИ ВНЦ РАН


О.Ю. Гармаш



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов научных исследований в научно-исследовательскую работу

1. **Наименование предложения для внедрения:** Патогенетическая методология коррекции метаболических нарушений у больных с ИБС.
2. **Кем и когда предложено:** Гармаш О.Ю. лаборантом отдела патобиохимии ИБМИ ВНИЦ РАН в научно-исследовательской работе «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция», выполненной на базе отдела патобиохимии ИБМИ ВНИЦ РАН и ФГБУ СКММЦ МЗ России (г.Беслана).
3. **Основные источники информации:** основные положения исследовательской работы доложены на следующих конференциях: III и XI международные научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки», 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); XXII съезд физиолог-го общества им. И.П.Павлова. (Волгоград, 16-20 сентября, 2013); 9-ая, 10-я международные научно-практические конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань, 6-8 мая 2013 и 14-16 сентября 2015) стендовый доклад; V и VI съезд биохимиков России, 4-9 октября, (Дагомыс, 2016 и Сочи-Дагомыс 1-6 октября 2019. По данным диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ.
4. **Где и когда внедрено:** данные научно-исследовательской работы используются на кафедре патофизиологии СОГМА с ноября 2019 г.
5. **Эффективность внедрения:** предложение позволяет внедрить в НИР кафедры патофизиологии, патологическую методологию коррекции метаболических нарушений у больных с ишемической болезнью сердца.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО СОГМА МЗ России д.м.н, профессор

И.Г. Джиоев

Автор предложения: соискатель отдела
патобиохимии ИБМИ ВНИЦ РАН

О.Ю. Гармаш

**Динамика показателей про - и антиоксидантной системы крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК
на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином**

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (А) подгруппа ИБС	III группа ИБС
МДА (нмоль/мл)	М	17,3	31,7	25,6
	±m	0,23	0,15 ¹¹¹¹⁾	0,09 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
СОД (ед/мг)	М	67,4	35,6	47,8
	±m	0,52	0,79 ¹¹¹¹⁾	0,57 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
Каталаза (нмоль/г/Нв)	М	228,8	160,4	183,1
	±m	2,33	1,53 ¹¹¹¹⁾	0,66 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
Церулоплазмин (мин,мг/л)	М	262,5	149,3±	194,0
	±m	3,99	3,12 ¹¹¹¹⁾	0,89 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
Оксид азота, NO (мкмоль)	М	68,4	38,9	54,2
	±m	0,59	0,73 ¹¹¹¹⁾	0,81 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁷⁾
n		30	25	25

Примечание:

1111) – p<0,001 достоверность II-ой группы (А) относительно контроля.

4444) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно контроля.

7777) – p<0,001 достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А).

**Динамика показателей про - и антиоксидантной системы крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК
на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с коэнзимом Q₁₀**

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (B) подгруппа ИБС	IV группа ИБС
МДА (нмоль/мл)	M	17,3	30,4	23,0
	±m	0,23	0,32 ²²²²⁾	0,23 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
СОД (ед/мг)	M	67,4	36,2	51,0
	±m	0,52	0,67 ²²²²⁾	0,86 ^{5555) 8888)}
Каталаза (нмоль/г/Нв)	M	228,8	156,6	192,4
	±m	2,33	1,83 ²²²²⁾	2,38 ^{5555) 8888)}
Церулоплазмин (мин,мг/л)	M	262,5	151,7	215,0
	±m	3,99	2,74 ²²²²⁾	2,35 ^{5555) 8888)}
Оксид азота, NO (мкмоль)	M	68,4	37,9	56,9
	±m	0,59	0,94 ²²²²⁾	0,95 ^{5555) 8888)}
n		30	30	30

Примечание:

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы (B) относительно контроля.

5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (B)

8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля.

**Динамика показателей про - и антиоксидантной системы крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК
на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀**

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (С) подгруппа ИБС	V группа ИБС
МДА (нмоль/мл)	М	17,3	30,9	20,1
	±m	0,23	0,32 ³³³³⁾	0,08 ^{6666) 9999)}
СОД (ед/мг)	М	67,4	34,4	61,2
	±m	0,52	0,72 ³³³³⁾	0,93 ^{6666) 9999)}
Каталаза (нмоль/г/Нв)	М	228,8	158,2	201,7
	±m	2,33	1,34 ³³³³⁾	0,90 ^{6666) 9999)}
Церулоплазмин (мин,мг/л)	М	262,5	158,1	239,7
	±m	3,99	1,97 ³³³³⁾	1,04 ^{6666) 9999)}
Оксид азота, NO (мкмоль)	М	68,4	38	60,2
	±m	0,59	0,91 ³³³³⁾	0,70 ^{6666) 9999)}
n		30	25	25

Примечание:

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы (С) относительно контроля.

6666) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно контроля.

9999) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С).

