

Эффективность комбинированного применения функционально связанных витаминов и селена для коррекции дисфункции эндотелия и артериальной жесткости у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным инфарктом миокарда

А.В. Пырочкин, В.М. Пырочкин, А.Г. Мойсеенок

ГрГМУ, Гродно, Республика Беларусь

Пырочкин А.В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук; Пырочкин В.М. — заведующий кафедрой госпитальной терапии Гродненского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор; Мойсеенок А.Г. — заведующий отделом витаминологии и нутрицевтики НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАНБ.

Контактная информация: НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», ул. БЛК, 50, Гродно, Беларусь, 230030. Тел.: +375 152-43-56-71. Факс: +375 152-43-41-21. E-mail: morbid_ru@mail.ru (Мойсеенок Андрей Георгиевич, заведующий отделом витаминологии и нутрицевтики НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАНБ).

Резюме

Целью данного исследования было изучение эффективности стандартной терапии у больных с перенесенным инфарктом миокарда с дополнением комплекса витаминов и селена на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии и параметры жесткости общей сонной артерии. **Материалы и методы.** Проводился динамический анализ содержания фолата, гомоцистеина и селена плазмы крови больных ишемической болезнью сердца вместе с изучением функциональных свойств сосудов. **Результаты.** Применение комплекса фолиевой кислоты, пиридоксина, токоферола, аскорбата и селенометионина позволило оптимизировать показатели фолатного и селенового статуса, наряду с коррекцией дисфункции эндотелия и артериальной жесткости ($p < 0,05$). **Выводы.** Полученные результаты позволили обосновать включение в состав комплексной терапии функционально связанных витаминов и селенометионина при исходном селенодефиците.

Ключевые слова: фолат, гомоцистеин, селен, инфаркт миокарда.

The efficacy of combined administration of functionally associated vitamins and selenium for correction of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with ischemic heart disease and previous myocardial infarction

A.V. Pyrochkin, V.M. Pyrochkin, A.G. Moiseenok

GrSMU, Grodno, Belarus

Corresponding author: Pharmacology and Nutrition Institution of National Academy of Sciences of Belarus, 50 BLK st., Grodno, Belarus, 230030. Phone: +375 152-43-56-71. Fax: +375 152-43-41-21. E-mail: morbid_ru@mail.ru (Andrey G. Moiseenok, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of National Academy of Sciences of Belarus, the Chief of the Vitaminology and Nutrition Department at Pharmacology and Biochemistry Institution of National Academy of Sciences of Belarus).

Abstract

Objective. To study the efficacy of standard therapy supplemented by the complex of vitamins and selenium on the endothelial function and general carotid artery stiffness in patients with previous myocardial infarction. **Design and methods.** Plasma folate, homocysteine and selenium and vascular functional parameters were measured. **Results.** Administration of the complex, containing folic acid, pyridoxine, tocopherol, ascorbic acid and selenomethionine leads to improving folate and selenium status as well as lead to correction of endothelial function and arterial stiffness ($p < 0,05$). **Conclusions.** The results of our study showed that administration of functionally connected vitamins and selenium with the pathogenetic therapy of coronary heart disease in patients with selenodeficiency.

Key words: folate, homocysteine, selenium, myocardium infarction.

Статья поступила в редакцию: 18.08.09. и принята к печати: 18.01.10.

