

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

ЯКОВЛЕВ БОРИС ФЕДОРОВИЧ

УДК: 618.3-06:616.61-002.3

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

14.01.32 - медична біохімія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у центральній науково-дослідній лабораторії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, старший науковий співробітник **ІГРУНОВА Ксенія Миколаївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, керівник центральної науково-дослідної лабораторії

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор **ЛУЦЮК Микола Борисович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, професор кафедри біологічної та загальної хімії

- доктор медичних наук, професор **МХІТАРЯН Лаура Сократівна**, ДУ ННЦ "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України, головний науковий співробітник відділу імунології і біохімії.

Захист відбудеться «29» червня 2016 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «26» травня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради К 05.600.05
кандидат медичних наук

О.А. Назарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Демографічна ситуація в Україні та світі залишається вкрай тривожною й супроводжується погіршенням основних показників здоров'я та смертності населення. За оцінками ООН, населення світу у віці 60 років і старше налічувало у 2000 році 600 мільйонів чоловік, що майже втричі перевищувало чисельність цієї вікової групи в 1950 році (205 млн. чоловік). Серед осіб похилого віку захворювання серцево-судинної системи (ССЗ), особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), залишаються основною причиною інвалідизації та смертності, не дивлячись на розуміння етіопатогенетичних аспектів та сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні [Шальнова С.А., Капустина А.В. та ін., 2015; Veerasamy M., Vagnall A. та ін., 2015]. Упродовж останніх років в Україні показники захворюваності та смертності в наслідок ІХС у осіб похилого віку мають стійку тенденцію до зростання і значно перевищують середньоєвропейські показники [Гандзюк В.А., 2014; Лутай М.И., Пархоменко А.Н. та ін., 2013].

На сьогодні відомо, що в патогенезі ІХС важливе місце посідають наступні біохімічні та патофізіологічні порушення: ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, ендотоксемія та дисліпідемія [Коваленко В.М., Мхіторян Л.С, 2011; Chattopadhyay R., Tinnikov A. et al., 2015; R. Kerkelä, S. Karsikas et al., 2013; Duprez D.A., Hearst M.O. et al., 2013]. Формування ендотеліальної дисфункції має ряд негативних наслідків щодо серцево-судинної системи [Коваленко В.М., Мхіторян Л.С, 2011; Запровальна О.Є., 2015; Zeev V., R. Wilson F. et al., 2012]. За цих умов активується синтез вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину-II) та зменшується продукція вазодиліаторів (нітроген монооксиду та ін.), що веде до спазму судин мікроциркуляторного русла та розвитку гіпоксії [А.Н. Al-Fiadh, T.Y. Wong et al., 2015; S.R. Thomas, P.K. Witting et al., 2012]. Поряд з цим виникають гемостазіологічні порушення, які проявляються активацією систем згортання крові, фібринолізу, зменшенням активності системи протизсідання крові, а також посиленням агрегації тромбоцитів [О.В. Коркушко, Г.В. Дужак та ін., 2013]. Також реєструється розвиток системного запального процесу, посилюється апоптоз ендотеліоцитів і кардіоміоцитів, а також активуються процеси патологічного ангіогенезу [С.А. Шальнова, С.Е. Евстифеева та ін., 2015; Кушнір Ю. С., 2015]. Показано, що виникнення ендотеліальної дисфункції асоціюється з розвитком гіпертрофії, дисфункції лівого шлуночку, а також ішемії міокарду [R. Puri, D.P. Leong et al., 2015]. Поряд з ендотеліальною дисфункцією важливу роль в механізмах розвитку ІХС відіграє оксидативний стрес, який супроводжується пошкодженням біліпідного шару, білків та нуклеїнових кислот ендотеліоцитів та кардіоміоцитів, індукує апоптоз та запалення в кардіо-васкулярній системі, а також викликає ковалентну модифікацію білків та ферментів, що веде до зміни їх активності [Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р. та ін., 2013; Михайлівська Н.С., 2015]. Ще одним із важливих чинників ІХС є розвиток ендотоксемії, що асоціюється з утворенням молекул середньої маси, які володіють прямою кардіо- та вазотоксичною дією, а також можуть викликати модифікацію власних білків та інших полімерів клітин і таким чином ініціювати аутоімунну відповідь. Визнаним фактором ризику прогресування ІХС є дисліпідемія, а саме зростання вмісту в крові загального

холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ЛПНЩ, а також зменшення рівня ЛПВЩ, що супроводжується пошкодженням ендотелію та атеросклеротичним ураженням судин [В.Э. Олейников, И.Б. Матросова та ін., 2013; А.А. Попова, Е.Н. Березикова та ін., 2010].

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт ЦНДЛ Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика МОЗ України згідно бюджетної програми КБКВ 2301020 на замовлення МОЗ України «Роль генетичних детермінант та імунних механізмів у розвитку ендотоксикозу як базисного стану формування метаболічних розладів з метою розробки засобів корекції». Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

Предмет дослідження: показники ендотоксикозу, ангиогенезу, запалення, оксидативного стресу, апоптозу та порушень в системі гемостазу у осіб похилого

віку з ішемічною хворобою серця.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що у осіб похилого віку з ІХС реєструється комплекс біохімічних пертурбацій: ендотоксикоз, запалення, оксидативний стрес, порушення ангиогенезу, дисбаланс в системі гемостазу, дисліпідемія. Масштабність біохімічних розладів достовірно корелює із поглибленням мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку з ІХС.

Виявлено, що у осіб похилого віку з ІХС на відміну від практично здорових осіб похилого віку відмічається зростання спонтанного та індукованого апоптозу мононуклеарів, що свідчить про зменшення функціональної активності та виснаження внутрішніх резервів клітин. Інтенсифікація спонтанного апоптозу асоціюється із поглибленням ендотеліальної дисфункції та зменшенням фракції викиду лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС ($r=-0.46$ та $-0,49$; $p<0,05$).