Динамика показателей липидного спектра крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (А) подгруппа ИБС	III группа ИБС
Общий ХС ммоль/л	M	4,30	6,47	5,02
	±m	0,11	0,13 ¹¹¹¹⁾	0,05 ^{4444) 7777)}
Общие ТГ ммоль/л	M	1,23	2,69	2,10
	±m	0,05	0,20 ¹¹¹¹⁾	0,02 ^{4444) 7777)}
ХС ЛПВП ммоль/л	M	1,46	0,80	1,14
	±m	0,02	0,02 ¹¹¹¹⁾	0,02 ^{4444) 7777)}
ХС ЛПНП ммоль/л	M	2,68	5,53	3,32
	±m	0,17	0,12 ¹¹¹¹⁾	0,06 ^{444) 7777)}
КА %	M	3,3	5,46	2,96
	±m	0,11	0,13 ¹¹¹¹⁾	0,05 ^{444) 7777)}
n		30	25	25

Примечание:

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы (А) относительно контроля.

4444) – $p < 0,001$, 444) – $p < 0,01$ достоверность III-ей группы относительно контроля.

7777) – $p < 0,001$; 777) – $p < 0,01$ достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (А).

Динамика показателей липидного спектра крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с коэнзимом Q₁₀

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (B) подгруппа ИБС	IV группа ИБС
Общий ХС ммоль/л	M	4,30	6,51	5,22
	±m	0,11	0,11 ²²²²⁾	0,03 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
Общие ТГ ммоль/л	M	1,23	3,07	2,39
	±m	0,05	0,10 ²²²²⁾	0,02 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
ХС ЛПВП ммоль/л	M	1,46	0,71	0,90
	±m	0,02	0,03 ²²²²⁾	0,006 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
ХС ЛПНП ммоль/л	M	2,68	5,57	4,46
	±m	0,17	0,11 ²²²²⁾	0,06 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
КА %	M	3,3	5,51	4,74
	±m	0,11	0,11 ²²²²⁾	0,02 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁸⁸⁾
n		30	25	25

Примечание:

2222) – p<0,001 достоверность II-ой группы (B) относительно контроля.

5555) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно II группы (B)

8888) – p<0,001 достоверность IV-ой группы относительно контроля.

Динамика показателей липидного спектра крови больных ИБС стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (С) подгруппа ИБС	V группа ИБС
Общий ХС ммоль/л	М	4,30	6,54	4,87
	±m	0,11	0,10 ³³³³⁾	0,05 ^{6666) 9999)}
Общие ТГ ммоль/л	М	1,23	3,05	1,94
	±m	0,05	0,11 ³³³³⁾	0,02 ^{6666) 9999)}
ХС ЛПВП ммоль/л	М	1,46	0,75	1,21
	±m	0,02	0,01 ³³³³⁾	0,01 ^{6666) 9999)}
ХС ЛПНП ммоль/л	М	2,68	5,50	2,97
	±m	0,17	0,12 ³³³³⁾	0,02 ^{6666) 9999)}
КА %	М	3,3	5,54	3,87
	±m	0,11	0,09 ³³³³⁾	0,53 ^{6666) 9999)}
n		30	25	25

Примечание:

3333) – p<0,001 достоверность II-ой группы (С) относительно контроля.

6666) – p<0,001, 666) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно контроля.

9999) – p<0,001; 999) – p<0,01 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С).

Показатели динамики ЧСС и глубины депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга по холтеру (ХМЭКГ) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (A) подгруппа ИБС	III группа ИБС
ЧСС днем (уд/мин)	M	68,1	82,5	76,1
	±m	0,31	2,32 ¹¹¹¹⁾	0,17 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁷⁷⁾
ЧСС ночью (уд/мин)	M	54,0	65,5±	58,4
	±m	0,01	2,99 ¹¹¹¹⁾	1,38 ⁴⁴⁴⁾⁷⁾
ЧСС макс (уд/мин)	M	105	139	120
	±m	1,56	8,56 ¹¹¹¹⁾	1,12 ⁴⁴⁴⁴⁾⁷⁾
Кол-во эпизодов депрессии ST	M	-	1,7	1,6
	±m	-	0,29	0,19
Глубина депрессии сегмента ST	M	-	1,6	1,0
	±m	-	0,72	0,12
n		30	25	25

Примечание:

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы (A) относительно контроля.

4444) – $p < 0,001$; 444) – $p < 0,01$; достоверность III-ей группы относительно контроля.

777) – $p < 0,01$; 7) – $p < 0,05$ достоверность III-ей группы относительно II-ой группы (A).