Введение

На протяжении последних 20 лет в комплексном лечении ишемической болезни сердца (ИБС) используются новые технологии, направленные на устранение окислительного стресса (ОС) у больных атеросклерозом, повышение антиоксидантного потенциала, ликвидацию гипергомоцистеинемии (ГГЦ), с целью повышения эффективности патогенетической (антиангинальной, гипотензивной, антиагрегантной и гиполипидемической) терапии, что требует серьезного контроля. Обращает на себя внимание продолжающаяся дискуссия о дополнении патогенетической терапии метаболическими средствами, регулирующими уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови (фолиевая кислота (ФК), пиридоксин, кобаламин), а также микронутриентов, стимулирующих естественный антиоксидантный потенциал, ограничивающих активацию провоспалительных факторов эндотелия, которые способствуют развитию его дисфункции. Во многом противоречивые данные об эффективности витаминных, антиоксидантных, микронутриентных факторов, в том числе полученные в многоцентровых эпидемиологических исследованиях, не учитывают исходного содержания эссенциальных микронутриентов, в частности таких важных, как йод (I) и селен (Se). В Республике Беларусь внедрена государственная программа иодизации поваренной соли. Однако в связи с низким потреблением пищевых продуктов, содержащих Se, выявляется выраженный дисбаланс указанных микронутриентов [1]. Поскольку Se-содержащие аминокислоты входят в состав антиоксидантных систем организма, имеют прямое отношение (Se-протеин-P) к сохранению функциональных свойств эндотелиальной клетки, а уровень гипоселенемии доказан в многочисленных проспективных наблюдениях по течению и исходам сердечно-сосудистой патологии, нами поставлена задача: изучить эффективность патогенетической терапии у больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) с дополнением функционального комплекса витаминов и Se-метионина (природного производного Se [1]) на параметры вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии (ПА) и жесткости общей сонной артерии (ОСА), на фоне краткосрочного (через 1 месяц) и длительного (6 месяцев) лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 161 человек, в том числе 116 больных ИБС в возрасте $50,0 \pm 6,8$ года, перенесших ИМ (105 мужчин и 11 женщин) и 45 практически здоровых лиц. 97 человек перенесли Q-ИМ, а у 19 в анамнезе был не Q-ИМ. 85 больных (73 %) были обследованы через 1 месяц от начала ИМ. Остальные обследованные — 31 человек (27 %) — наблюдались с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с давностью ИМ от 0,6 до 3 лет. У 84 пациентов (72 %) была сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) 1–2 степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999). Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц, средний возраст — 49 ± 7 лет. Среди них было 37 мужчин (82 %) и 8 женщин (18 %).

Критериями исключения из исследования были: наличие АГ 3 ст., хронической сердечной недостаточности выше II стадии по классификации Василенко-Стражеско и II функционального класса по NYHA, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности и анемического синдрома, обострения язвенной болезни, а также прием мультивитаминных и антиоксидантных препаратов в течение двух предшествующих месяцев, предполагаемая низкая приверженность пациентов к лечению или отказ от участия в исследовании.

Методом случайной выборки часть пациентов была рандомизирована на 2 группы. На амбулаторном этапе пациенты 1-й группы (группа сравнения, $n = 28$) в течение 6 месяцев получали в качестве базисной терапии ингибитор ангиотензин-превращающего (иАПФ) эналаприл в суточной дозе 20 мг, β -блокатор атиенолол в дозе 50 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту (75 мг/сут.) и нитраты по требованию. 2-я группа ($n = 27$) в течение 6 месяцев в дополнение к базисной терапии получала 300 мкг ФК и 5 мг пиридоксина и в течение первых четырех недель — антиоксидантный комплекс, включавший 200 мкг Se-метионина (80 мкг молекулярного Se), 40 мг α -токоферола и 100 мг аскорбиновой кислоты в сутки. Сформированные группы больных оказались сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, локализации инфаркта, показателям липидограммы. Во всех группах частота встречаемости недавно перенесенного ИМ, ПИКС, а также сопутствующей АГ была одинаковой ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

Для изучения функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) с использованием ультразвука высокого разрешения по методике Celermajer в модификации О.В. Ивановой [2]. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более. Меньшая степень вазодилатации или «парадоксальная» вазоконстрикция (ПВ) рассматривалась как патологическая и свидетельствовала о наличии дисфункции эндотелия (ДЭ). Кроме того, была дополнительно рассчитана константа чувствительности эндотелия ПА к напряжению сдвига (КЧЭНС).

Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в дистальной части ОСА. Дополнительно рассчитывали коэффициент растяжимости (КР), который соотносит изменение площади ОСА при изменении АД к исходной площади сосуда, а также коэффициент эластичности (КЭ) и коэффициент упругости (КУ), характеризующий эластичность артерии на единицу ее толщины [3].