На основі лінійного регресійного аналізу встановлені значимі та незалежні предиктори розвитку мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС. Доведено, що у осіб похилого віку найбільше значення у формуванні мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка відіграє зростання рівня VEGF ($\beta = 0,422$ та $0,255$), TNF- α ($\beta = 0,218$ та $0,444$) в сироватці крові та показника спонтанного апоптозу клітин крові ($\beta = 0,178$ та $0,251$).

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

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

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

академія”.

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

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи були представлені, обговорені і позитивно оцінені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання хірургії” (Київ, 2013); 22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (WorldLab ISTANBUL 2014; Стамбул, 2014); The Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (Афіни, 2014); Міжнародному конгресі «Проблемні питання медицини невідкладних станів: теоретичні та практичні аспекти» (Київ, 2015); Західно-Європейському науковому симпозіумі з міжнародною участю “Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб” (Київ, 2013); науково-практичних семінарах “Шляхи впровадження основних методів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря внутрішньої медицини” (Тернопіль, 2013; Рівне, 2013); “Стан ургентної кардіологічної медичної допомоги при серцево-судинних захворюваннях” (Вінниця, 2013); “Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб. Клініко-інформаційне забезпечення та шляхи впровадження нових наукових досліджень та стандартів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря-інтерніста” (Чернівці, 2016); “Імплементация міжнародних та вітчизняних рекомендацій в клінічну практику лікаря-інтерніста” (Одеса, 2016).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об’єкт та предмет дослідження, висвітлено наукову новизну, розкрито теоретичне та практичне значення роботи, визначено особистий внесок автора, викладено обсяг та структуру дисертації.

В **огляді літератури** висвітлено сучасні погляди щодо епідеміології ІХС у

осіб похилого віку, фактори ризику мікроциркуляторних порушень та сучасні погляди щодо їх корекції у хворих на ІХС.

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне лабораторне обстеження 25 практично здорових осіб похилого віку (середній вік $64 \pm 3,6$ роки, 72% чоловіків) та 80 осіб похилого віку з ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I-IIА, середній вік $68,4 \pm 4,2$ років, 70% чоловіків), які знаходились на стаціонарному лікуванні в відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ». Діагноз ІХС встановлений відповідно до наказу МОЗ України від 02.03.2016 № 152 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця".

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи проведені наступні етапи дослідження: 1) визначення ролі ендотоксикозу, оксидативного стресу, запалення та асоційованих з ними змін у розвитку порушень стану серця і судин у осіб похилого віку з ІХС; 2) встановлення предикторів розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС; 3) оцінка впливу комплексної фармакотерапії з включенням пентоксифіліну на біохімічні чинники та функціональний стан ендотелію у осіб похилого віку з ІХС.

З метою порівняльної оцінки ефективності стандартної терапії та фармакотерапії із включенням пентоксифіліну було проведено динамічне спостереження за 72 пацієнтами з ІХС. Хворі були розподілені на дві репрезентативні за віком та статтю групи залежно від застосованого лікування. Усі хворі отримували стандартну терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (75%), клопідогрель (29,2%), β -адреноблокатори (34,7%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (65,3%), блокатори рецепторів ангіотензину II (5,6%), ліпідзнижуючі препарати (статири – 69,4%), за показами – нітрати пролонгованої форми, діуретики (27,8%), блокатори кальцієвих каналів (31,9%). Хворі групи порівняння ($n = 28$) отримували лише базисну терапію, хворі основної групи ($n = 44$) додатково отримували 0,05% розчин пентоксифіліну (Латрен, Юрія-Фарм, Україна) внутрішньовенно крапельно 200 мл 1 раз на добу упродовж 10 діб.

Інструментальні методи дослідження. Рівень апоптозу мононуклеарів крові визначали анексиновим методом на проточному цитометрі PAS (Partec, Німеччина) з використанням набору Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit I (BD Bioscience Pharmingen, США). Оцінювали спонтанний та дексаметазон-індукований апоптоз мононуклеарів крові, а також розраховували індекс індукції апоптозу як співвідношення показників індукованого та спонтанного апоптозу. Реологічні властивості крові оцінювали на основі визначення в'язкості цільної крові та плазми за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія). Дослідження мікроциркуляції та функціонального стану ендотелію судин проводили методом лазерної доплерівської флоуметрії на двоканальному лазерному доплерівському флоуметрі «Лаккі-2» (РФ) з використанням оклюзійної проби, яку проводили шляхом нанесення манжети на середню третину внутрішньої поверхні передпліччя [Крупаткин А. И., Сидоров В.В., 2005]. Структурно-функціональні особливості лівого шлуночка визначали методом ехокардіографії на апараті Sonoline Versa Pro (Siemens, Німеччина).

Біохімічні, імуноферментні та гемостазіологічні методи дослідження. Забір крові здійснювався в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з K_2 ЕДТА та без антикоагулянтів. Сироватку крові та ЕДТА-плазму отримували шляхом центрифугуванням крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки та плазми крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C .

Рівень молекул середньої маси визначали після осадження білків трихлороцтовою кислотою на спектрофотометрі при довжині хвиль 280 нм та 254 нм. Індекс розподілу визначали як відношення оптичної густини проб, виміряних при довжинах хвиль 280 нм та 254 нм [Габриэлян Н.И. и др., 1981]. Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою [Владимиров Ю.В., Арчаков А.И., 1972], а рівень дієнових кон'югатів в плазмі крові оцінювали на основі визначення світлопоглинання ліпідного екстракту в ультрафіолетовій області спектру [Стальная И.Д., 1977]. Активність каталази в сироватці крові визначали за швидкістю деградації гідроген пероксиду в реакції з амоній молібдатом [М. А. Королюк и др., 1988]. Дослідження ліпідного профілю сироватки крові - вміст загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначали уніфікованими методами.

Вміст фактору росту судинного ендотелію людини (VEGF), фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП α), інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1 β) в сироватці крові визначали імуноферментними методами з використанням відповідних стандартних наборів "Human VEGF" (Invitrogen, Канада), "Human TNF α ELISA" (Diacclone, Франція); "ІЛ-1бета-ИФА-БЕСТ" (ЗАТ Вектор-Бест, Росія) у відповідності до інструкції фірм-виробників.

