

УДК 616-005.4:616.12-009.72]053.9-085

*Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубиашвили***НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СИНДРОМОМ СТЕНОКАРДИИ**

НИИ экспериментальной и клинической терапии, г. Тбилиси, Грузия

**Резюме.** В работе впервые доказана возможность снижения под действием витамина Е не только уровня холестерина, но и липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и в то же время повышение уровня липопротеидов высокой плотности, причем данные изменения сохраняются у пациентов в течение длительного времени после прекращения приема препарата. Применение витамина Е у больных ишемической болезнью сердца способствует улучшению клинического течения

заболевания, проявляющимся снижением количества эпизодов ишемии и их длительности, уменьшением количества применяемых таблеток нитроглицерина, увеличением мощности пороговой нагрузки и толерантности к физической нагрузке и возможностью снижением доз традиционных антиангинальных препаратов.

**Ключевые слова:** геронтологические больные, эффективность гиполипидемической терапии.

**Введение.** В последние годы интерес к состоянию здоровья пожилых людей и качеству жизни этой категории больных значительно возрос. Это связано, прежде всего с тем, что во всех экономически развитых странах численность пожилых людей растет значительно быстрее общей численности населения. Причем особое внимание уделяется сердечно-сосудистой патологии, которая у этой возрастной категории пациентов является главной причиной смерти. В тоже время все большее значение в современных представлениях об атеросклерозе приобретает белковый компонент и, как пишут многие, холестериновая теория постепенно сменяется липопротеидной.

Болезни сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин смертности. По данным ВОЗ в странах Европы до 40-50% от общего числа умерших людей погибают от сердечно-сосудистой патологии. Важно то, что болезни сердечно-сосудистой системы – атеросклероз, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и мозга, сердечная недостаточность – наиболее бурно прогрессируют во второй половине жизни человека, являясь ведущей причиной смертности пожилых и старых людей. Более того, признается всеобщность распространения некоторых видов патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего атеросклероза, у пожилых людей. Так, по данным А.М. Вихерта (1977) у людей старше 50 лет фиброзные бляшки в аорте встречаются в 90-95 % случаев. Общая площадь атеросклеротических изменений венечных артерий увеличивается с 2-3 % поверхности внутренней оболочки в 10-19 лет до 60-62 % – в 80-89 лет.

Все большее значение в современных представлениях об атеросклерозе приобретает протеидный белковый компонент и, как пишут многие, холестериновая теория постепенно сменяется липопротеидной, ибо липопротеиды определяют судьбу холестерина в стенке сосуда. Важным компонентом оболочки липопротеидов являются белки-апопротеины. Если липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и через них липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) доставляют холестерин в клетку, то липопротеиды высокой

плотности (ЛПВП) обладают антиатерогенным влиянием. ЛПВП участвуют в удалении холестерина из клетки, влияют на захват ЛПНП клеткой, стабилизируют частицы ЛПНП.

Кроме того, некоторые апопротеины обладают коэнзимной функцией, регулируя отдельные реакции липидного обмена. Известно, что липопротеиды различной плотности содержат различные апопротеины. Белками являются и клеточные рецепторы, определяющие захват ЛПНП клеткой [4, 7].

В результате возрастных генорегуляторных сдвигов наступает изменение соотношения синтеза различных липопротеинов, и это приводит к развитию дислипидемии, сказывающейся на развитии атеросклеротического процесса.

В основе ведущих метаболических процессов человека лежат окислительно-восстановительные реакции. Среди них особую роль играют свободнорадикальные реакции, при которых в результате метаболических процессов образуются перекисные соединения. Одним из основных субстратов для свободнорадикальных реакций служат липиды, в первую очередь молекулы полиненасыщенных жирных кислот (ЖК), липидные компоненты липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛОНП и ЛНП). В результате окисления ЖК образуются гидроперекиси (диеновые конъюгаты), которые затем метаболизируются во вторичные – малоновый альдегид (МА) и третичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – шиффовы основания. Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако наиболее мощным генератором свободных радикалов служат лейкоциты и тромбоциты, а также гепатоциты [3, 5, 8].