Уровень общего ГЦ плазмы определяли SBD-F-реагентом (ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) и сепарацией на высокоэффективной жидкостной хроматографии с небольшими модификациями [4]. Для анализа количества ФК плазмы использовали наборы радиоиммунного исследования SimulTRAC-SNB (MP Biomedicals, Orangeburg, США). Содержание Se в плазме крови осуществляли с помощью метода электротермической атомной абсорбционной спектrophотометрии на приборе Perkin-Elmer 600 [5]. Определение

активности фермента глутатионпероксидазы в плазме проводили по скорости окисления глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила (t-BOOH-ГПО) и перекиси водорода (H_2O_2 -ГПО) [6]. Измерение окислительного статуса в плазме крови проводили с помощью продуктов, реагирующих с N,N-диметилпара-фенилендиамин (ДФА-РП) [7]. Концентрацию продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) определяли спектрофотометрически, а определение тирозин-содержащих пептидов — по методу Н.Ф. Лобко с соавт. [8]. Биозффективность пиридоксина в составе витаминного комплекса оценивали хроматографически по уровню пиридоксальфосфата (ПАЛФ) и общему содержанию компонентов витамина B_6 (ПАЛФ + пиридоксаль + 4-пиридоксильная кислота) в плазме крови [9].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft Corp., США). Значения изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й процентиля]) для наиболее асимметричных вариационных рядов. Применялись непараметрические методы статистики. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовался точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют, что исходный статус Se и ФК был в обеих группах практически одинаков и характеризовался наличием выраженной гипоселенемии и умеренной ГГЦ. Референтные данные определяют нормальный уровень Se в плазме величиной 100–110 мкг/л [1]. Очевидное и значительное

нарушение Se статуса у обследованных больных является отражением недостаточного потребления микроэлемента в регионе, однако есть основания полагать, что ИБС и, в частности, ИМ вносят свой вклад в развитие дефицита Se. Это следует из достоверных различий между здоровыми лицами и больными ИМ. В таблицах 1 и 2 представлены результаты I этапа исследований, во время которого в связи с вышеуказанными нарушениями Se статуса комплексная терапия была дополнена антиоксидантным биокорректором Витаселен-Е. Результаты эффективности комплексной терапии, проведенной в течение 1 месяца, показывают, что на фоне стабильного состояния обследованных больных наблюдалась почти полная нормализация селенемии (91 ± 14 мкг/л). Дополнительный контроль состояния прооксидантно-антиоксидантного равновесия (табл. 2) показал, что одновременно с нормализацией селенемии выявлено существенное и достоверное снижение суммарной концентрации продуктов ОС в плазме крови (ДФА-РП), хотя концентрация малонового диальдегида (ТБК-РП) имела только тенденцию к снижению. Очевидный антиоксидантный эффект, реализуемый используемой схемой лечения, подтверждается падением уровня ТРП, в значительной мере отражающих накопление в крови токсических продуктов метаболизма и служащих индикатором фатальных заболеваний сердечно-сосудистой системы [8].

Наблюдалась отчетливая стимуляция активности изоферментов ГПО в плазме крови, являющихся как ферментативным звеном антиоксидантной системы, так и Se-цистеин-содержащими белками, отражающими общий уровень селенового статуса организма. Следствием осуществляемой витаминотерапии явилось дополнительное снижение уровня ГЦ до значений, наблюдаемых в группе практически здоровых лиц.

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОЛАТНОГО И СЕЛЕНОВОГО СТАТУСА В 4-Й ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель, ед. изм.	Se, мкг/л		Фолат, нмоль/л		Гомоцистеин, мкмоль/л		ГГЦ, n (%)
	M	SD	M	SD	M	SD	
Референтная величина	100–110		10–14		8–10		
Практически здоровые лица, n = 45	78	14	14,58	6,24	9,32	2,41	15 (33)
			13 [10;19]		9,55 [7,16;10,54]		
1-я группа больных ИБС, исходно, n = 28	62*	12	11,19*	7,20	11,58*	2,39	20 (71)
			8 [7;11,15]		11,45 [9,94;13,14]		
через 6 мес., n = 28	-	-	11,81	6,35	12,38	4,76	18 (65)
			12,5 [6;14]		12,31 [9,31;15,10]		
2-я группа больных ИБС, исходно, n = 27,	57*	13	11,52*	5,58	11,71*	3,08	20 (74)
			10 [7;17]		11,52 [9,7;12,91]		
через 1 мес., n = 27	91*□	14	-		10,36	2,43	10 (37)
					10,03 [9,10;11,80]		
через 6 мес., n = 12	59*	11	30,4*□	15,6	8,97□	2,50	4 (33)
			27,5 [21;38,5]		9,52 [7,78;10,59]		