Для характеристики системи зсідання крові визначали вміст фібриногену спектрофотометричним методом [Беліцер В. О. та ін., 1997], активність фактору Вілебранда імуноферментним методом за набором «von Willebrand Factor Activity Kit» (Shield Diagnostics, UK). Антикоагулянтну ланку системи гемостазу характеризували за активністю фізіологічних інгібіторів зсідання крові антитромбіну III та протеїну С. Активність антитромбіну III визначали амідолітичним методом за залишковою активністю тромбіну в присутності гепарину. Протеїн С під дією специфічного активатора перетворювали у протеїн Ca, амідолітичну активність якого визначали за швидкістю гідролізу хромогенного субстрату. Кількість вивільненого з хромогенних субстратів пара-нітроаніліну визначали спектрофотометрично при 405 нм. Систему фібринолізу оцінювали за активністю плазміногену, який визначали спектрофотометричним методом. Принцип методу оснований на здатності плазміногену утворювати комплекс зі стрептокіназою, який гідролізує пептидний хромогенний субстрат з вивільненням паранітроаніліну, кількість якого прямопропорційна активності плазміногену в зразках плазми.

Агрегаційну активність тромбоцитів венозної крові вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів «230LA» («Біола», РФ) турбідиметричним методом. Забір венозної крові для проведення досліджень

проводили в силіконову пробірку з 3,8% розчином цитрату натрію в об'ємному відношенні 1: 9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці 0,38%). Суміші кров-цитрат центрифугували при 300g, в чисту пластикову пробірку відбирали плазму збагачену тромбоцитами, яку використовували для визначення агрегації тромбоцитів. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів використовували АДФ в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін - 1 мкмоль/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз по Пірсону. Прогнозування порушень стану серця та судин у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця проводили методом множинного лінійного регресійного аналізу. Ризик формування систолічної дисфункції лівого шлуночка та мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС оцінювали за показником відносного ризику (odds ratio – OR) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Також застосовували ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic) та метод перцентилів (визначали перцентилі P₅, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀, P₉₅) з метою визначення референтних інтервалів для деяких показників. Достовірною вважали різницю при p < 0,05. Результати наведено як M±m.

Результати дослідження та їх обговорення. Показано, що у осіб похилого віку з ІХС відмічається розвиток ендотоксемії, про що доказово свідчить вірогідне збільшення в сироватці крові вмісту MСM_{280нм}, MСM_{254нм} та індексу їх розподілу відповідно на 31,7; 65,5 та 25,6% (p<0,05), відносно групи порівняння. Поглиблення мікроциркуляторних порушень та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка на тлі ІХС супроводжується вірогідним збільшення масштабності змін показників ендотоксикозу. У хворих на ІХС з показником ФСЕ < 36,5% та ФВ < 45% відмічається достовірне збільшення в сироватці крові MСM_{280нм} на 17,9-22,8% (p<0,05), MСM_{254нм} - на 31,4-41,2% (p<0,05) та індексу їх розподілу на 11,2-15,2% (p<0,05), порівняно з такими показниками у хворих на ІХС з показником ФСЕ > 36,5% та ФВ > 45%.

На тлі ІХС відмічається достовірне збільшення рівня прозапальних цитокінів ІL-1β, TNF-α та VEGF відповідно на 50,2; 61,4 та 24,2% (p<0,05), відносно групи порівняння (табл. 1). Посилення мікроциркуляторних порушень (ФСЕ < 36,5%) та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ < 45%) у хворих похилого віку на ІХС супроводжується статистично достовірним збільшенням в сироватці крові прозапальних цитокінів на 14-36,5%, відносно групи хворих з ФСЕ > 36,5% та ФВ > 45%.

З'ясовано, що у осіб похилого віку з ІХС виявляється зниження активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту (активність каталази знижується на 51,6%, p<0,05), накопичення активних кисневих дериватів, розвитком оксидативного стресу, який супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів (в крові зростає рівень ДК та МДА відповідно на 88,0 та 44,3% (p<0,05), відносно таких показників у групі порівняння. Прогресування дисфункції ендотелію

та порушення скоротливої функції лівого шлуночка асоціюється з поглибленням оксидативного стресу (у пацієнтів на ІХС з ФСЕ < 36,5% та ФВ < 45% відмічається вірогідне зменшення активності каталази на 23,6-27,0% та зростання вмісту ДК та МДА на 14,3-25,1%, порівняно з хворими, у яких рівень ФСЕ > 36,5%, а ФВ > 45%).

Встановлено, що у осіб похилого віку з ІХС реєструється розвиток дисліпідемії. За цих умов відмічається вірогідне зростання в крові рівня ЗХ на 23,0% ($p < 0,05$), ТГ на 45,5% ($p < 0,05$), зменшення вмісту ХС ЛПВЩ на 42,9% ($p < 0,05$) та зростання рівня ХС ЛПНШ на 52,0% ($p < 0,05$), відносно групи порівняння. Оцінка ліпідного профілю у осіб похилого віку з ІХС залежно від функціонального стану ендотелію та фракції викиду лівого шлуночка показало, що розвиток ендотеліальної дисфункції та систолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжується статистично вірогідним поглибленням дисліпідемії ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові у осіб похилого віку з ІХС залежно від ФСЕ та ФВ лівого шлуночка (M±m)

Групи пацієнтів	Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові		
	TNF- α , пг/мл	IL-1 β , пг/мл	VEGF, пг/мл
Група порівняння, n=25	4,53±0,18	89,2±4,64	586±10,5
Хворі на ІХС, n=80	7,31±0,18*	134±5,12*	728±11,2*
У хворих на ІХС залежно від показника ФСЕ			
ФСЕ>36,5%, n=60	6,88±0,24	121±4,87	680±10,9
ФСЕ<36,5%, n=20	7,84±0,17*	163±5,33*	782±11,4*
У хворих на ІХС залежно від показника ФВ лівого шлуночка			
ФВ>45%, n=36	7,04±0,28	116±4,56	695±11,5
ФВ<45%, n=44	7,75±0,19*	150±5,12*	771±11,9*