Предложение использовать антиоксиданты в качестве геропротекторов основано на свободнорадикальной теории старения [1, 6]. Факторы, защищающие макромолекулы клеток от повреждения свободными радикалами – синтетические антиоксиданты увеличивали продолжительность жизни не только дрозофил, но и лабораторных мышей и крыс. Однако, то обстоятельство, что продукты взаимодействия активных форм кисло-

рода с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях организма, свидетельствует о том, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Противдействие ему могут оказывать эндогенные и экзогенные антиоксиданты геропротекторного действия. Добавление в пищу большой дозы  $\alpha$ -токоферола (витамина Е), обладающего свойствами антиоксиданта существенно увеличивало на 50 % выживаемость самцов крыс. Витамин Е, вводимый с кормом, увеличивал число мышей, доживших до 24 мес. Введение мышам селена с питьевой водой в течение 15 мес. на 72 % уменьшало заболеваемость и увеличивало среднюю продолжительность их жизни. Известно, что дополнительное введение с кормом мышам антиоксидантной смеси, состоящей из  $\beta$ -каротина, витаминов Е и С, рутина, глюконата цинка и селенита натрия, увеличивало на 16 % среднюю продолжительность их жизни и усиливало экспрессию ряда генов антиоксидантной защиты в клетках организма [1, 2, 3]. Селен, как компонент глутатионпероксидазы, защищает преимущественно от повреждений клетки, индуцированные липидными перекисями, предотвращает аутоокисление липидных мембран и необходим для нормального всасывания витамина Е и задержки его в плазме.

Важным достижением в области терапии атеросклероза явилось применение витаминов и микроэлементов, благоприятно влияющих на различные процессы обмена липидов. Сведения об эффективности витамина Е для лечения атеросклероза впервые были доложены академиком Н.Н.Кипшидзе на Всемирном Конгрессе кардиологов в г. Мехико в 1962 г. В дальнейшем вопросы эффективности витаминов Е и В6 при атеросклерозе изучались в НИИ экспериментальной и клинической терапии как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Исходя из представления о том, что для лечения атеросклероза необходимы именно сочетанные мероприятия, оказывающие воздействие на разные звенья патогенетического механизма, мы поставили перед собой задачу изучить эффективность совместного применения витамина Е внутримышечно и комбинированного препарата «Триовит», содержащего несколько антиоксидантов –  $\beta$ -каротин, витамин Е, витамин С и селен. Селен выполняет свою невидимую работу в самых разных частях человеческого организма – это составная часть множества белков, липосахаридов и ферментов. Он обладает очень сильным антиканцерогенным действием, Но более всего он знаменит как микроэлемент долголетия, поскольку не только предохраняет клеточные мембраны от повреждения агрессивными формами кислорода, но и активно помогает витамину Е, мощному антиоксиданту, полностью раскрыть свой антиокислительный потенциал.

**Цель работы.** Изучить эффективность совместного применения витамина Е внутримышечно и комбинированного препарата «Трио-

вит», содержащего несколько антиоксидантов –  $\beta$ -каротин, витамин Е, витамин С и селен у геронтологических больных при ИБС с синдромом стенокардии и гиперлипидемии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 37 больных пожилого (60-74 лет) и старческого (75-89 лет) возраста, находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении в НИИ экспериментальной и клинической терапии МЗ Грузии в течении двух месяцев. В исследование были включены как мужчины, так и женщины с наличием ИБС с синдромом стенокардии. Всем больным на фоне ранее применяемого традиционного антиангинального лечения была назначена антиоксидантная терапия витамином Е и «триовитом». Витамин Е был назначен внутримышечно (2 мл 10 % р-ра) в течении 10 дней, а затем в составе препарата «триовит» в течении двух месяцев в суточной дозе 1 таблетка 1 раз в день. Больным, включенным в исследование, проводилось холтеровское мониторирование (оценивалась частота эпизодов ишемии, длительность ишемии, депрессия сегмента ST, наличие безболевых приступов ИБС), нагрузочные пробы на велэргометре с определением пороговой мощности и выполненной работы, оценивалось количество таблеток нитроглицерина принимаемых больным, биохимический анализ крови на содержание холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов. Параметры вышеуказанных исследований определялись до лечения, после окончания внутримышечного введения витамина Е, через 2 месяца терапии и через месяц после завершения терапии антиоксидантами.

Статистическая обработка результатов проводилась на ПК с использованием офисного приложения Microsoft Excel и сводилась к определению средних величин до и после лечения, а также достоверности различий между ними по критерию Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.**  
**Количество дополнительно принимаемых таблеток нитроглицерина.** Интегральным показателем антиишемического действия витамина Е и триовита явилась динамика количества принимаемых таблеток нитроглицерина в течение недели до и после лечения. Так, 24 пациента после проведенного лечения не нуждались в дополнительном приеме таблеток нитроглицерина, в 2-х случаях количество дополнительно принимаемых таблеток нитроглицерина не изменилось, что было обусловлено исходной тяжестью состояния, высоким функциональным классом стенокардии и наличием соответствующей патологии, у 7 больных включенных в данное исследование этот показатель снижался в среднем на 62,3 %, четверо пациентов не нуждались в дополнительном приеме таблеток нитроглицерина с самого начала. Увеличение потребности в нитратах не наблюдалось ни у одного больного.