Показатели динамики ЧСС и глубины депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга по холтеру (ХМЭКГ) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с коэнзимом Q₁₀

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (B) подгруппа ИБС	IV группа ИБС
ЧСС днем (уд/мин)	M	68,1	81,8	75,3
	±m	0,31	2,14 ²²²²⁾	0,18 ^{5555)888) 101010)}
ЧСС ночью (уд/мин)	M	54,0	62,2	55,5
	±m	0,01	3,41 ²²⁾	0,24 ^{5555)888) 10)}
ЧСС макс (уд/мин)	M	105	128	117
	±m	1,56	3,35 ²²²²⁾	1,0 ^{5555)888) 10)}
Кол-во эпизодов депрессии ST	M	-	1,8	1,4
	±m	-	0,17	0,02 ⁸⁸⁾
Глубина депрессии сегмента ST	M	-	1,5	1,0
	±m	-	0,21	0,1 ⁵⁾
n		30	25	25

Примечание:

2222) – $p < 0,001$; 22) – $p < 0,02$, достоверность II-ой группы (B) относительно контроля.

5555) – $p < 0,001$; 5) – $p < 0,05$ достоверность IV-ой группы относительно контроля

888) – $p < 0,01$; 88) – $p < 0,02$, достоверность IV-ой группы относительно II-ой группы (B).

101010) – $p < 0,01$; 10) – $p < 0,05$ достоверность IV-ой группы относительно III группы

Показатели динамики ЧСС и глубины депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга по холтеру (ХМЭКГ) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (С) подгруппа ИБС	V группа ИБС
ЧСС днем (уд/мин)	М	68,1	76,6	66,3±
	±m	0,31	3,41 ³³³³⁾	0,29 ⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾¹²¹²¹²¹²⁾
ЧСС ночью (уд/мин)	М	54,0	61,9	50,5
	±m	0,01	2,34 ³³³³⁾	1,38 ⁶⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁹⁾¹²¹²¹²¹²⁾
ЧСС макс (уд/мин)	М	105	122	113,
	±m	1,56	2,22 ³³³³⁾	0,11 ^{6666)9999) 12121212)}
Кол-во эпизодов депрессии ST	М	-	1,8	1,3
	±m	-	0,11	0,01 ⁹⁹⁹⁹⁾
Глубина депрессии сегмента ST	М	-	1,4	0,8
	±m	-	0,14	0,01 ⁹⁹⁹⁹⁾
n		30	25	25

Примечание:

3333) – p<0,001; 333) – p<0,01; достоверность II-ой группы (С) относительно контроля.

6666) – p<0,001; 666) – p<0,01; 66) – p<0,02, достоверность V-ой группы относительно контроля.

9999) – p<0,001 достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С).

121212 p<0,001 достоверность V-ой группы относительно III группы

Динамика показателей среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторирования АД (СМАД) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином.

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (А) подгруппа ИБС	III группа ИБС
САД (систолическое АД) мм рт ст	М	127,1	155,6	151,8
	±m	1,2	5,6 ¹¹¹¹⁾	5,4 ⁴⁴⁴⁴⁾
ДАД (диастолическое АД) мм рт ст	М	75,2	95,6	92,5
	±m	1,4	4,4 ¹¹¹¹⁾	2,6 ⁴⁴⁴⁴⁾
n		30	25	25

Примечание:

1111) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы (А) относительно контроля.

4444) – $p < 0,001$ достоверность III-ей группы относительно контроля.

Динамика показателей среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга АД (СМАД) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с коэнзимом Q₁₀.

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (B) подгруппа ИБС	IV группа ИБС
САД (систолическое АД) мм рт ст	M	127,1	154,7±3,4 ²²²²⁾	144,3±2,8 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁾
	±m	1,2		
ДАД (диастолическое АД) мм рт ст	M	75,2	94,9±3,3 ²²²²⁾	85,4±2,1 ⁵⁵⁵⁵⁾⁸⁸⁾
	±m	1,4		
n		30	25	25

Примечание:

2222) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы (B) относительно контроля.

5555) – $p < 0,001$ достоверность IV-ой группы относительно контроля

88) – $p < 0,02$, достоверность IV-ой группы относительно II-ой группы (B).

Динамика показателей среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга АД (СМАД) у больных ИБС стенокардией напряжения II ФК, на фоне лечения традиционной терапией, в комбинации с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀.

Показатели	Статистика	Контроль	II группа (С) подгруппа ИБС	V группа ИБС
САД (систолическое АД) мм рт ст	M	127,1	153,9	132,0
	±m	1,2	1,6 ³³³³⁾	2,1 ⁶⁾⁹⁹⁹⁾
ДАД (диастолическое АД) мм рт ст	M	75,2	93,2	80,2
	±m	1,4	3,5 ³³³³⁾	1,6 ⁶⁶⁾⁹⁹⁹⁾
n		30	25	25

Примечание:

3333) – $p < 0,001$ достоверность II-ой группы (С) относительно контроля.

66) – $p < 0,02$, 6) – $p < 0,05$ достоверность V-ой группы относительно контроля.

999) – $p < 0,01$; достоверность V-ой группы относительно II-ой группы (С).