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

ІХС супроводжується розвитком дисбалансу в різних ланках коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу: зростає агрегаційна здатність тромбоцитів (зростає спонтанна, АДФ- та адреналін індукована агрегація тромбоцитів в 2,24-4,07 разів, порівняно з контролем), активується система зсідання крові, про що доказово свідчить достовірне зростання в крові вмісту фібриногену в 2,3 рази ($p < 0,05$) та активності фактору Вілебранда - на 18,5% ($p < 0,05$), порівняно з групою контролю (табл. 2). Поряд з цим зменшується активність системи протизсідання крові (знижується активність антитромбіну III протеїну С відповідно на 43,3 та 63,8%, $p < 0,05$), а також пригнічується активність фібринолітичної системи (активність плазміногену зменшується на 46,7%, $p < 0,05$), відносно показників у групі порівняння. Аналіз показників систем тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на ІХС з різним функціональним станом ендотелію та функцією лівого шлуночка показало, що прогресування мікроциркуляторних порушень та виникнення систолічної дисфункції лівого шлуночка збільшує масштабність змін в системі гемостазу.

Таблиця 2

Показники системи коагуляційного гемостазу у осіб похилого віку з ІХС (M±m)

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

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

Далі ми оцінили зміни показників апоптозу мононуклеарів у осіб похилого віку з ІХС. Виявлено, що за даної патології відмічається статистично достовірне збільшення показників спонтанного та індукованого дексаметазоном апоптозу клітин крові відповідно в 2,93 та 2,44 рази ($p < 0,05$) та індексу індукції апоптозу на 20,8%, відносно показників у групі порівняння. На тлі прогресування мікроциркуляторних порушень (ФСЕ $< 36,5\%$) та розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (ФВ $< 45\%$) відмічається посилення апоптозу - показники спонтанного та індукованого апоптозу зростають на 22,3-39,6% ($p < 0,05$), відносно групи пацієнтів з показником ФСЕ $> 36,5\%$ та ФВ $> 45\%$.

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

З метою виявлення незалежних предикторів, які в найбільшій мірі інтегровані у патогенез мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС, використаний метод множинного лінійного регресійного аналізу. В якості регресорів обрані показники, які під час кореляційного аналізу показали найбільш тісний зв'язок з інструментальними показниками ураження серця та судин - функціональним станом ендотелія (ФСЕ) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ). До цих регресорів ми віднесли наступні показники крові: вміст TNF- α , IL-1 β , VEGF, холестеролу ЛПВЩ, активності фактору Вілебранда, показника спонтанної агрегації тромбоцитів, показника спонтанного апоптозу мононуклеарів. В якості критеріальних залежних змінних нами введені прогнозовані показники функціонального стану ендотелію ПФСЕ та фракції викиду лівого шлуночка ППФВ. Оскільки в біологічних моделях існує висока інтерколінеарність регресорів, була використана модель їх покрокового включення (Forward) в регресійні рівняння, у яких критеріальними змінними були ПФСЕ та ППФВ.

Відповідно до математичної моделі прогнозування ФСЕ було встановлено, що значущими незалежними предикторами мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС є вміст VEGF, TNF- α в сироватці крові, показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові та активність фактору Вілебранда в крові. Натомість,

незалежними предикторами, які мають найбільше значення в прогнозуванні порушень фракції викиду лівого шлуночка є вміст TNF- α , VEGF в сироватці крові та показник спонтанного апоптозу мононуклеарів крові. Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) моделі є значимими та достовірними ($t > 2$, $p < 0,01$), що вказує на допустимий рівень інтерколінеарності незалежних змінних між собою. Враховуючи значення стандартизованих коефіцієнтів (β) можна думати, що обрані регресори мають різний внесок у прогнозування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка. Так, у осіб похилого віку з ІХС найбільший внесок у формування ендотеліальної дисфункції належить зростанню вмісту VEGF в сироватці крові ($\beta = 0,422$), дещо менший внесок має збільшення в сироватці крові рівня TNF- α ($\beta = 0,218$) і найменший внесок належить зростанню показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ($\beta = 0,178$) та активності фактору Вілебранда ($\beta = 0,190$). Натомість у розвитку порушень систолічної функції лівого шлуночка найбільш вагома роль належить зростанню вмісту TNF- α в сироватці крові ($\beta = 0,444$), дещо менший внесок має збільшення в крові рівня VEGF ($\beta = 0,255$) та показника спонтанного апоптозу мононуклеарів ($\beta = 0,251$).

Отже, в процесі множинного лінійного регресійного аналізу показано, що у осіб похилого віку з ІХС найбільш значимими предикторами формування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка є відповідно вміст в крові VEGF та TNF- α . З клінічних міркувань корисним було б з'ясувати в якій мірі зростання вмісту VEGF та TNF- α в крові можна розцінювати як предиктор порушень мікроциркуляції та скоротливої дисфункції серця. Для вирішення цього завдання був проведений ROC-аналіз (рис. 1). На його основі було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику мікроциркуляторних порушень відповідає рівню VEGF в крові 605 пг/мл (чутливість - 0,893, специфічність - 0,885), а для визначення ризику систолічної дисфункції лівого шлуночка відповідає рівню TNF- α в крові 7,53 пг/мл (чутливість - 0,833, специфічність - 0,841). Отже, у хворих похилого віку з ІХС збільшення вмісту VEGF в сироватці крові вище 605 пг/мл є несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку мікроциркуляторних порушень, тоді як зростання в сироватці крові TNF- α вище 7,53 пг/мл вказує на високий ризик формування систолічної дисфункції лівого шлуночка. Оцінка показників відносного ризику (OR) показало, що зростання рівня VEGF в сироватці крові > 605 пг/мл збільшує ймовірність розвитку ендотеліальної дисфункції в 3 рази (OR=3, 95% ДІ: 1,16-7,73), а за умов його поєднання зі зростанням рівня TNF- α в плазмі крові вище 7,53 пг/мл - в 5-6 разів (OR=5,88; 95% ДІ: 2,26-15,2). Натомість зростання рівня TNF- α в плазмі крові вище 7,53 пг/мл збільшує ймовірність розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка в 3-4 рази (OR=3,71; 95% ДІ: 1,28-10,8), а за умов його поєднання зі зростанням рівня VEGF в плазмі крові вище 605 пг/мл - в 6 разів (OR=6,0; 95% ДІ: 1,91-18,9).