**Данные Холтеровского мониторирования и нагрузочных проб.** При применении витамина

Е и селентина в комплексной терапии ишемической болезни сердца наблюдалось уменьшение частоты приступов ишемии в среднем с  $5,9 \pm 0,7$  эпизодов в сутки до  $3,2 \pm 0,6$  эпизодов в сутки, что составило 45,1 %. В то же время отмечалось значительное сокращение общей длительности ишемии за сутки наблюдения с  $1673 \pm 676$  секунд/сутки до  $364 \pm 137$  секунд/сутки, в среднем это снижение составило 69,2 %, что свидетельствует о высокой эффективности включения антиоксидантов в комплексную терапию ИБС в качестве антиангинальных и антиишемических средств. Кроме того, у пациентов с сохраняющимися эпизодами ишемии в течении суток, после проведенного лечения наблюдалось уменьшение показателя депрессии сегмента ST более, чем на 50 %, что также свидетельствует о высокой эффективности антиоксидантов у данной категории больных.

**Выполнение нагрузочных проб.** Пробы, выполненные у больных входивших в исследование, продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке. Пороговая мощность в наибольшей степени возрастала у той группы пациентов, у которых после проведенного курса лечения количество ишемических эпизодов снижалось в наибольшей степени, но и в тех случаях, когда сохранялись проявления ИБС наблюдалось увеличение пороговой мощности (мощность, на уровне которой возникают ишемические изменения) на 20-25 % и выполненной работы на 25-30 %.

**Липидкорректирующее действие антиоксидантов.** При оценке результатов липидкорректирующего действия витамина Е и триовита было выявлено их липидкорректирующее действие, заключающееся в снижении уровня общего холестерина, уменьшалось также содержание липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, уровень липопротеидов высокой плотности напротив возрастал. Уровень холестерина прогрессивно снижался во время проведения терапии антиоксидантами в течение 2-х месяцев и после прекращения их применения. Эта тенденция сохранялась на протяжении по крайней мере еще 4 недель. В начале лечения уровень холестерина в среднем составлял  $5,71 \pm 0,36$  ммоль/л, через 10 дней после внутримышечного введения витамина Е  $4,78 \pm 0,24$  ммоль/л; через 2 месяца терапии –  $3,92 \pm 0,19$  ммоль/л, а через месяц после завершения терапии антиоксидантами уже  $3,65 \pm 0,22$  ммоль/л, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня. Аналогичным образом изменялись показатели ЛПНП и триглицеридов: перед лечением их уровень составлял  $4,63 \pm 0,26$  и  $3,45 \pm 0,13$  ммоль/л, через 10 дней после внутримышечного введения витамина Е  $3,38 \pm 0,24$  и  $2,40 \pm 0,12$  ммоль/л и через 2 месяца  $2,66 \pm 0,28$  и  $1,30 \pm 0,10$  ммоль/л соответственно, еще через месяц после завершения курса терапии данные показатели составили  $2,40 \pm 0,26$  и  $1,17 \pm 0,12$ , что значительно ниже чем исходные показатели, хотя и не достигают уровня достоверности. Уровень липопротеидов высокой плотности, напротив, показал

тенденцию к повышению на фоне терапии антиоксидантами, показатели составили до начала лечения  $1,14 \pm 0,08$  ммоль/л, через 10 дней после внутримышечного введения витамина Е –  $1,32 \pm 0,07$  ммоль/л, через 2 месяца терапии  $1,47 \pm 0,05$  ммоль/л, а через месяц после завершения курса терапии  $1,53 \pm 0,06$  ммоль/л. Таким образом, применение антиоксидантов в качестве средств комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца оказало липидкорректирующее действие, основным проявлением которого стало снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также триглицеридов и повышение антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

**Возможности уменьшения дозы антиангинальных препаратов других групп при применении витамина Е и триовита.** Включение в комплексную терапию ИБС витамина Е позволило отменить препараты нитроглицерина и антагонисты кальция в 64,86 % случаев (у 24 больных).

### Выводы

1. В работе доказана возможность снижения под действием витамина Е не только уровня холестерина, но и липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и в то же время повышение уровня липопротеидов высокой плотности, причем данные изменения сохраняются у пациентов в течение длительного времени после прекращения приема препарата.

2. Применение витамина Е у больных ишемической болезнью сердца способствует улучшению клинического течения заболевания, проявляющимся снижением количества эпизодов ишемии и их длительности, уменьшением количества потребляемых таблеток нитроглицерина, увеличением мощности пороговой нагрузки и толерантности к физической нагрузке.