Примечание: ГГЦ — гипергомоцистеинемия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами; □ — статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки $p < 0,05$ при сравнении исходных и конечных значений; наиболее асимметричные вариационные ряды представлены дополнительно в виде Me [25-й; 75-й процентиля].

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ SE И ПИРИДОКСИНОМ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Показатель	Исходно, n = 27		Через 1 месяц, n = 27			Через 6 месяцев, n = 12		
	М	SD	М	SD	p	М	SD	p
ДФА-РП, у. е./мл плазмы	464	65	378	64	0,001*	436	112	0,17
ТБК-РП, нмоль/мл плазмы	5,53	1,68	4,98	1,09	0,26	5,13	0,90	0,5
t-ВООН-ГПО, мкмоль/мин./г белка	3,92	1,15	5,10	1,15	0,005*	4,22	1,3	0,79
H ₂ O ₂ -ГПО, мкмоль/мин./г белка	2,80	1,22	3,60	1,46	0,04*	2,15	0,73	0,076
Тирозин-содержащие протеины, ммоль/л	0,35	0,20	0,20	0,05	0,004*	0,17	0,005	0,002*
ПАЛФ, нмоль/л	53,7	22,6	79,4	51,0	0,046*	66,9	29,6	0,78
ПАЛФ + ПАЛ + 4ПК, нмоль/л	103	43	119	59	0,02*	103	43	0,57

Примечание: ДФА-РП — N,N-диметил-пара-фенилендиамин; ТБК-РП — тиобарбитуровая кислота; t-ВООН-ГПО — гидроперекись третичного бутила; H₂O₂-ГПО — перекись водорода; ПАЛФ — пиридоксальфосфата; ПАЛ — пиридоксаль; ПК — пиридоксилловая кислота; p — вероятность ошибки для критерия Манна-Уитни; * — статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки p < 0,05.

Улучшение биохимического статуса больных в постинфарктном периоде (табл. 3) сопровождалось отчетливой положительной динамикой функционального состояния эндотелия ПА и упруго-эластических свойств ОСА. В отличие от группы сравнения, во 2-й группе больных ИБС, получавших витаминно-селеновый комплекс, через 1 месяц прирост степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) составил почти 100 %, КЧЭНС увеличилась на 50 %, отсутствовали проявления «парадоксальной» вазоконстрикции, наблюдаемые у 11 % больных исходно в обеих группах. Во 2-й группе на фоне лечения снизилась частота ДЭ (с 26 до 16 человек). Улучшение растяжимости ОСА проявлялось ростом КР и КЭ, а также тенденцией к уменьшению модуля Юнга — КУ. В предыдущем исследовании нами не выявлено положительной динамики показателей ДЭ и жесткости ОСА у больных ИБС с перенесенным ИМ, получавших базисную патогенетическую терапию с дополнительным назначением ФК в дозе 500 мкг в сутки или 300 мкг в сочетании с 5 мг пиридоксина на протяжении 1 месяца [10]. Следовательно, можно предположить, что включение препаратов витаминов и нутрицевтика Se-метионина, приводя к нормализации селенемии, способствует улучшению вазомоторной функции эндотелия ПА и эластических свойств ОСА.