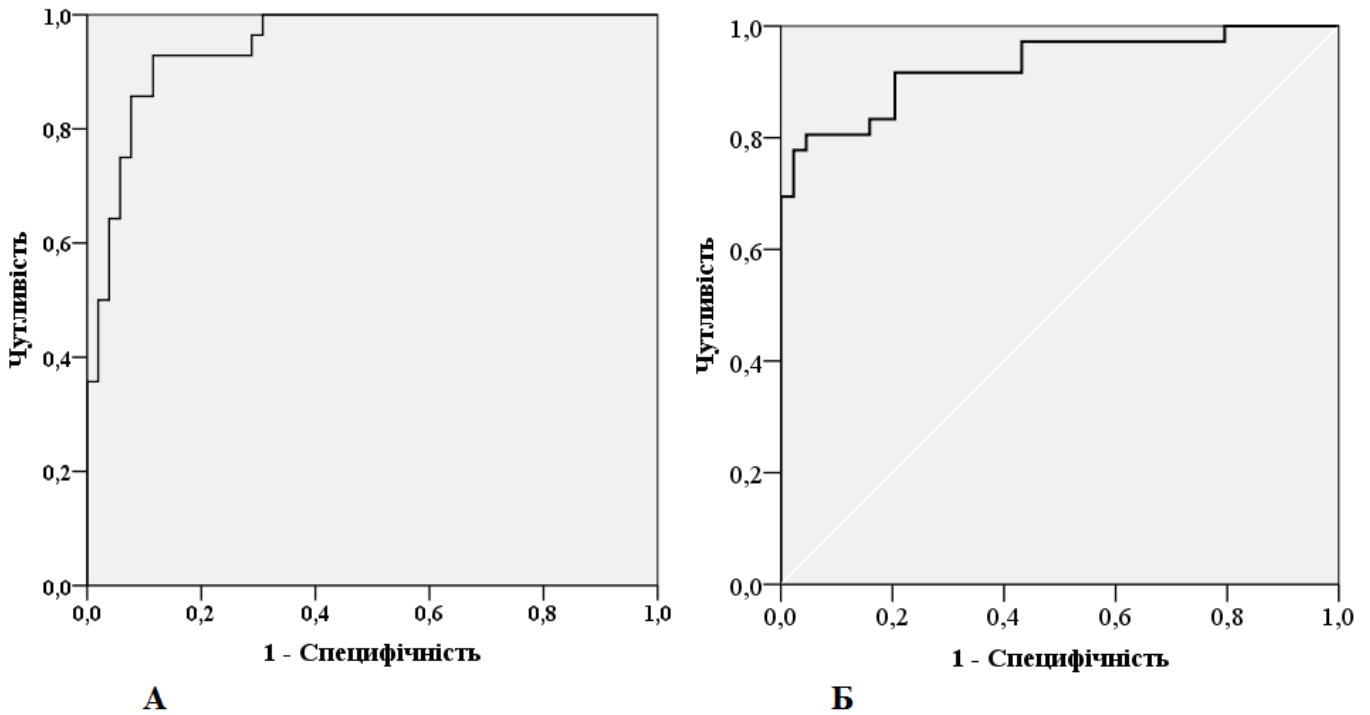


Рис. 1. ROC-криві ймовірності розвитку мікроциркуляторних порушень (А) та систолічної дисфункції лівого шлуночка (Б) залежно від рівня в сироватці крові відповідно VEGF та TNF- α .

На наступному етапі дослідження ми оцінили вплив комплексної терапії з включенням пентоксифіліну на фактори ризику порушень стану серця і судин у осіб похилого віку з ІХС. З метою порівняльної оцінки ефективності базисної та запропонованої нами терапії у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця ми провели динамічне спостереження за 72 пацієнтами з вказаною патологією, які були поділені на дві групи: хворі групи порівняння ($n = 28$) отримували лише базисну терапію, а пацієнтам основної групи ($n = 44$) додатково включали препарат пентоксифіліну. З'ясувалось, що базисна терапія не впливає на показники ендотоксикозу та рівень прозапальних цитокінів. Натомість, запропонована терапія вірогідно зменшувала виразність ендотоксемії: в основній групі відмічається статистично достовірне зменшення вмісту МСМ_{280нм} в крові на 21,1% ($p < 0,05$), МСМ_{254нм} на 37,3% ($p < 0,05$) та індексу розподілу на 13,8% ($p < 0,05$), відносно таких показників до лікування. Поряд з цим у пацієнтів в основній групі на тлі терапії, яка включала пентоксифілін, відмічалось статистично достовірне зменшення вмісту TNF- α на 38,7% ($p < 0,05$), VEGF на 21,6% ($p < 0,05$) та IL-1 β на 35,6% ($p < 0,05$), відносно таких показників до лікування.

Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів у осіб з ІХС на тлі лікування показало, що запропонована та базисна терапія мали депримуєчий вплив на процеси окисної модифікації ліпідів, хоч і в різній мірі. В групі порівняння застосування базисної терапії супроводжувалось зменшенням вмісту ДК на 14,0% ($p < 0,05$), а МДА на 12,4% ($p < 0,05$), відносно показників до лікування. Натомість, включення до терапії пентоксифіліну супроводжувалось зменшенням рівня в крові ДК на 51,8% ($p < 0,05$), а МДА на 30,7% ($p < 0,05$), відносно показників у хворих основної групи до

лікування. Поряд з цим традиційна та пропонована терапії достовірно не впливали на активність антиоксидантного ферменту - каталази в крові.