3. Применение витамина Е в комплексной терапии ишемической болезни сердца позволяет уменьшить дозу традиционных антиангинальных препаратов, в наибольшей степени данный эффект проявляется в отношении нитратов.

### Литература

1. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П.Голиков, С.А.Бойцов, В.П.Михин [и др.] // Лечащ. врач. – 2003. – № 4. – С. 70-74.
2. Зубиашвили Т.Г. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных / Т.Г.Зубиашвили, К.Р.Чагунава // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – P. 20-25.
3. Кипшидзе Н.Н. Дислипидемия и атеросклероз / Н.Н.Кипшидзе, М.Г.Сулаквелидзе. – Тбилиси, 2006. – 96 с.
4. Кипшидзе Н.Н. Подагра – болезнь королей / Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубиашвили. – Тбилиси, 2008. – 58 с.
5. Кипшидзе Н.Н. Влияние гендерного фактора на отдельные звенья метаболизма у пожилых

- пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.Н.Кипшидзе, Е.П.Чадунели // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – С. 36-39.
6. Dolidze N. The Relationship between Nontraditional Risk Faktors for Coronary Atherosclerosis and Chlamidia Pneumoniae Infection / N.Dolidze, S.Kapanadze // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – P. 19-21.
7. Kipshidze N.N. The Role of statins in the secondary Prevention of CHD / N.N.Kipshidze, K.T.Kapanadze // J. Gerontology and Geriatrics. – 2009. – № 1. – P. 43-48.
8. Kipshidze N.N. Evaluation of Rosuvastatin treatment in the correction of endothelial dysfunction in Elderly Patients with atherosclerosis – The journal of Nutrition, Health and Aging / N.N.Kipshidze, K.T.Kapanadze // 19<sup>th</sup> IAGG

### НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СИНДРОМОМ СТЕНОКАРДІЇ

*Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубіашвілі*

**Резюме.** У роботі вперше доведена можливість зниження під дією вітаміну Е не лише рівня холестерину, але і ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та одночасного підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності. При цьому дані зміни зберігаються в пацієнтів протягом тривалого часу після припинення прийому препарату. Застосування вітаміну Е у хворих на ішемічну хворобу серця сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, зниженню кількості епізодів ішемії та їх тривалості, що проявляється зменшенням кількості вживання нітрогліцерину, збільшенням потужності порогового навантаження і толерантності до фізичного навантаження, а також можливістю зниження доз традиційних антиангінальних препаратів.

**Ключові слова:** геронтологічні хворі, ефективність гіполіпідемічної терапії.

### NEW APPROACHES TO MANAGEMENT OF GERONTOLOGIC PATIENTS AFFLICTED WITH CORONARY DISEASE COMBINED WITH ANGINAL SYNDROME

*N.N.Kipshidze, T.G.Zubiashvili*

**Abstract.** The authors have corroborated in the paper for the first time a possibility of a decrease under the influence of vitamin E of not only, the level of cholesterol, but also of lipoproteids of low density and triglycerides and at the same time an elevation of the level of lipoproteids of high density, the data of changes being preserved in patients' keeping for a prolonged period of time upon withholding the intake of the drug. The use of vitamin E in patients with coronary disease is conducive to any improvement of the clinical course of the disease, manifesting itself by a decrease of the number of ischemic episodes and their duration, a decrease of the number of administer tablets of nitroglycerin, an increase of the power of threshold load and tolerance to physical stress and a possibility of lowering doses of traditional antianginal drugs.

**Key words:** gerontological patients, efficacy of hypolipidemic therapy.

Research Institute of Experimental and Clinical Therapy (Tbilisi, Georgia)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.126-129

Надійшла до редакції 2.07.2009 року

© Н.Н.Кипшидзе, Т.Г.Зубіашвілі, 2009

УДК 612.419.014.1:612.67

*В.М.Кирик, А.Є.Родніченко\*, Г.М.Бутенко*

### ПРОЛІФЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ У МИШЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Відділ клітинних та тканинних технологій (зав. – акад. АМН України Г.М.Бутенко),

ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України", м. Київ,

\*Лабораторія патофізіології та імунології, ДУ "Інститут геронтології АМН України", м. Київ

**Резюме.** Виявлено зміну проліферативної активності клітин кісткового мозку у молодих та старих реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку та фетальної печінки. Зменшення співвідношення стромальних клітин-попередників до гемопоетичних вказує на перерозподіл основних субпопуляцій

прогеніторних клітин. За допомогою трансплантації сортованих клітин, мічених зеленим флуоресцентним білком, показано розселення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин.

**Ключові слова:** гемопоетичні стовбурові клітини, кістковий мозок, фетальна печінка, трансгенні тварини.

© В.М.Кирик, А.Є.Родніченко, Г.М.Бутенко, 2009