Во II части наблюдений нами изучена динамика вышеуказанных показателей в течение 6 месяцев базисной терапии с дополнительным приемом 300 мкг ФК и 5 мг пиридоксина в сутки. Во 2-й группе уровень Se в плазме крови оказался практически идентичным с исходным, отмечен рост более чем в 2,5 раза фолатемии и снижение, в отличие от 1-й группы, уровня ГЦ. При этом выявлено различие накопления пиридоксаль-содержащих компонентов во 2-й группе, а именно отчетливое повышение через 1 месяц и отсутствие увеличения к концу 6 месяца наблюдения. Результаты изучения функционального состояния сосудов свидетельствуют, что у больных 1-й группы, находившихся на базисной терапии в течение 6 месяцев, отмечается маловыраженная положительная динамика. Некоторый прирост ЭЗВД и КЧЭНС отмечен у 43 % пациентов, в то время как частота выявления ДЭ (89 %) и ПВ (14 %) у больных с перенесенным ИМ

достоверно не снизились. Это, по-видимому, связано с низкой тканевой специфичностью эналаприла и недостаточной селективностью атенолола, используемых в протоколе лечения, и согласуется с данными других авторов [11–12]. Некоторое положительное влияние этих препаратов на функцию эндотелия прежде всего связано с их гипотензивным эффектом. Кроме того, наблюдалось улучшение буферной функции ОСА в виде достоверного увеличения КР в среднем на 20 % (p = 0,02) и КЭ на 32 % (p = 0,02), что привело к снижению пульсового давления и постнагрузки на сердце и препятствовало развитию гипертрофии и ремоделирования левого желудочка. Однако жесткость артерии, характеризующаяся КУ, снизилась незначительно (p = 0,14). В сравнении со здоровыми обследованными, у больных, перенесших ИМ, через 6 месяцев проводимой базисной терапии сохранялись выраженные нарушения упруго-эластических свойств ОСА в виде значимого (p < 0,001) утолщения КИМ, снижения КЭ в 1,7 раза (p < 0,001), двукратного снижения КР (p < 0,001) и увеличения КУ в 1,7 раза (p < 0,001). Во 2-й группе под влиянием комплексной терапии степень ЭЗВД сохраняла положительную динамику и достигла 80 % величины здоровых лиц. Менее выражена динамика КЧЭНС, которая только несколько улучшилась по сравнению с результатом, полученным через 1 месяц. ДЭ выявлена у 5 из 12 человек (42 %) только в виде недостаточной вазодилатации. Все параметры жесткости ОСА достоверно улучшились: значение КР увеличилось на 46 % (p = 0,009), КЭ вырос на 85 % (p = 0,002) при повторном обследовании. Значение КУ снизилось на 31 % (p = 0,007), несмотря на сохранение отличий в толщине КИМ. Следует отметить несколько лучшие исходные показатели растяжимости и эластичности ОСА во 2-й группе, чем в первой.

Обсуждение

В целом результаты лечения по динамике функционального состояния сосудов через 6 месяцев не отличались от таковых в группе больных ИБС, получавших в дополнение к базисной терапии ФК 300 мкг и пиридоксин 5 мг в сутки, показанных нами ранее [10]. Принимая во внимание эффективность терапии с включением антиок-

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ
И УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Группы Параметры		Здоровый кон- троль, n = 45	1 группа	p	2 группа	p	p1
ЭЗВД ПА %	Исх.	11,90 [10,13;15,95]	4,65 [2,44;5,74]*	-	2,86 [2,17;7,69]*	-	0,83
	1 мес.	-	2,74 [2,41;6,35]*	0,86	9,52 [6,41;12,19]*	<0,001	< 0,001
	6 мес.	-	4,45 [1,70;5,22]*	0,45	9,54 [7,92;12,93]*	0,005	< 0,001
КЧЭНС, у. е.	Исх.	0,357 [0,242;0,538]	0,067 [0,035;0,163]*	-	0,049 [0,029;0,163]*	-	0,60
	1 мес.	-	0,116 [0,050;0,271]*	0,43	0,156 [0,098;0,214]*	<0,001	0,36
	6 мес.	-	0,099 [0,029;0,216]*	0,77	0,183 [0,106;0,320]*	0,023	0,08
КИМ ОСА, мм	Исх.	0,65 [0,60;0,75]	1,05 [0,90;1,125]*	-	0,90 [0,70;1,15]*	-	0,08
	1 мес.	-	0,95 [0,95;1,175]*	0,59	0,90 [0,70;1,15]*	0,07	0,21
	6 мес.	-	0,95 [0,85;1,10]*	0,07	0,83 [0,68;1]*	0,11	0,10
КЭ, мм ² /мм рт. ст.	Исх.	0,161 [0,131;0,216]	0,062 [0,045;0,085]*	-	0,090 [0,051;0,0153]*	-	0,04
	1 мес.	-	0,056 [0,039;0,084]*	0,25	0,177 [0,088;0,236]	0,017	< 0,001
	6 мес.	-	0,079 [0,053;0,134]*	0,02	0,157 [0,099;0,187]	0,002	0,008
КР, мм рт. ст.	Исх.	0,0054 [0,0045;0,0062]	0,0019 [0,0014;0,0024]*	-	0,0029 [0,0015;0,0047]*	-	0,045
	1 мес.	-	0,0016 [0,0013;0,0021]*	0,84	0,0053 [0,0032;0,0062]*	0,021	< 0,001
	6 мес.	-	0,0022 [0,0016;0,0036]*	0,02	0,0054 [0,0042;0,0059]	0,009	0,001
КУ, *10 ⁵ Н/ м ²	Исх.	3,877 [3,089;4,648]	8,497 [6,973;10,424]*	-	6,241 [3,373;9,951]*	-	0,023
	1 мес.	-	8,272 [6,855;11,297]*	0,39	5,345 [3,075;9,0]*	0,14	0,003
	6 мес.	-	7,612 [4,680;10,713]*	0,14	4,644 [3,677;5,811]	0,007	0,012

Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация; КЧЭН — константа чувствительности эндотелия к напряжению сдвига; КИМ ОСА — комплекс интима-медиа общей сонной артерии; КР — коэффициент растяжимости; КЭ — коэффициент эластичности; КУ — коэффициент упругости; * — статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами для критерия Манна-Уитни; p — вероятность ошибки для критерия Вилкоксона при сравнении исходных и конечных результатов в группах; p1 — вероятность ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении 1-й и 2-й групп; наиболее асимметричные вариационные ряды представлены дополнительно в виде Ме [25;75].

сидантного комплекса с Se, отмеченную в течение месячного курса лечения, можно полагать, что применение Se в качестве лечебно-профилактического средства у больных ИБС, перенесших ИМ, имеет ряд преимуществ.

Сопоставление данных биохимических и функциональных исследований свидетельствует, что избранная схема комплексной терапии способствует оптимизации фолатного статуса и, вероятно, в случае более продолжительного применения биокорректора Se, также сelenового статуса, что, судя по данным функциональных исследований, безусловно, повышает эффективность патогенетической терапии в периоде реабилитации больных, перенесших ИМ. Можно полагать, что, помимо формирования антиоксидантного фона, ликвидация гипоселенемии привносит дополнительный ресурс защиты миокарда, способствует уменьшению уровня

гомоцистеинемии, который, по всей вероятности, сохраняет свою роль как фактора риска осложнений ИБС в условиях недостаточной обеспеченности организма Se. Это подтверждается результатами других авторов, выявивших снижение уровня Se в крови у больных ИМ и объективно оценивающих роль данного микроэлемента в нормализации прооксидантно-антиоксидантного равновесия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты нашего исследования согласуются с мнением других авторов о том, что селенопротеины осуществляют защиту эндотелиальных клеток от оксидативного повреждения путем непосредственного воздействия и стимуляции экспрессии и активации ГПО в эндотелии [13]. Повышенные и даже нормальные уровни ГЦ могут индуцировать «эффекторный селенодефицит», вызывая супрессию транскрипции ГПО в эндотелиальных клет-

ках [14–15]. В работе, посвященной использованию Se в коррекции иммунодефицитного состояния больных ВИЧ-инфекцией, было убедительно показано, что у больных, получавших Se, не отмечалось повышения маркеров ДЭ — фактора Виллебранда и растворимого тромбомодулина, в отличие от группы контроля, не получавшей добавки Se [16]. В то же время увеличение в рационе здоровых добровольцев США Se в виде обогащенной муки не привело к достоверному улучшению вазомоторной функции эндотелия [17], что, возможно, связано с исходно высоким селеновым статусом.