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

Дослідження коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу показало, що антикоагулянтна, антиагрегантна та фібринолітична дія пропонованої терапії статистично достовірно більша, ніж у базисної терапії. В основній групі на тлі пропонованої терапії відмічається зменшення агрегаційної здатності тромбоцитів (зниження спонтанної, адреналін-індукованої та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в 1,8-1,9 разів, $p < 0,05$, відносно показників до лікування), пригнічення активності системи зсідання крові (зменшується рівень фібриногену в крові на 33,8% та активність фактору Вілебранда на 17,7%, $p < 0,05$, відносно показників до лікування), зростання активності системи антизсідання крові (збільшується активність антитромбіну III та протеїну С на 21,3-36,7%, $p < 0,05$, порівняно з показниками до лікування), зростає активність фібринолізу (зростає активність плазміногену на 30,9%, $p < 0,05$, відносно показників до лікування).

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

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

Виявилось, що традиційна терапія не викликає достовірних змін показників мікроциркуляції та фракції викиду лівого шлуночка. Натомість пропонована нами терапія покращує процеси мікроциркуляції, про що доказово свідчить зростання показників мікроциркуляції на 33,8-57,1% ($p < 0,05$), капілярного резерву на 30,9% ($p < 0,05$) та функціонального стану ендотелію на 34,5% ($p < 0,05$), відносно таких до лікування. Поряд з цим в основній групі реєструється статистично вірогідне зростання фракції викиду лівого шлуночка на 17,4% ($p < 0,05$), відносно такого показника до лікування.

Таким чином застосування препарату пентоксифіліну, порівняно з базисною

терапією, ефективно покращує процес мікроциркуляції в мілких судинах (виявляє ендотеліотропну дію), а також попереджує розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (виявляє кардіотропну дію) у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця. Ендотеліо- та кардіотропні ефекти пентоксифіліну ймовірно обумовлені його здатністю: 1) зменшувати ендотоксикоз, прояви системного запалення та кардіоваскулярного ремоделювання; 2) стримувати порушення ангіогенезу та розвиток ендотеліальної дисфункції; 3) пригнічувати активність перекисного окиснення ліпідів; 4) зменшувати спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів; 5) відновлювати баланс в системах зсідання, протизсідання крові та фібринолізу; 6) покращувати реологічні властивості крові; 7) пригнічувати спонтанний та індукований апоптоз мононуклеарів крові.

За результатами власних досліджень та даних літератури було складено схему можливих біохімічних механізмів, які інтегровані у розвиток мікроциркуляторних порушень у хворих на ІХС (рис. 2).



Рис. 2. Біохімічні механізми розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ІХС та шляхи реалізації ендотеліотропної та кардіопротективної дії пентоксифіліну (●).

ВИСНОВКИ

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

1. У осіб похилого віку з ІХС відмічається ендотоксикоз (в сироватці крові зростає рівень молекул середньої маси на 32-66%), прозапальні та проангіогенні

розлади (в сироватці крові зростає вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF- α та VEGF на 24-61%), оксидативний стрес (в крові зростає рівень малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів на 44-88%, зменшується активність каталази на 51,6%) та дисліпідемія (в крові зростає вміст загального холестеролу, тригліцеридів, холестеролу ЛПНЩ на 23-52% та зменшується рівень холестеролу ЛПВЩ на 42,9%) на відміну від групи порівняння ($p < 0,05$). Прогресування мікроциркуляторних розладів та розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС супроводжується поглибленням вказаних біохімічних порушень.

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

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення осіб з високим ризиком мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка серед пацієнтів похилого віку

з ІХС до лабораторно-діагностичного комплексу доцільно включити визначення рівнів TNF- α та VEGF в сироватці крові. Поєднане підвищення вмісту VEGF > 605 пг/мл та TNF- α > 7,53 пг/мл в сироватці крові свідчить про високий ризик мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у осіб похилого віку з ІХС.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яковлев Б.Ф. Біохімічні механізми пошкодження ендогенного генезу мікроциркуляторного русла у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / Б.Ф. Яковлев, К.М. Ігрунова. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014. - 95 с. *(Дисертантом проведено аналіз літературних та власних даних, обґрунтовано частину висновків).*

2. Визначення факторів розвитку ендотоксикозу як базисного стану формування метаболічних розладів при захворюваннях для ефективної діагностики і підбору оптимальних засобів лікування / Зозуля І.С., Ігрунова К.М., Горовенко Н.Г., Яковлев Б.Ф. - Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2014. - 183 с. *(Автором проведено аналіз літературних та власних даних, обґрунтовано частину висновків).*

3. Яковлев Б.Ф. Коррекция состояния микроциркуляторного русла и воспалительных процессов при заболеваниях организма препаратом Латрен / Б.Ф. Яковлев, К.Н. Игрунова // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2008. - Вип. 17 (3). - С. 413-424. *(Автором проведено огляд наукової літератури, написаний фрагмент статті).*

4. Лишневская В.Ю. Некоторые аспекты микрососудистой ишемии при ИБС / В.Ю. Лишневская, Б.Ф. Яковлев, И.А. Самоць, Е.И. Парасюк // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2008. - № 1-2(22). - с. 219-222. *(Дисертант провів статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів та сформулював висновки).*

5. Ігрунова К.М. Вплив лікування латреном хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця / К. М. Ігрунова, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко, Б.Ф. Яковлев // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2010. - Вип. 19 (3). - С.173-178. *(Автором проведено частину досліджень, проаналізовані отримані дані та написаний фрагмент статті).*

6. Лишневская В.Ю. Влияние пентоксифиллина (латрена) на состояние кровотока в микрососудах у больных ИБС пожилого возраста / В.Ю. Лишневская, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев // Проблемы старения и долголетия. - 2010. - №1 (20). - С. 75-82. *(Здобувачу належить ідея, збір і статистична обробка матеріалу, узагальнення даних літературних джерел, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*

7. Ігрунова К.Н. Системный подход к решению проблем медицины – инфузионная терапия эндотоксикоза / К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев // Український хіміотерапевтичний журнал - 2012. - № 3(27). - с. 37-41. *(Здобувач провів збір,*

статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, сформулював висновки).

8. Яковлев Б.Ф. Механізми патологічних змін і їх корекції у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця / Б.Ф. Яковлев, Д.В. Ватліцов, К.М. Ігрунова, М.Г. Аніщук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 (59). - с. 259-262. *(Здобувачем проведений аналіз літературних даних, виконано частину досліджень, здійснено статистичну обробку, написана та оформлена стаття).*

9. Ігрунова К.Н. Инфузионная терапия эндотоксикоза / К. Н. Ігрунова, Б. Ф. Яковлев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2013. - Вип. 22(2). - С. 32-39. *(Автор провів огляд наукової літератури, написав фрагмент статті).*

10. Коркушко О.В. Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптозу у пациентов пожилого возраста с ИБС / О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецкая, К.Н. Ігрунова, Б.Ф. Яковлев, И.А. Самоць, Ю.А. Мазаева // Кровообіг та гемостаз. - 2013. - №3-4. - С. 22-27. *(Здобувач брав участь в аналізі літературних джерел, організації досліджень, обробці матеріалу, підготовці статті до друку).*

11. Дыднык ОБ. Инструментальный комплекс оценки влияния пентоксифиллина на микроциркуляцию кожи у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / О. Б. Дыдник, Б. Ф. Яковлев, С. Е. Мостовой, Н. Н. Кобыляк // Хірургія України. - 2013. - №4. С. 69-77. *(Здобувач проаналізував наукову літературу за проблемою, провів апробацію методу оцінки мікроциркуляторних порушень у пацієнтів, провів статистичну обробку даних).*

12. Яковлев Б.Ф. Лікування шляхом корекції пуринового метаболізму при серцево-судинних захворюваннях у людей похилого віку / Б. Ф. Яковлев // Медична та клінічна хімія. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 58-62. *(Дисертант брав участь в аналізі літературних джерел, організації досліджень, обробці матеріалу, підготовці статті до друку).*

13. Яковлев Б.Ф. Ліпідний стан хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця на фоні ендотоксикозу / Б.Ф. Яковлев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2015. - Вип. 24(2). - С. 382-390.

14. Яковлев Б. Ф. Роль пентоксифиллина на микроциркуляцию в мягких тканях у пациентов с нарушениями функции печени / Б. Ф. Яковлев // Актуальні питання хірургії: матеріали наук.-практ. конф., 21-22 листопада 2013 р. - Київ, 2013. - С. 759-767. *(Здобувач провів дослідження, проаналізував отримані результати, обґрунтував висновки, підготував до друку)*

15. Symchuk A. Determination of purine nucleotides metabolism disorders as factors of endotoxemia in geriatric patients on the background of complex treatment and without it / A. Symchuk, K. Igrunova, B. Yakovlev // 22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (WorldLab ISTANBUL 2014), June 22-26, 2014: тези доп. - Стамбул, Туреччина, 2014. - pp. S 1268. *(Здобувач брав участь в аналізі літературних джерел, обробці результатів досліджень, підготовці матеріалів до друку).*

16. Symchuk A. Metabolism disorders as factors of endotoxemia in geriatric

patients with coronary heart disease / A. Symchuk, K. Igrunova, B. Yakovlev // Journal of Hypertension. - 2014. - Vol. 32 (1). - pp.LB 03.05. (Здобувач проаналізував наукову літературу по проблемі, обробив результати досліджень, підготував тези до друку).

АНОТАЦІЯ

Яковлев Б.Ф. Біохімічні чинники мікроциркуляторних порушень при ішемічній хворобі серця у осіб похилого віку; корекція пентоксифіліном. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.32 - медична біохімія. - Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертаційна робота присвячена встановленню ролі ендотоксикозу, імунзапальних та метаболічних чинників в розвитку мікроциркуляторних порушень у осіб похилого віку з ішемічною хворобою серця та обґрунтуванню доцільності їх корекції пентоксифіліном

Показано, що у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) реєструється ендотоксемія, запалення, порушення ангіогенезу, оксидативний стрес, виникає дисбаланс в системах тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, відмічається активація спонтанного та дексаметазон-індукованого апоптозу мононуклеарів крові. Поглиблення мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка на тлі ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку супроводжується зростанням масштабності вказаних біохімічних порушень.

У хворих похилого віку з ІХС незалежними предикторами формування мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка є зростання рівня VEGF, TNF- α в сироватці крові, фактору Вілебранда та показника спонтанного апоптозу мононуклеарів.

Включення до базисної терапії пентоксифіліну статистично вірогідно стримувало розвиток мікроциркуляторних порушень та систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку з ІХС. Ендотеліотропна та кардіопротективна дії пентоксифіліну асоціюються з його здатністю зменшувати інтенсивність ендотоксемії, оксидативного стресу, запалення, попереджувати активацію апоптозу мононуклеарів та відновлювати баланс в системах тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, мікроциркуляторні порушення, ендотоксикоз, ангіогенез, апоптоз, пентоксифілін.

АННОТАЦИЯ

Яковлев Б.Ф. Биохимические факторы микроциркуляторных нарушений при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста; коррекция пентоксифилином. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.32 - медицинская биохимия. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Диссертационная работа посвящена изучению биохимических и патофизиологических механизмов развития микроциркуляторных нарушений и систолической дисфункции левого желудочка у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, а также прогнозированию и коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений сократительной функции сердца при данной патологии.