Выводы

У больных ИБС, перенесших ИМ, имеет место сочетание выраженной гипоселенемии и умеренной ГГЦ. Низкий селеновый статус больных отражает недостаточное потребление микроэлемента жителями региона, однако характеризуется дополнительным снижением уровня селенемии в постинфарктном периоде по сравнению с группой здоровых лиц. Включение в состав комплексной терапии функционально связанных витаминов и Se-метионина нормализует уровень Se в плазме крови, обеспечивает снижение уровня ГЦ, уменьшение проявлений окислительного стресса и улучшение показателей функционального состояния эндотелия ПА и жесткости ОСА. Учитывая незначительную положительную динамику функционального состояния сосудов у больных, не принимавших витамины и Se, и положительную динамику функциональных свойств сосудов на фоне комплексной терапии, можно предположить, что фолатно-гомоцистеиновое звено и Se-содержащие белки играют значительную роль в стабилизации показателей функционального состояния эндотелия ПА и упруго-эластических свойств ОСА и что избранная схема с применением сочетания средств метаболической профилактики является эффективной у больных ИБС с перенесенным ИМ.

Литература

1. Зайцев В.А., Бутко З.Т., Ивашкевич Л.С. Гигиенические основы оценки селенового статуса населения Республики Беларусь // Вести нац. акад. наук. Бел. — 2006. — № 2. — С. 73–75.
2. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 3. — С. 37–42.
3. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. — 1986. — Vol. 74, № 6. — P. 1399–1406.
4. Ubbink J.B., Vermaak W.J., Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum // J. Chromatography. — 1991. — Vol. 565. — P. 441–446.
5. Gardiner P.H., Littlejohn D., Halls D.J., Fell G.S. Direct determination of selenium in human blood serum and plasma by electrothermal atomic absorption spectrometry // J. Trace Elem. Med. Biol. — 1995. — Vol. 9, № 2. — P. 74–81.
6. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 725–728.
7. Verde V., Fogliano V., Ritieni A., Maiani G., Morisco F., Caporaso N. Use of N,N-dimethyl-p-phenylenediamine to evaluate the oxidative status of human plasma // Free Radic. Res. — 2002. — Vol. 36, № 8. — P. 869–873.
8. Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Конев С.В. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра // Клинич. лаб. диагностика — 2004. — № 3. — С. 12–16.
9. Talwar D., Quasim T., McMillan D.C., Kinsella J., Williamson C., O'Reilly D.S. Optimisation and validation of a sensitive high-performance liquid chromatography assay for routine measurement of pyridoxal 5-phosphate in human plasma and red cells using pre-column semicarbazide derivatisation // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. — 2003. — Vol. 792, № 2. — P. 333–343.
10. Пырочкин А.В., Снежицкий В.А., Пырочкин В.М., Мирончик Е.В., Хакало Ж.К. Оценка эффективности фолиевой кислоты и пиридоксина в комплексной терапии больных с перенесенным инфарктом миокарда на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии // Дисфункция эндотелия: труды 5 международной научно-практической конф. — Витебск, 2008. — С. 196–199.
11. Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // J. Am. Med. Assoc. — 2000. — Vol. 35, № 1. — P. 60–66.
12. Erzen B., Gradisek P., Poredos P., Sabovic M. Treatment of essential arterial hypertension with enalapril does not result in normalization of endothelial dysfunction of the conduit arteries // Angiology. — 2006. — Vol. 57, № 2. — P. 187–192.
13. Steinbrenner H., Bilgic E., Alili L., Sies H., Brenneisen P. Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity // Free Radic. Res. — 2006. — Vol. 40, № 9. — P. 936–943.
14. McCarty M.F. Oxidants downstream from superoxide inhibit nitric oxide production by vascular endothelium — a key role for selenium-dependent enzymes in vascular health // Med. Hypotheses. — 1999. — Vol. 53, № 4. — P. 315–325.
15. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Homocysteine and glutathione peroxidase-1 // Antioxid. Redox. Signal. — 2007. — Vol. 9, № 11. — P. 1923–1940.
16. Constans J., Seigneur M., Blann A.D. et al. Effect of the antioxidants selenium and beta-carotene on HIV-related endothelium dysfunction // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 80, № 6. — P. 1015–1017.
17. Hawkes W.C., Laslett L.J. Selenium supplementation does not improve vascular responsiveness in healthy North American men // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296, № 2. — P. 256–262.