Показано, что у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца регистрируется развитие эндотоксикоза (в сыворотке крови возрастает уровень молекул средней массы на 32-66%, относительно группы сравнения, $p < 0,05$), воспаления и нарушений ангиогенеза (в сыворотке крови возрастает содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и VEGF на 24-61%, относительно группы сравнения, $p < 0,05$), оксидативного стресса (в крови возрастает уровень малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на 44-88% и уменьшается активность каталазы на 51,6%, относительно группы сравнения, $p < 0,05$) и дислипидемии (в крови увеличивается содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП на 23-52% и уменьшается уровень холестерина ЛПВП на 42,9%, относительно группы сравнения $p < 0,05$). Наряду с этим возрастает активность системы свёртывания крови и уменьшается активность систем противосвёртывания крови и фибринолиза, активизируется спонтанная и индуцированная (АДФ и адреналином) агрегация тромбоцитов, а также спонтанный и дексаметазон-индуцированный апоптоз мононуклеаров крови. Углубление микроциркуляторных нарушений и возникновение систолической дисфункции левого желудочка на фоне ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста сопровождается возрастанием масштабности указанных биохимических и патофизиологических нарушений.

На основе множественного линейного регрессионного анализа нами показано, что у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца наибольшее значение в формировании микроциркуляторных нарушений имеет возрастание в сыворотке крови уровней VEGF, TNF- α , фактора Виллебранда и показателя спонтанного апоптоза мононуклеаров, тогда как в развитии систолической дисфункции левого желудочка - повышение уровней в крови TNF- α , VEGF и показателя спонтанного апоптоза. Проведение ROC-анализа показало, что увеличение содержания VEGF в сыворотке крови выше 605 пг/мл является неблагоприятным прогностическим признаком и указывает на высокую вероятность развития микроциркуляторных нарушений, тогда как повышение в сыворотке крови TNF- α выше 7,53 пг/мл указывает на высокий риск возникновения систолической дисфункции левого желудочка. Оценка показателей относительного риска (OR) показала, что повышение уровня васкуло-эндотелиального фактора в сыворотке крови выше 605 пг/мл увеличивает вероятность развития эндотелиальной дисфункции в 3 раза, а в условиях его сочетания с возрастанием уровня TNF- α выше 7,53 пг/мл - в 5-6 раз. В свою очередь, повышение уровня TNF- α в сыворотке крови выше 7,53 пг/мл увеличивает вероятность развития систолической дисфункции левого желудочка в 3-4 раза, а в условиях его сочетания с повышением уровня VEGF выше 605 пг/мл - в 6 раз.

Включение в базисную терапию больных пожилого возраста с ишемической

болезнью сердца пентоксифиллина сдерживало развитие нарушений микроциркуляции (в основной группе показатель функционального состояния эндотелия возрастал на 34,5%, $p < 0,05$) и систолической функции левого желудочка (в основной группе фракция выброса левого желудочка возрастала на 17,4%, $p < 0,05$), тогда как традиционная терапия не вызывала достоверных изменений указанных показателей. Эндотелиотропный и кардиопротекторный эффекты пентоксифиллина ассоциируются с его способностью уменьшать интенсивность эндотоксемии, оксидативного стресса, воспаления, кардиоваскулярного ремоделирования, предупреждать активацию апоптоза мононуклеаров и восстанавливать баланс в системах тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроциркуляторные нарушения, эндотоксикоз, ангиогенез, апоптоз, пентоксифиллин.

SUMMARY

Yakovlev B.F. Biochemical factors of microcirculation violations in ischemic heart disease in elderly patients; correction with pentoxifylline. - Autograph.

Dissertation on competition of a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.32 - medical biochemistry. - Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2016.

The dissertation deals with studying of biochemical and pathophysiological mechanisms of microcirculation violations development and left ventricle systolic dysfunction in elderly patients with ischemic heart disease, as well as prognostication and correction of endothelial dysfunction and heart contractile function violations in the present pathology.

It is shown that elderly patients with ischemic heart disease develop endotoxemia, inflammation, angiogenesis violation, oxidative stress there also is misbalance in thrombocyte and coagulation homeostasis systems, activation of spontaneous and dexamethasone-induced apoptosis of blood mononuclears is registered. Microcirculation violations exacerbation and left ventricle systolic dysfunction rise on the background of ischemic heart disease in elderly patients are accompanied with large-scale development of the mentioned biochemical and pathophysiological disturbances.

In elderly patients with ischemic heart disease increase in blood serum of VEGF, TNF- α , von Willebrand factor and mononuclear spontaneous apoptosis index plays a major part in microcirculatory violations formation and left ventricle systolic dysfunction development.

Implication of pentoxifylline to base therapy of elderly patients with ischemic heart disease statistically credibly restrained the development of microcirculation violations and left ventricle systolic dysfunction. Endotheliotrophic and cardioprotective action of pentoxifylline is associated with its ability to decrease intensity of endotoxemia, oxidative stress, inflammation, cardiovascular re-modelling, to prevent mononuclear apoptosis activation and restore the balance in thrombocytic and coagulative homeostasis systems.

Key words: ischemic heart disease, microcirculation violations, endotoxemia, angiogenesis, apoptosis, pentoxifylline.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДІ	- довірчий інтервал
ДК	- дієнові кон'югати
ЗХС	- загальний холестерол
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ЛПВЩ	- ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
МДА	- малоновий діальдегід
МСМ	- молекули середньої маси
ПМ	- показник мікроциркуляції
ПФСЕ	- прогнозований показник функціонального стану ендотелію
ППФВ	- прогнозований показник фракції викиду лівого шлуночка
ТГ	- тригліцериди
СН	- серцева недостатність
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ФВ	- фракція викиду лівого шлуночка
ФНП- α	- фактор некрозу пухлин α
ФСЕ	- функціональний стан ендотелію
IL-1 β	- інтерлейкін 1 β
TNF- α	- тумор некротичний фактор α
VEGF	- васкуло-ендотеліальний фактор росту

Підписано до друку 26.05.2016 р. Замовл. № 137
Формат 60x90 1/16 ум. Друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

